



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111861** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

A61K 31/50 (2006.01) C07D 213/69 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01) C07D 237/16 (2006.01)  
A61K 31/4418 (2006.01) C07D 401/06 (2006.01)  
A61K 31/4427 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/551 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)  
A61P 25/10 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01) C07D 471/10 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01) C07D 471/12 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)  
A61P 29/02 (2006.01)  
A61P 39/06 (2006.01)  
A61P 43/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

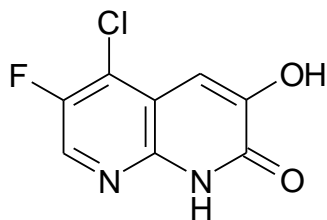
<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2014 04937</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Хондо Такесі (JP), Наканісі Кейта (JP), Ніімі Тацуа (JP), Варіза Масаіці (JP), Наматаме Ісідзі (JP), Харада Кацця (JP)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>14.11.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>24.06.2016</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>2011-250143</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: JP 0228187 (A), 30.01.1990 JP 0925234 (A), 28.01.1997 JP 2007517056 (A), 28.06.2007 WO 2008116301 (A1), 02.10.2008 WO 2011046920 (A1), 21.04.2011 JP 6284082 (A), 17.04.1987 GB 2025416 (A), 23.01.1980 WO 02053543 (A1), 11.07.2002 BLUTH R.: 'Pharmacological characterization of novel pyridazines' PHARMAZIE vol. 36, no. 11, 1981, pages 775 - 777 FENG Y.: 'Photolytic and microbial degradation of 3,5,6-trichloro-2-pyridinol' ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND CHEMISTRY vol. 17, no. 5, 1998, pages 814 - 819
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>15.11.2011</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>JP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.11.2014, Бюл.№ 22</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>24.06.2016, Бюл.№ 12</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/JP2012/079521, 14.11.2012</b>	

**(54) АРОМАТИЧНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ДИГІДРОКСИ****(57) Реферат:**

Запропоновано сполуку, яка характеризується інгібіторною дією щодо оксидази D-амінокислот (DAAO) та є корисною як, наприклад, профілактичний та/або терапевтичний агент при шизофренії або невропатичному болю.

C2  
111861  
UA

Автори даного винаходу дослідили сполуки, яка інгібують DAAO, та підтвердили, що дигідроксизаміщені ароматичні гетероциклічні сполуки мають інгібіторну дію щодо DAAO, та оформили даний винахід. Мається на увазі, що дигідроксизаміщені ароматичні гетероциклічні сполуки даного винаходу характеризується гарною інгібіторною дією щодо DAAO та можуть застосовуватися як профілактичний та/або терапевтичний агент при, наприклад, шизофренії або невропатичному болю.



(A)

Галузь техніки

[0001]

Даний винахід стосується ароматичної гетероциклічної сполуки дигідрокси, яка є корисною в якості активної речовини фармацевтичної композиції, наприклад, фармацевтичної композиції для лікування захворювань, які пов'язують з оксидазою D-амінокислот (DAAO).

Передумови винаходу

[0002]

Останнім часом вказувалось на зв'язок між D-серином та психіатричними захворюваннями, шизофренією, зокрема. Наприклад, повідомлялося про те, що концентрація D-серину є низькою як у сироватці крові, так і у цереброспінальній рідині пацієнтів, хворих на шизофренію (непатентний документ 1, непатентний документ 2). Окрім цього, повідомлялося про те, що комбіноване застосування D-серину та існуючих антипсихотичних лікарських препаратів покращує позитивні симптоми, негативні симптоми та когнітивну функцію у пацієнтів, хворих на шизофренію (непатентний документ 3).

D-серин продукується з L-серину за допомогою серин-рацемази та метаболізується за допомогою оксидази D-амінокислот (DAAO). Оскільки DAAO є поширеною у головному мозку (непатентний документ 4), очікується, що внутрішньомозкова концентрація D-серину буде підвищуватися, а когнітивна функція буде покращуватися при інгібуванні DAAO.

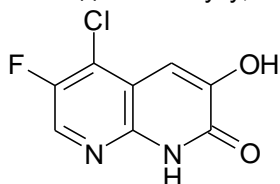
Окрім того, DAAO продукує, окрім оксидації D-серину, реактивні форми кисню, такі як пероксид водню, що є токсичними метаболітами. Відомо, що реактивні форми кисню беруть участь у процесах, пов'язаних з невропатичним болем, таких як гіпералгезія, тощо (непатентний документ 5). Більш того, метаболіт, зазначений вище, може спричиняти пошкодження нейронів. Таким чином, інгібування DAAO вважають корисним при психіатричних захворюваннях, включаючи шизофренію та біполярний розлад, при захворюваннях, що порушують процеси вивчення та пам'ять, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, тощо, а також при невропатичному болі та нейродегенеративних захворюваннях.

[0003]

Бензойна кислота відома як інгібітор DAAO (непатентний документ 6), а також відомо, що бензойна кислота пригнічує гіпералгезію, аллодинію та невропатичний біль (непатентні документи 7, 8), а також інші інгібітори DAAO пригнічують аллодинію у моделі невропатичного болю (патентний документ 1, патентний документ 2) та порушення процесів навчання, пам'яті, деменції (патентний документ 3).

[0004]

Повідомлялося про деякі сполуки, що мають інгібіторну дію щодо DAAO, і, наприклад, можна згадати сполуку, яка представлена наступною формулою (A) (непатентний документ 9).



(A)

[0005]

Окрім того, повідомлялося про те, що похідна сполука пірол карбонової кислоти (патентний документ 1, патентний документ 2) також має інгібуючу дію щодо DAAO.

[Перелік документів]

[патентні документи]

[0006]

[патентний документ 1] WO2005/066135

[патентний документ 2] WO2008/005456

[патентний документ 3] WO2003/039540

[непатентні документи]

[0007]

[непатентний документ 1] Журнал «Arch Gen Psychiatry», 2003, том 60, № 6, стор. 572 - 576

[непатентний документ 2] Журнал «Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry», 2005, том 29, № 5, стор. 767 - 769

[непатентний документ 3] Журнал «Biological Psychiatry», 2005, том 57, № 6, стор. 577 - 585

[непатентний документ 4] Журнал «Journal of Neurocytology», 1999, том 28, № 3, стор. 169 -

185

[непатентний документ 5] Журнал «Pain», 2004, том 111, №№ 1, 2, стор. 116 - 124

[непатентний документ 6] Журнал «Journal of Biological Chemistry», 1956, том 223, № 1, стор. 75 - 83

[непатентний документ 7] Журнал «Cellular and Molecular Neurobiology», 2008, том 28, № 4, стор. 581 - 91

[непатентний документ 8] Журнал «Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics», 2010, том 332, № 1, стор. 248 - 254

[непатентний документ 9] Журнал «Journal of Medicinal Chemistry», 2009, том 52, № 1, стор. 3576 - 3585

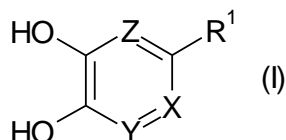
Короткий опис винаходу

Проблеми, що мають бути вирішені за допомогою даного винаходу

[0008] Ароматична гетероциклічна сполука дигідрокси, яка є корисною у якості активної речовини фармацевтичної композиції, наприклад, фармацевтичної композиції для лікування захворювань, які пов'язують з оксидазою D-амінокислот (DAAO), забезпечується.

Засоби вирішення проблем

[0009] Нещодавно метод FBDD (метод відкриття лікарських препаратів, заснований на фрагментах - Fragment-Based Drug Design) став привертати до себе увагу як метод пошуку інгібіторів. Автори даного винаходу провели інтенсивні дослідження із застосуванням методу FBDD та встановили, що сполуки за наступною формулою (I) або їх сіль спричиняють значну інгібуючу дію щодо DAAO, та, зокрема, є корисними у якості активної речовини фармацевтичної композиції для профілактики або лікування шизофренії та невропатичного болю, результатом чого стало допрацювання даного винаходу. Таким чином, даний винахід стосується сполуки за формулою (I) або її солі, фармацевтичної композиції, що містить сполуку за формулою (I) або її сіль та допоміжну речовину, зокрема, фармацевтичної композиції для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, наприклад, шизофренії та невропатичного болю.



де кожен символ має наступне значення:

X являє собою CR<sup>2</sup> або N,

Y являє собою CH або N, за умови, що X являє собою CR<sup>2</sup>, Y являє собою N,

Z являє собою CH, за умови, що як X, так і Y являють собою N, Z необов'язково являє собою N,

R<sup>1</sup> являє собою H, C<sub>1-10</sub> алкіл, -нижчий алкілен-OR<sup>3</sup>, галоген, необов'язково заміщений циклоалкіл, -L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> або -L<sup>2</sup>-N(-R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>,

R<sup>2</sup> являє собою H, нижчий алкіл, галоген або -нижчий алкілен-арил,

R<sup>3</sup> являє собою H або нижчий алкіл,

L<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкенілен-, -нижчий алкілен-O-, -нижчий алкілен-S(O)<sub>m</sub>- або -нижчий алкілен-C(O)-,

L<sup>2</sup> являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкілен-S(O)<sub>2</sub>- або -нижчий алкілен-C(O)-,

R<sup>4</sup> являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл або необов'язково заміщений ароматичний гетероцикл,

R<sup>5</sup> являє собою H, нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений арил,

R<sup>6</sup> являє собою нижчий алкіл, -L<sup>21</sup>-(необов'язково заміщений циклоалкіл), -L<sup>21</sup>-(необов'язково заміщений арил), -L<sup>21</sup>-(необов'язково заміщений неароматичний гетероцикл), -L<sup>21</sup>-(необов'язково заміщений ароматичний гетероцикл), -нижчий алкілен-OR<sup>7</sup> або -нижчий алкілен-N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>,

R<sup>7</sup> являє собою H або нижчий алкіл,

R<sup>8</sup> є однаковими або рвзними, та кожен являє собою нижчий алкіл,

L<sup>21</sup> являє собою зв'язок або -нижчий алкілен-, та

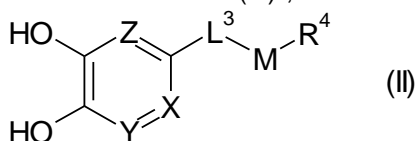
m являє собою ціле число від 0 до 2.

[0010]

Якщо інше на зазначено, то, коли символ певної хімічної формули в даній специфікації також застосовують у іншій хімічній формулі, цей символ має теж саме значення.

[0011]

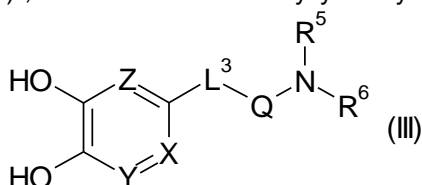
У формулі (I), наприклад, якщо  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-О-, -нижчий алкілен-S(O)<sub>m</sub>- або -нижчий алкілен-C(O)-, то він позначає сполуку наступної формули (II) або її сіль.



де  $L^3$  являє собою нижчий алкілен, та М являє собою О, S(O)<sub>m</sub> або C(O).

[0012]

У формулі (I), наприклад, якщо  $L^2$  являє собою -нижчий алкілен-S(O)<sub>2</sub>- або -нижчий алкілен-C(O)-, то він позначає сполуку наступної формули (III) або її сіль.



де Q являє собою S(O)<sub>2</sub> або C(O).

10

[0013]

Окрім цього, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку за формулою (I) або її сіль для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю. Фармацевтична композиція включає терапевтичний агент, що містить сполуку за формулою (I) або її сіль для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю.

Окрім цього, даний винахід стосується застосування сполуки за формулою (I) або її солі для продукування фармацевтичної композиції для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю, застосування сполуки за формулою (I) або її солі для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю, сполуки за формулою (I) або її солі для лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю, та методу лікування захворювань, які пов'язують з DAAO, зокрема, шизофренії та невропатичного болю, що вкоючає застосування ефективної кількості сполуки за формулою (I) або її солі у цілі. Під «ціллю» мається на увазі людина або інша тварина, яка потребує проведення профілактики або лікування, та у певному варіанті – людина, яка потребує проведення профілактики або лікування.

Ефект винаходу

[0014]

Сполука за формулою (I) або її сіль має інгібуючу дію щодо DAAO та може застосовуватися, наприклад, в якості профілактичного та/або терапевтичного агента для лікування шизофренії або невропатичного болю.

Короткий опис графічного матеріалу

[0015]

На Фіг. 1 показано поліпшувальну дію сполуки Ex.24, що випробовується, на МК-801 (дизоцилпін)індуковану порушену спонтанну зміну характеристик у мишей, де Ex. позначає приклад №, який згадується пізніше. На горизонтальній осі N позначає групу норми (застосування фізіологічного розчину+розчинник), та С позначає групу розчинника (МК-801+застосування розчинника). Рівень спонтанних змін у поведінці (рівень змін (%)) на вертикальній осі підраховують за допомогою наступної формули, та він стає індексом когнітивної функції.

Рівень змін (%) = 100 x число спонтанних змін у поведінці/(загальне число записів у групі-2)

де число спонтанних змін у поведінці являє собою число різних записів у групі, які було підтверджено тричі, наприклад, A→B→C. У таблиці ## позначає значну різницю у порівнянні з групою норми при критичному рівні менше 1% за результатами t-критерію Стьюдента. У таблиці \*\* позначає значну різницю у порівнянні з групою розчинника при критичному рівні менше 1% за результатами множинного порівняння за критерієм Даннета. n=8 позначає, що у кожній групі було 8 мишей.

Опис варіантів

[0016]

Даний винахід детально пояснюється далі.

50

[0017]

У даному описі, якщо інакше не зазначено, терміни «алкіл», «алкілен», «алкенілен» та «алкінілен» позначають нормальний ланцюг або розгалужений вуглеводневий ланцюг.

[0018]

5 Термін «нижчий алкіл» позначає нормальний ланцюг або розгалужений алкіл, який має від 1 до 6 атомів вуглецю (який далі у скороченому вигляді позначається як  $C_{1-6}$ ), наприклад, метил, етил, *n*-пропіл, ізопропіл, *n*-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил або подібні. Він позначає  $C_{1-4}$  алкіл у іншому варіанті, метил, етил або *n*-пропіл у іншому варіанті та метил у іншому варіанті.

10 [0019]

Термін «нижчий алкілен» позначає нормальний ланцюг або розгалужений  $C_{1-6}$  алкілен, наприклад, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, пропілен, бутилен, метилметилен, етилетилен, 1,2-диметилетилен, 1,1,2,2-тетраметилетилен, 1-метилбутилен або подібні. Він позначає  $C_{1-4}$  алкілен у іншому варіанті, метилен, етилен або пропілен у іншому варіанті, метилен у іншому варіанті, етилен у іншому варіанті та пропілен у іншому варіанті.

15

[0020]

Термін «нижчий алкенілен» позначає нормальний ланцюг або розгалужений  $C_{2-6}$  алкенілен, наприклад, вінілен, пропенілен, бутенілен, пентенілен, гексенілен, 1,3-бутадієнілен, 1,3-пентадієнілен або подібні. Він позначає  $C_{2-4}$  алкенілен у іншому варіанті та вінілен у іншому варіанті.

20

[0021]

Термін «нижчий алкінілен» позначає нормальний ланцюг або розгалужений  $C_{2-6}$  алкінілен, наприклад, етинілен, пропінілен, бутинілен, пентинілен, гексинілен, 1,3-бутадіїнілен, 1,3-пентадіїнілен або подібні. Він позначає  $C_{2-4}$  алкінілен у іншому варіанті та етинілен у іншому варіанті.

25

[0022]

Термін «галоген» позначає F, Cl, Br або I. Він позначає F або Cl у іншому варіанті та F у іншому варіанті.

30

[0023]

Термін «циклоалкіл» позначає групу кільця насиченого вуглеводню  $C_{3-10}$ . Циклоалкіл може мати містки, може мати декілька ненасичених зв'язків та може бути злитим з бензольним кільцем. Конкретні приклади включають циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогексеніл, адамантил, біцикло[4.2.0]окта-1,3,5-триєніл, 2,3-дигідро-1H-інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл, инданіл, флуоренілгрупу, тощо. У іншому варіанті він позначає циклогексил.

35

[0024]

Термін «арил» позначає групу кільця моноциклічного або трициклічного ароматичного вуглеводню  $C_{6-14}$ . Конкретні приклади включають феніл, нафтил, антраніл, тощо. Він позначає феніл у іншому варіанті та нафтил у іншому варіанті.

40

[0025]

Термін «ароматичний гетероцикл» позначає 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу, що містить один або більше гетеро атомів, вибраних з O, N та S, в якості атомів, з яких складається кільце, та ароматичний гетероцикл може бути злитим з циклоалкілом, арилом або моноциклічним ароматичним гетероциклом. Конкретні приклади включають піроліл, імідазоліл, піразоліл, тієніл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, індоліл, бензімідазоліл, індазоліл, хіноліл, імідазо[1,2-а]піридил, бензотриазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хіноксалініл, 1,8-а-дигідроімідазо[1,2-а]піридил, тощо. У іншому варіанті він позначає імідазоліл, піридил, бензімідазоліл або хіноліл.

45

[0026]

Термін «неароматичний гетероцикл» позначає неароматичну гетероциклічну групу, яка включає від 3 до 7 членів, що містить один або більше гетеро атомів, вибраних з O, N та S, в якості атомів, з яких складається кільце, та неароматичний гетероцикл може бути злитим з циклоалкілом, арилом, моноциклічним ароматичним гетероциклом або моноциклічним неароматичним гетероциклом, може мати частково ненасичений зв'язок та може формувати спіро кільце з циклоалкілом або неароматичним гетероциклом. Окрім того, атом сірки, який являє собою атом, що утворює кільце, може бути окисненим. Конкретні приклади включають азетидиніл, піролідиніл, піпериділ, імідазолідиніл, піразолідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл, тетрагідропіраніл, азепапіл, діазепапіл, індолініл, 2,3-дигідробензоімідазоліл, октагідропіроло[1,2-а]піразиніл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл,

50

55

60

бензодіоксоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідробензофураніл, 1,3-дигідро-спіро[2H-іден-2,4'-піперидиніл], 2-азаспіро[5.5]ундеканіл, 3,4-дигідро-спіро[нафтален-1(2H),3'-піперидиніл], 3,9-діазаспіро[5.5]ундеканіл, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридил, карбазоліл, 1,2,3,4-тетрагідро-2,7-нафтиридирил, 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридил, 6,7-дигідро-5H-піроло[3,4-b]піридил, 4,5,6,7-тетрагідро-1H-піразоло[3,4-c]піридил, тощо. У іншому варіанті він позначає піролідиніл, піперідил або піперазиніл.

[0027]

Термін «циклічний аміно» позначає зазначений вище «неароматичний гетероцикл», що має атом азоту та являє собою неароматичний гетероцикл, який має зв'язок на атомі азоту. Його приклади включають азетидин-1-іл, піразолідин-1-іл, імідазолідин-1-іл, 1,4-діазепан-1-іл, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азепан-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл, тощо. Він позначає піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, азепан-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл або 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл у іншому варіанті, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл або 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл у іншому варіанті, 6-членний моноциклічний циклічний аміно у іншому варіанті, та піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, або 1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл у іншому варіанті.

[0028]

У даній специфікації термін «необов'язково заміщений» позначає незаміщений або такий, що має від 1 до 5 замісників. Він позначає незаміщений або такий, що має від 1 до 3 замісників у одному варіанті, незаміщений або такий, що має один замісник у іншому варіанті, та незаміщений у іншому варіанті. При наявності множинних замісників відповідні замісники можуть бути однаковими або різними.

[0029]

Приклади замісника «необов'язково заміщеного циклоалкілу» для R<sup>1</sup>, «необов'язково заміщеного циклоалкілу», «необов'язково заміщеного арилу», «необов'язково заміщеного неароматичного гетероциклу» та «необов'язково заміщеного ароматичного гетероциклу» для R<sup>4</sup>, «необов'язково заміщеного циклоалкілу» та «необов'язково заміщеного арилу» для R<sup>5</sup>, та «необов'язково заміщеного циклоалкілу», «необов'язково заміщеного арилу», «необов'язково заміщеного неароматичного гетероциклу» та «необов'язково заміщеного ароматичного гетероциклу» для R<sup>6</sup> за формулою (I) включають замісники, вибрані з групи, що складається з групи D1.

Група D1

(1) галоген,

(2) -ОН,

(3) арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -О-нижчого алкілу, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогеном та -CN; -О-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогеном, -О-нижчим алкілом та -C(O)О-нижчим алкілом); -C(O)-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -О-нижчого алкілу та галогену); та -C(O)-нижчого алкенілен-арилу,

(4) -О-нижчий алкіл,

(5) ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та арилу; -О-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену); та -C(O)-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

(6) неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, нижчого алкілу та оксо; -О-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену); та -C(O)-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

(7) -NH<sub>2</sub>, -NH(нижчий алкіл) та -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>,

(8) циклоалкіл та -C(O)-циклоалкіл,

(9) -C(O)О-нижчий алкіл,

(10) -C(O)-нижчий алкіл,

(11) -NH-C(O)-нижчий алкіл,

(12) -S(O)<sub>m</sub>-нижчий алкіл, -S(O)<sub>m</sub>-неароматичний гетероцикл, -S(O)<sub>m</sub>-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами) та -S(O)<sub>m</sub>-(арил,

необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

- (13) -O-C(O)-нижчий алкіл,
- (14) -C(O)-NH-ароматичний гетероцикл,
- (15) -нижчий алкенілен-C(O)O-арил,
- (16) -NH-циклоалкіл,
- (17) -нижчий алкенілен-C(O)O-алкіл, та

(18) нижчий алкіл та -O-нижчий алкіл, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з замісників, описаних вище у (1) - (17) та

(19) оксо.

[0030]

Інший варіант групи D1 включає

(1) галоген,

(2) -ОН,

(3) арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -O-нижчого алкілу та -CN; -O-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, -O-нижчого алкілу та -C(O)O-нижчого алкілу); -C(O)-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -O-нижчого алкілу та галогену) та -C(O)-нижчого алкенілен-арилу,

(4) -O-нижчий алкіл та -O-(нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з арилу, заміщеного одним або більше галогенами, та галогену),

(5) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН, -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, -O-нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу, -O-арилу, ароматичного гетероциклу, неароматичного гетероциклу та -C(O)-неароматичного гетероциклу,

(6) неароматичний гетероцикл, -O-неароматичний гетероцикл та -C(O)-неароматичний гетероцикл,

(7) ароматичний гетероцикл, -O-ароматичний гетероцикл та -C(O)-ароматичний гетероцикл,

(8) -C(O)O-нижчий алкіл,

(9) -C(O)-нижчий алкіл,

(10) циклоалкіл та -C(O)-циклоалкіл,

(11) -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>,

(12) -NH-C(O)-нижчий алкіл,

(13) -S-нижчий алкіл, -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл, -S(O)<sub>2</sub>-неароматичний гетероцикл, -S(O)<sub>2</sub>-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами), -S(O)<sub>2</sub>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

(14) -O-C(O)-нижчий алкіл,

(15) -C(O)-NH-ароматичний гетероцикл,

(16) -NH-циклоалкіл та

(17) оксо.

[0031]

У іншому варіанті група D1 включає

(1) галоген,

(2) арил,

(3) -O-(нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами) та

(4) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами.

[0032]

У іншому варіанті група D1 включає

(1) галоген,

(2) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами, та

(3) арил.

[0033]

Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного циклоалкілу» за формулою (I) включає

(1) нижчий, алкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН та -O-нижчого алкілу,



(2) галоген,  
 (3) -ОН,  
 (4) арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу та  $C_{3-10}$  циклоалкілу, та

5 (5) оксо.

[0034]

Іншим варіантом прийнятного замісника «необов'язково заміщеного циклоалкілу» за формулою (I) є арил.

[0035]

10 Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного арилу» за формулою (I) включає

(1) нижчий алкіл та -О-нижчий алкіл, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу, арилу та -О-арилу,

15 (2) галоген,

(3) -ОН,

(4) циклоалкіл та -О-циклоалкіл, де компонент циклоалкілу є необов'язково заміщеним одним або більше нижчими алкілами,

(5) ціано,

20 (6) арил, -О-арил, -C(O)-арил та -C(O)-нижчий алкенілен-арил, де компонент арилу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу, -О-(нижчий алкіл, заміщений одним або більше галогенами) та нижчий алкіл, заміщений одним або більше галогенами,

25 (7) гетероцикл та -О-ароматичний гетероцикл, де компонент ароматичного гетероциклу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену,

(8) неароматичний гетероцикл та -О-неароматичний гетероцикл, де компонент неароматичного гетероциклу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену,

30 (9) -C(O)-нижчий алкіл, -C(O)О-нижчий алкіл, -NH-C(O)-нижчий алкіл та -нижчий алкенілен-C(O)О-нижчий алкіл, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та -ОН,

(10) -NH<sub>2</sub>, -NHR<sup>8</sup> та -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>,

(11) -S-нижчий алкіл, -S(O)-нижчий алкіл та -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл та

35 (12) -NH-C(O)-нижчий алкіл.

[0036]

Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного арилу» за формулою (I) включає

40 (1) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -ОН, -О-нижчого алкілу, галогену, арилу та -О-арилу,

(2) галоген,

(3) -О-(нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та -ОН),

(4) арил, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

45 (5) -О- (арил, необов'язково заміщений нижчим алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами),

(6) -C(O)-арил,

(7) -C(O)-нижчий алкенілен-арил,

(8) -NH-C(O)-нижчий алкіл,

50 (9) ароматичний гетероцикл,

(10) неароматичний гетероцикл,

(11) -C(O)-нижчий алкіл,

(12) -S-нижчий алкіл та -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл,

(13) -нижчий алкенілен-C(O)О-нижчий алкіл,

55 (14) циклоалкіл,

(15) -О-неароматичний гетероцикл та

(16) -C(O)О-нижчий алкіл.

[0037]

60 Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного арилу» за формулою (I) включає

- (1) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,
- (2) галоген та
- (3) арил.

[0038]

5 Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного ароматичного гетероциклу» за формулою (I) включає

(1) нижчий алкіл та -О-нижчий алкіл, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН та -О-нижчого алкілу,

10 (2) галоген,

(3) арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу, -О-(нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами) та нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами,

15 (4) неароматичний гетероцикл та -О-неароматичний гетероцикл, де компонент неароматичного гетероциклу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену та

(5) оксо.

[0039]

20 Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного ароматичного гетероциклу» за формулою (I) включає

(1) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше галогенами,

(2) галоген,

(3) -О-нижчий алкіл,

(4) -О-неароматичний гетероцикл та

25 (5) арил.

[0040]

Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного неароматичного гетероциклу» за формулою (I) включає

30 (1) нижчий алкіл та -L<sup>21</sup>-О-нижчий алкіл, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу, циклоалкілу, арилу (арил є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, та -О-нижчого алкілу), -О-арилу (компонент арилу у -О-арилі є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, та -О-нижчого алкілу), ароматичного гетероциклу (ароматичний гетероцикл є необов'язково заміщеним одним або більше нижчими алкілами), неароматичного гетероциклу (неароматичний гетероцикл є необов'язково заміщеним оксо), -C(O)-ароматичного гетероциклу, -C(O)-неароматичного гетероциклу та -N(нижчого алкілу)<sub>2</sub>,

40 (2) галоген,

(3) -ОН,

(4) циклоалкіл, -О-циклоалкіл, -NH-циклоалкіл та -C(O)-циклоалкіл, де компонент циклоалкілу є необов'язково заміщеним одним або більше нижчими алкілами,

45 (5) -L<sup>21</sup>-арил, -О-арил, -C(O)-арил та -S(O)<sub>m</sub>-арил, де компонент арилу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -О-нижчого алкілу, -C(O)О-нижчого алкілу та -CN,

(6) ароматичний гетероцикл, -О-ароматичний гетероцикл, -C(O)-ароматичний гетероцикл, -C(O)NH-ароматичний гетероцикл та -S(O)<sub>m</sub>-ароматичний гетероцикл, де компонент ароматичного гетероциклу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, арилу, галогену та -ОН,

50 (7) неароматичний гетероцикл, -О-неароматичний гетероцикл, -C(O)-неароматичний гетероцикл та -S(O)<sub>m</sub>-неароматичний гетероцикл, де компонент неароматичного гетероциклу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -ОН, -О-нижчого алкілу та оксо,

55 (8) -C(O)О-нижчий алкіл, -OC(O)-нижчий алкіл, -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл та -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>, де компонент нижчого алкілу є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та -ОН, та

(9) оксо.

[0041]

Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного неароматичного гетероциклу» за формулою (I) включає

(1) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з арилу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та -О-нижчого алкілу, -О-арилу, ароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами, неароматичного гетероциклу, необов'язково заміщеного оксо, -C(O)-неароматичного гетероциклу, циклоалкілу, -О-нижчого алкілу та -N(нижчого алкілу)<sub>2</sub>,

(2) -О-(нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилом, необов'язково заміщеним одним або більше галогенами),

(3) галоген,

(4) -ОН,

(5) арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -CN та -О-нижчого алкілу,

(6) -О-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -О-нижчого алкілу та -C(O)О-нижчого алкілу),

(7) -C(O)-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -О-нижчого алкілу та галогену),

(8) -S(O)<sub>2</sub>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

(9) неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -ОН та оксо,

(10) -О-неароматичний гетероцикл,

(11) -C(O)-неароматичний гетероцикл,

(12) -S(O)<sub>2</sub>-неароматичний гетероцикл,

(13) ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше арилами,

(14) -О-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену),

(15) -C(O)-ароматичний гетероцикл,

(16) -S(O)<sub>2</sub>-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами),

(17) -C(O)-NH-ароматичний гетероцикл,

(18) циклоалкіл,

(19) -C(O)-циклоалкіл,

(20) -NH-циклоалкіл,

(21) оксо,

(22) -S(O)<sub>2</sub>-нижчий алкіл,

(23) -C(O)О-нижчий алкіл,

(24) -О-C(O)О-нижчий алкіл,

(25) -О-C(O)-нижчий алкіл та

(26) -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>.

[0042]

Інший варіант прийнятного замісника «необов'язково заміщеного неароматичного гетероциклу» за формулою (I) включає

(1) нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та -О-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, -C(O)О-нижчого алкілу та -О-C(O)-нижчого алкілу,

(2) арил, необов'язково заміщений одним або більше -CNs, -нижчий алкілен-О-арил, -нижчий алкілен-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та -О-нижчого алкілу), -C(O)-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з -О-нижчого алкілу та галогену), -О-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, -О-нижчого алкілу та -C(O)-О-нижчого алкілу), -О-нижчий алкілен-(арил, необов'язково заміщений одним або більше галогенами) та -S(O)<sub>2</sub>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену та нижчого алкілу),

(3) неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з оксо, -ОН та нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-неароматичний

гетероцикл, -C(O)-неароматичний гетероцикл, -нижчий алкілен-C(O)-неароматичний гетероцикл та -нижчий алкілен-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше оксо),

(4) ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше арилами, -O- (ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу та галогену), -C(O)-ароматичний гетероцикл, -S(O)<sub>2</sub>- (ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами), -C(O)-NH-ароматичний гетероцикл та -нижчий алкілен-(ароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами),

(5) циклоалкіл, -нижчий алкілен-циклоалкіл, -C(O)-циклоалкіл та -NH-циклоалкіл,

(6) -нижчий алкілен-N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>,

(7) оксо та

(8) -N(нижчий алкіл)<sub>2</sub>.

[0043]

Певні варіанти даного винахіду описані нижче.

[0044]

(1) У одному варіанті X, Y та Z, Z являє собою CH, у іншому варіанті, X являє собою CH, Y являє собою N, та Z являє собою CH, та у іншому варіанті X являє собою N, Y являє собою N, та Z являє собою CH.

(2) У одному варіанті R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою C<sub>1-10</sub> алкіл, -нижчий алкілен-OR<sup>3</sup>, галоген, необов'язково заміщений циклоалкіл або -нижчий алкілен-(необов'язково заміщений циклоалкіл), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>1</sup>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, -O-нижчого алкілу, -O-нижчого алкілен-OH, -O-(нижчий алкіл, заміщений одним або більше галогенами), -S(O)<sub>m</sub>-нижчого алкілу, циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, -нижчого алкілен-арилу, -O-арилу, ароматичного гетероциклу, неароматичного гетероциклу, -C(O)-нижчого алкілу, -C(O)-арилу, -C(O)-нижчого алкенілен-арилу, -NH-C(O)-нижчого алкілу та -нижчого алкенілен-C(O)-нижчого алкілу), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>1</sup>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, -O-(нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами) та арилу), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>1</sup>-(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та арилу), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>1</sup>-необов'язково заміщений циклоалкіл, у іншому варіанті, R<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-C(O)-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -N(нижчого алкілу)<sub>2</sub>, -нижчого алкілен-фенілу, -нижчого алкілену-O-нижчого алкілу, -нижчого алкілену-O-фенілу та морфолінільної групи), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-(необов'язково заміщений ароматичний гетероцикл), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -L<sup>2</sup>-N(-R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-(феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, -O-нижчого алкілу, -O-(нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами) та необов'язково заміщеного арилу), у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-(феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та арилу), та у іншому варіанті R<sup>1</sup> являє собою -нижчий алкілен-O-(феніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, -O-нижчого алкілу, -O-(нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами), циклоалкілу, -L<sup>21</sup>-фенілу, -O-необов'язково заміщеного арилу, -C(O)-нижчого алкілу, -C(O)-фенілу, -C(O)-нижчого алкенілен-арилу, -нижчого алкенілен-C(O)-нижчого алкілу, -NH-C(O)-нижчого алкілу, -S(O)<sub>2</sub>-нижчого алкілу, піперидільної групи та хінолінільної групи).

(3) У одному варіанті R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> являє собою H або нижчий алкіл, та у іншому варіанті R<sup>2</sup> являє собою H.

(4) У одному варіанті R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> являє собою нижчий алкіл, та у іншому варіанті R<sup>3</sup> являє собою H.

(5) У одному варіанті R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений арил, у іншому варіанті R<sup>4</sup> являє собою циклоалкіл або арил, кожен з

яких є необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з групи D1, у іншому варіанті  $R^4$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з групи D1, у іншому варіанті циклоалкіл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з групи D1, у іншому варіанті  $R^4$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, -O-(нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами) та арилу, та у іншому варіанті  $R^4$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та арилу.

(6) У одному варіанті  $R^5$ ,  $R^5$  являє собою H або нижчий алкіл, у іншому варіанті  $R^5$  являє собою H, та у іншому варіанті  $R^5$  являє собою нижчий алкіл.

(7) У одному варіанті  $R^6$ ,  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен- $N(R^8)_2$ , -нижчий алкілен-(арил, необов'язково заміщений одним або більше неароматичними гетероциклами), -нижчий алкілен-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами), -нижчий алкілен-ароматичний гетероцикл, у іншому варіанті  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен- $N(R^8)_2$ , у іншому варіанті  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен-(арил, необов'язково заміщений одним або більше неароматичними гетероциклами), у іншому варіанті  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами), та у іншому варіанті  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен-ароматичний гетероцикл.

(8) Одним варіантом  $R^7$  є H.

(9) У одному варіанті  $R^8$  кожен  $R^8$  являє собою метил.

(10) У одному варіанті  $L^1$ ,  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкілен-O-, -нижчий алкілен-S- або -нижчий алкілен-C(O)-, у іншому варіанті  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкілен-O- або -нижчий алкілен-S-, у іншому варіанті  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-, у іншому варіанті  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-O-, у іншому варіанті  $L^1$  являє собою метилен або етилен, та у іншому варіанті  $L^1$  являє собою етилен.

(11) У одному варіанті  $L^2$ ,  $L^2$  являє собою -нижчий алкілен- або -нижчий алкілен-C(O)-, у іншому варіанті  $L^2$  являє собою -нижчий алкілен-, у іншому варіанті  $L^2$  являє собою -нижчий алкілен-C(O)-, у іншому варіанті  $L^2$  являє собою метилен або етилен, та у іншому варіанті  $L^2$  являє собою етилен.

(12) У одному варіанті  $L^{21}$ ,  $L^{21}$  являє собою -нижчий алкілен-.

(13) Сполука, що являє собою комбінацію двох або більше груп, описаних вище, (1) - (12) або їх солей.

[0045]

Як описано вище у (13), даний винахід включає сполуку, що являє собою комбінацію двох або більше груп, описаних вище, (1) - (12) або їх солей. Конкретні приклади також включають наступні варіанти.

[0046]

(14) Сполука, де Z являє собою CH, та  $R^1$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, -нижчий алкілен-OR<sup>3</sup>, галоген, необов'язково заміщений циклоалкіл або -нижчий алкілен-необов'язково заміщений циклоалкіл або їх сіль.

(15) Сполука, де Z являє собою CH, та  $R^1$  являє собою - $L^1$ -(арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, галогену, нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами, -O-нижчого алкілу, -O-нижчого алкілену-OH, -O-(нижчого алкілу, заміщеного одним або більше галогенами), -S(O)<sub>m</sub>-нижчого алкілу, циклоалкілу, необов'язково заміщеного арилу, -нижчого алкілен-арилу, -O-арилу, ароматичного гетероциклу, неароматичного гетероциклу, -C(O)-нижчого алкілу, -C(O)-арилу, -C(O)-нижчого алкенілен-арилу, -NH-C(O)-нижчого алкілу та -нижчого алкенілену-C(O)O-нижчого алкілу) або їх сіль.

(16) Сполука, де Z являє собою CH, та  $R^1$  являє собою -нижчий алкілен-C(O)- (неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, -N(нижчого алкілу)<sub>2</sub>, -нижчого алкілен-фенілу, -нижчого алкілену-O-нижчого алкілу, -нижчого алкілен-O-фенілу та морфолінільної групи) або їх сіль.

(17) Сполука, де Z являє собою CH, та  $R^1$  являє собою -нижчий алкілен-(необов'язково заміщений ароматичний гетероцикл) або їх сіль.

(18) Сполука, де X являє собою N, Y являє собою CH,  $R^1$  являє собою - $L^1$ - $R^4$ ,  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкілен-O- або -нижчий алкілен-S-, та  $R^4$  являє собою необов'язково заміщений циклоалкіл або необов'язково заміщений арил, або їх сіль.

(19) Сполука за (18), де  $R^4$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, -O-(нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами) та арилу, або його сіль.

(20) Сполука за (19), де  $R^4$  являє собою арил, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами, галогену та арилу, або його сіль.

(21) Сполука за (20), де  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен або його сіль.

(22) Сполука, де  $Z$  являє собою  $CH$ , та  $R^1$  являє собою  $-L^2-N(-R^5)R^6$ , або їх сіль.

(23) Сполука за (14), де  $R^3$  являє собою нижчий алкіл або його сіль.

(24) Сполука за (22), де  $R^5$  являє собою  $H$  або нижчий алкіл, або їх сіль.

(25) Сполука за (22) або (24), де  $R^6$  являє собою -нижчий алкілен- $N(R^8)_2$ , -нижчий алкілен-(арил, необов'язково заміщений одним або більше неароматичними гетероциклами), -нижчий алкілен-(неароматичний гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більше нижчими алкілами) або -нижчий алкілен-ароматичний гетероцикл, або їх сіль.

(26) Сполука за (25), де кожен  $R^8$  являє собою метил або його сіль.

(27) Сполука за (15), де  $L^1$  являє собою -нижчий алкілен-, -нижчий алкілен-O-, -нижчий алкілен-S- або -нижчий алкілен-C(O)-, або їх сіль.

(28) Сполука за (22), де  $L^2$  являє собою -нижчий алкілен- або -нижчий алкілен-C(O)-, або їх сіль.

[0047]

Специфічні приклади сполуки, що входить до сполуки за формулою (I), або її солі включають наступні.

4-гідрокси-6-{2-[4-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,

4-гідрокси-6-[2-(4-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,

6-[2-(біфеніл-4-іл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,

4-гідрокси-6-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,

6-[2-(3-флуорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,

4-гідрокси-6-[2-(3-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,

6-[2-(2,4-дифлуорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,

4-гідрокси-6-[2-(2-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,

6-[2-(3,5-дифлуорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,

6-(2-циклогексилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он та

4-гідрокси-6-[2-(1-нафтил)етил]піридазин-3(2H)-он,

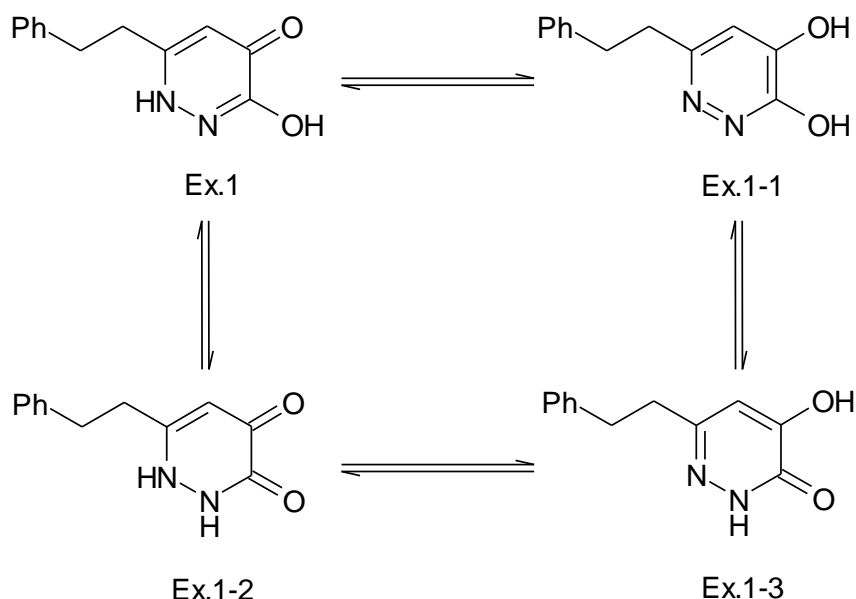
або їх сіль.

[0048]

Сполука за формулою (I) може містити таутомер та геометричний ізомер залежно від типу замісника. У даній специфікації сполука за формулою (I) може бути описана тільки як одна форма ізомеру. Однак, даний винахід включає інші ізомери, а також включає відокремлені ізомери та їх суміш.

Окрім цього, сполука за формулою (I) може мати асиметричний атом вуглецю та аксиальну хиральність, та оптичні ізомери можуть бути присутні, базуючись на цьому. Даний винахід також включає відокремлені оптичні ізомери сполуки за формулою (I) та їх суміш.

Окрім цього, сполука за формулою (I) може мати множинність резонансних структур. В той час як у даному винаході описано одну з них, резонансна структура не обмежується нею. Резонансні структурні формули (Ex. 1-1 - Ex. 1-3) прикладу 1 (Ex. 1) наведені нижче в якості прикладів прикладів. Ex. позначає № прикладу, який згадується пізніше.



[0049]

Більш того, даний винахід включає фармакологічно прийнятні проліки сполуки, представленою формулою (I). Фармакологічно прийнятні проліки являють собою сполуку, що має групу, яка може перетворюватися на аміно групу, гідрокси групу, карбоксил групу, тощо, шляхом сольволізу або за фізіологічних умов. Приклади груп, що утворюють проліки, включають групи, описані у Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) та «Розробка фармацевтичного препарату» (Development of Pharmaceutical Product)(Hirokawa Shoten, 1990) Том 7, «Molecule Design», с. 163-198.

[0050]

Сіль сполуки за формулою (I) являє собою фармацевтично прийнятну сіль сполуки за формулою (I), яка може утворювати кислотно-адитивну сіль або сіль з основою в залежності від виду замісника. Специфічні приклади включають кислотно-адитивні солі з неорганічними кислотами, такі як соляна кислота, бромистоводнева кислота, йодоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота, тощо, та органічні кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, щавелева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, яблучна кислота, мигдалева кислота, винна кислота, дибензоїлвинна кислота, дитолуолвинна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, аспаргінова кислота, глутамінова кислота, тощо; солі з неорганічними основами, такими як натрій, калій, магній, кальцій, алюміній, тощо, та органічними основами, такими як метиламін, етиламін, етаноламін, лізин, орнітин, тощо; солі з різними амінокислотами, такими як ацетиллейцил, тощо, та похідними амінокислот; сіль амонію, тощо.

[0051]

Більш того, даний винахід також включає різні гідрати та сольвати, а також речовини, що мають кристалічний поліморфізм сполуки за формулою (I) або її солі. Окрім того, даний винахід також включає сполуки, мічені різними радіоактивними або нерадіоактивними ізотопами.

[0052]

(Метод виробництва)

Сполука за формулою (I) та сіль можуть бути одержані шляхом застосування різних відомих методів синтезу за умови, що характеристики застосування ґрунтуються на базовій структурі та на виді замісників. У таких процедурах інколи є технічно ефективним, залежно від типу функціональної групи, заміщення функціональної групи відповідною захисною групою (групою, що легко перетворюється на функціональну) протягом операції перетворення вихідного матеріалу на проміжний продукт. Приклади таких захисних груп включають захисні групи, що описані у P. G. M. Wuts and T. W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (Захисні групи в органічному синтезі)(4-те видання. 2006), тощо, та можуть бути вибрані як такі, що відповідають умовам реакції. У таких процесах бажану сполуку можна одержати шляхом проведення реакції після введення захисної групи з наступним видаленням захисної групи за необхідності.

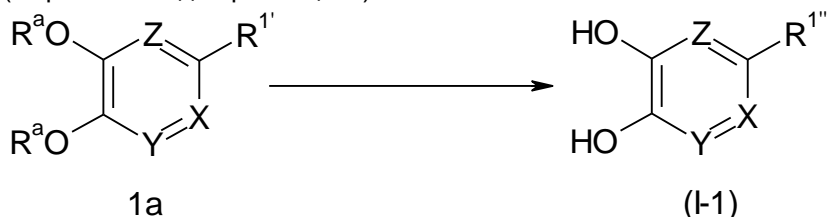
Проліки сполуки за формулою (I) можуть бути одержані, подібно до захисних груп, зазначених вище, шляхом введення певної групи протягом операції перетворення вихідного матеріалу у проміжний продукт або додаткової реакції одержаної сполуки за формулою (I). Реакцію можна проводити шляхом застосування методу, відомого спеціалістам у даній галузі, такого як традиційна естерифікація, амідкування, дегідрація, тощо.

[0053]

Методи репрезентативного виробництва сполуки за формулою (I) пояснюються нижче. Кожен метод виробництва також може проводитися відповідно до нормативних документів, що додаються до пояснення. Метод виробництва кожного винаходу не обмежується прикладами, що наведені нижче.

[0054]

(Перший метод виробництва)



де  $R^a$  є однаковими або різними, та кожен являє собою H, захисна група, така як бензильна група, параметоксибензильна група, метоксиметильна група, метальна група, тощо,  $R^{1'}$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, -нижчий алкінілен- $OR^3$ , необов'язково заміщений циклоалкеніл, -нижчий алкенілен- $R^4$ , -нижчий алкенілен- $C(O)-R^4$ , -нижчий алкенілен- $N(-R^5)R^6$  або -нижчий алкенілен- $C(O)-N(-R^5)R^6$ ,  $R^{1''}$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, -нижчий алкілен- $OR^3$ , необов'язково заміщений циклоалкіл, -нижчий алкілен- $R^4$ , -нижчий алкенілен- $R^4$ , -нижчий алкілен- $C(O)-R^4$ , -нижчий алкілен- $N(-R^5)R^6$  або -нижчий алкілен- $C(O)-N(-R^5)R^6$ , за умови, що обидва  $R^a$  не являють собою H одночасно.

[0055]

У даному методі виробництва сполука 1a є незахищеною для одержання сполуки (I-1) даного винаходу, яка являє собою сполуку (I) даного винаходу, де  $R^1$  являє собою  $C_{1-10}$  алкіл, -нижчий алкілен- $OR^3$ , необов'язково заміщений циклоалкіл, -нижчий алкілен- $R^4$ , -нижчий алкенілен- $R^4$ , -нижчий алкілен- $C(O)-R^4$ , -нижчий алкілен- $N(-R^5)R^6$  або -нижчий алкілен- $C(O)-N(-R^5)R^6$ .

[0056]

У даній операції, наприклад, коли  $R^a$  являє собою бензильну групу або параметоксибензильну групу, сполуку 1a та металевий каталізатор застосовують у еквівалентних кількостях або одну з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують при атмосфері водню у розчиннику, що є інертним по відношенню до реакції, зазвичай протягом 1 години - 5 днів. Дану реакцію зазвичай проводять за умов від охолодження до нагрівання, переважно при кімнатній температурі. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, тощо, ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксигетан, тощо, воду, етилацетат, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид та їх суміші. Як металевий каталізатор, паладієві каталізатори, такі як паладієвий вуглець, паладієва чернь, паладію гідроксид, паладій-барій сульфат, тощо, платинові каталізатори, такі як платинова пластина, оксид платини, тощо, нікелеві каталізатори, такі як редукований нікель, нікель Ренея, тощо, родієві каталізатори, такі як тристрифенілфосфінхлорородій, тощо, залізні каталізатори, такі як редуковане залізо, тощо, та інші застосовуються переважно. Замість газу водню також можна застосовувати мурашину кислоту або амонію форміат у еквівалентній кількості - надлишкова кількість відносно сполуки 1a, як джерело водню.

Коли  $R^1$  сполуки 1a являє собою -нижчий алкінілен- $OR^3$ , необов'язково заміщений циклоалкеніл, -нижчий алкенілен- $R^4$ , -нижчий алкенілен- $C(O)-R^4$ , -нижчий алкенілен- $N(-R^5)R^6$  або -нижчий алкенілен- $C(O)-N(-R^5)R^6$ , компонент алкінілену, компонент алкенілену та ненасичений компонент циклоалкенілу можуть бути редуковані одночасно із зазначеним вище зняттям захисних груп.

Окрім методу, зазначеного вище, за кислотних умов, сполуку 1a та тіоанізол використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та у сполуки 1a захисна група може бути знятою у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання, переважно при кімнатній температурі. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, її можна проводити при застосуванні галогенізованих



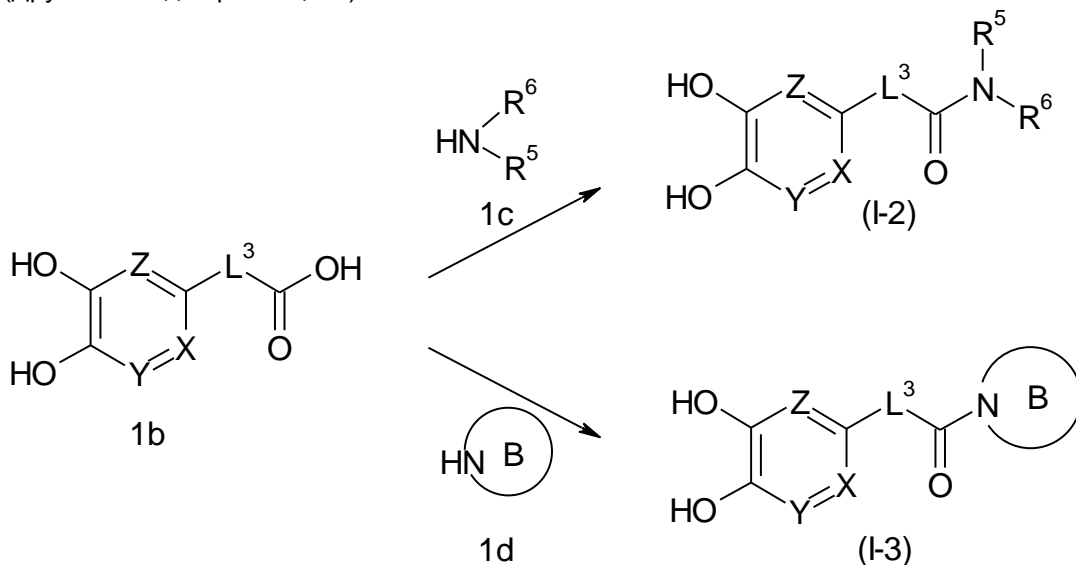
вуглеводнів, таких як дихлорметан, хлороформ, тощо, та подібними, або без розчинника. Окрім того, кислотних умов можна досягти за допомогою трифтороцтової кислоти, тощо.

Окрім того, сполуку 1a та трьохбромистий бор використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та у сполуки 1a захисна група може бути знятою у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання, переважно при кімнатній температурі. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають галогенізовані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тощо та подібні.

[документи]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996  
The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th Ed.)" vol. 19 (2005) (Maruzen)  
[0057]

(Другий метод виробництва)



де В являє собою необов'язково заміщену циклічну аміно групу.

[0058]

У даному методі виробництва одержують сполуку (I-2) або (I-3) даного винаходу, яка є сполукою (I) даного винаходу, де  $R^1$  являє собою -нижчий алкілен- $C(O)-N(R^5)R^6$  або -нижчий алкілен- $C(O)-$ (необов'язково заміщений циклічний аміно).

[0059]

У даній операції сполуку (I-2) або (I-3) даного винаходу одержують за допомогою амідуювання сполуки 1b та сполуки 1c або 1d.

[0060]

У даній операції сполуку 1b та сполуку 1c або 1d використовують у еквівалентних кількостях або одну з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у присутності конденсуючого агента у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання переважно при температурі від  $-20^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$  зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 7 днів. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тощо, галогенізовані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ, тощо, ефіри такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил, воду та їх суміш. Приклади конденсуючих агентів включають, не обмежуючись ними, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід, дициклогексилкарбодіїмід, 1,1'-карбонілдіїмідазол, дифенілфосфоріл азид, оксихлорид фосфору, полістирольна смола, що є носієм конденсуючого агента (наприклад, PS-карбодіїмід). Інколи перевага надається застосуванню допоміжної речовини (наприклад, 1-гідроксибензотріазолу) для проведення реакції. Інколи є ефективним проводити реакцію за присутності органічної основи, такої як тріетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, тощо, або неорганічної основи, такої як калію карбонат, натрію карбонат, калію гідроксид, тощо, для рівномірного перебігу реакції.

Також можливо застосовувати метод, що передбачає перетворення компоненту карбоксильної групи сполуки 1b у реактивну похідну речовину, з наступною реакцією зі сполукою 1c або 1d. Приклади реактивних похідних речовин карбоксильної кислоти включають галогенангідриди, одержані реакцією з галогенуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору,

тіонілхлорид, тощо, змішані кислотні ангідриди одержані реакцією з ізобутил хлороформатом, тощо, активні естери, одержані реакцією конденсації з 1-гідроксибензотриазолом, тощо та подібні. Ці реактивні похідні речовини можуть вступати в реакцію зі сполукою 1с або 1d у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, таким як галогенізовані вуглеводні, ароматичні вуглеводні, ефіри, тощо, за умов від охолодження до нагрівання, переважно при температурі від -20°C до 60°C.

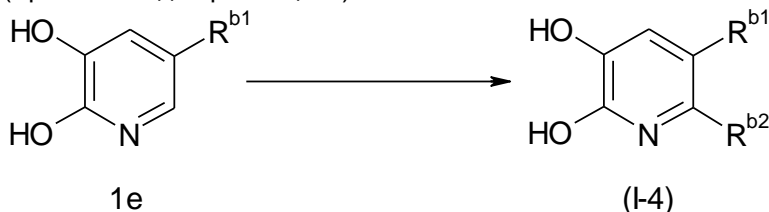
[документи]

S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd edition, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th ed.)" vol. 16 (2005) (Maruzen)

[0061]

(Третій метод виробництва)



де  $R^{b1}$  являє собою хлорогрупу або бромогрупу, та  $R^{b2}$  являє собою галоген, за умови, що  $R^{b2}$  являє собою хлорогрупу,  $R^{b1}$  являє собою бромогрупу.

[0062]

У даному методі виробництва одержують сполуку (I-4) даного винаходу, яка являє собою сполуку (I) даного винаходу, де X являє собою C-галоген, Y являє собою N, Z являє собою CH, та  $R^1$  являє собою хлорогрупу або бромогрупу.

[0063]

У даній операції сполуку (I-4) даного винаходу одержують шляхом галогенування сполуки 1е.

[0064]

У даній операції сполуку 1е та галогенуючий агент використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов кімнатної температури до умов нагрівання, переважно при кімнатній температурі, зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Галогенуючий агент може бути будь-яким за умови, що він являє собою галогенуючий агент, який зазвичай застосовують для галогенної реакції заміщення водню на ароматичному кільці, та переважно застосовують галогенні елементи, такі як хлор, бром, тощо, перброміди, такі як діоксан дибромід, фенілтриметиламоній трибромід, піридиній гідробромід пербромід, піролідон гідротрибромід, тощо та подібні. Також можливо застосовувати імід галогенуючі агенти, такі як N-бромосукцинімід, N-хлоросукцинімід, тощо, галогенізовані водні, такі як хлорид водню, бромід водню, тощо, металевий реагент, наприклад, галоїди міді (II), такі як бромід міді (II), хлорид міді (II), тощо та подібні.

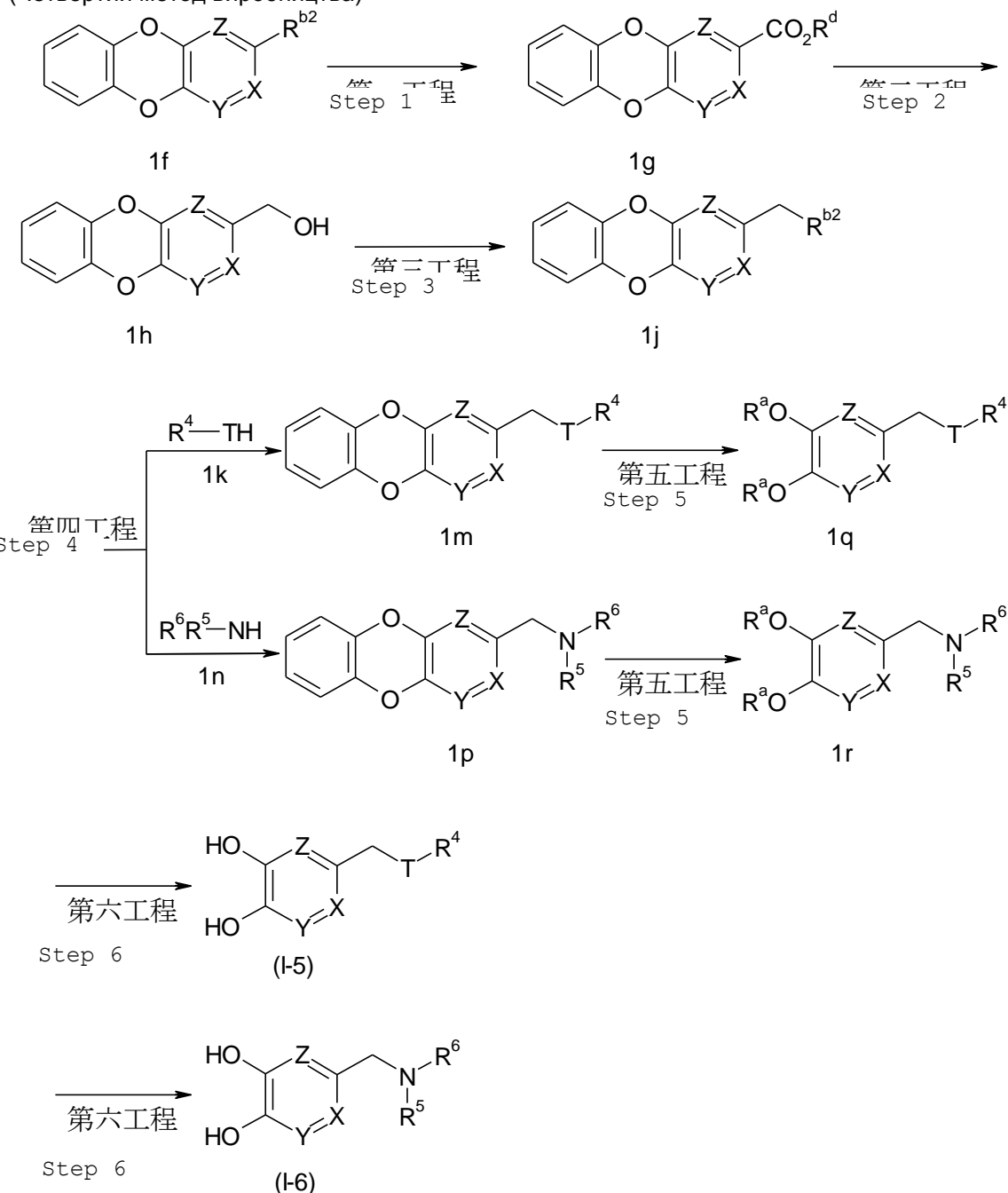
Коли елемент галогену або пербромід застосовують в якості галогенуючого агента, сполука 1е може вступати у реакцію з галогенуючим агентом у органічному розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, наприклад, галогенізовані вуглеводні, ефіри, спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, етиленгліколь, тощо, ароматичні вуглеводні, естери, такі як етилацетат, тощо, оцтова кислота, N,N-диметилформамід, тощо. За необхідності реакцію можна проводити у присутності невеликої кількості каталізатора, такого як галогенізований водень, тощо, при переважній температурі реакції від -30°C до температури флегми розчинника, що застосовують.

Коли галогенізований водень застосовують в якості галогенуючого агента, сполука (1е) вступати у реакцію з галогенуючим воднем у його кислотному розчині або основному розчині, такому як водяний розчин натрію гідроксиду, тощо, при переважній температурі реакції від -30°C до температури флегми розчинника, що застосовують.

Окрім того, реакцію із застосуванням металевого реагенту зазвичай краще проводити шляхом розчинення сполуки 1е у органічному розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, такому як галогенізовані вуглеводні, ефіри, спирти, ароматичні вуглеводні, оцтова кислота, естери, тощо, воді або суміші розчинників та проводити реакцію з реагентом, та, за необхідності, у присутності невеликої кількості каталізатора, такого як галогенізований водень, тощо при кімнатній температурі - за умов нагрівання.

[0065]

(Четвертий метод виробництва)

де Т являє собою -O- або -S-, та R<sup>d</sup> являє собою нижчий алкіл.

5

[0066]

У даному методі виробництва одержують сполуку (I-5) або (I-6) даного винаходу, яка являє собою сполуку (I) даного винаходу, де R<sup>1</sup> являє собою -CH<sub>2</sub>-O-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>-S-R<sup>4</sup>, -CH<sub>2</sub>-N(-R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>.

[0067]

(Перша операція)

10

У даній операції монооксид вуглецю вводять у компонент R<sup>b</sup> сполуки 1f, та потім сполуку 1g у формі естеру синтезують за допомогою реакції з нижчим спиртом у системі.

[0068]

У даній операції суміш сполуки 1f, еквівалентну або надлишкову кількість монооксиду вуглецю та зазначений нижчий спирт перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, при нормальному рівні тиску або за умов підвищеного тиску, переважно при нормальному рівні тиску, у присутності основи та паладієвого каталізатора, при кімнатній температурі або при нагріванні під рефлюксом зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Приклади зазначеного нижчого спирту включають метанол, етанол, 2-пропанол, бутанол,

15

тощо. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тощо, ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, тощо, галогенізовані вуглеводні, в такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ, тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, та суміш розчинників. Щодо основ, перевагу надають таким органічним основам, як триетиламін, тощо. Щодо паладієвого каталізатора, перевагу надають діацетоксипаладію, тетракіс(трифенілфосфін)паладію, дихлоробіс(трифенілфосфін)паладію, паладію хлорид-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, тощо.

[документи]

A. d. Meijere and F. Diederich ed., "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", first ed., VCH Publishers Inc., 1997

The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th ed.)" vol. 13 (2005) (Maruzen)

[0069]

(Друга операція)

У даній операції компонент естеру сполуки 1g відновлюють для одержання сполуки 1h.

[0070]

У даній операції сполуку 1g та даний відновлювальний агент використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання, переважно при температурі від -20°C до 80°C, зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, тощо, спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, тощо, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат та їх суміш. В якості відновлювального агента переважно застосовують гібридний відновлювальний агент, такий як борогідрид натрію, гібрид діізобутилалюмінію, тощо, металевий відновлювальний агент, такий як натрій, цинк, залізо, тощо, та відновлювальний агент у наступному документі.

[документи]

M. Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)", ACS, 1996

R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2nd edition, VCH Publishers, Inc., 1999

T. J. Donohoe, "Oxidation та Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)", Oxford Science Publications, 2000

The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th ed.)" vol. 14 (2005) (Maruzen)

[0071]

(Третя операція)

У даній операції компонент гідроксильної групи сполуки 1h галогенізують для одержання сполуки 1j.

[0072]

У даній операції сполуку 1h та даний галогенуючий агент використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання зі зворотнім холодильником, переважно при температурі від -30°C до нагрівання зі зворотнім холодильником, зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Даний галогенуючий агент може бути будь-яким за умови, що він являє собою галогенуючий агент, який зазвичай застосовують для реакції заміщення галогену гідроксильної групи, та переважно застосовують тіонілхлорид, тіонілбромід, оксихлорид фосфору, тощо. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, галогенізовані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тощо, та інші можуть бути зазначені. Коли елемент галогену або пербромід застосовують в якості галогенуючого агента, переважно використовують органічний розчинник, що є інертним по відношенню до реакції, такий як галогенізовані вуглеводні, ефіри, ароматичні вуглеводні, естери, такі як етилацетат, тощо, оцтова кислота, тощо.

[0073]

(Четверта операція)

У даній операції сполуку 1j етерифікують для одержання сполуки 1m або сполуки 1p.

[0074]

У даній операції сполуку 1j та сполуку 1k або сполуку 1n використовують у еквівалентних кількостях або одну з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, або без розчинника, за умов від охолодження до нагрівання зі зворотнім холодильником, переважно при температурі 0°C - 80°C, зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема

обмеженим, його приклади включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тощо, ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, тощо, галогенізовані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ, тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, етилацетат, ацетонітрил та їх суміш. Інколи ефективно проводити реакцію у присутності органічної основи, такої як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N-метилморфолін, тощо або неорганічної основи, такої як калію карбонат, натрію карбонат, калію гідроксид, тощо, для доброго перебігу реакції.

[документи]

S. R. Sandler and W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2nd edition, vol. 1, Academic Press Inc., 1991

The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th ed.)" vol. 14 (2005) (Maruzen)

[0075]

(П'ята операція)

У даній операції, компонент катехолу сполуки 1m або сполуки 1p заміщується бензилокси групою або параметоксибензилокси групою, тощо для одержання сполуки 1q або 1r даного винаходу.

[0076]

У даній операції сполуку 1m або 1p та бензиловий спирт або параметоксибензиловий спирт використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у присутності даної основи, наприклад, t-бутоксид калію, тощо, у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, за умов від охолодження до нагрівання зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають галогенізовані вуглеводні, ефіри, ароматичні вуглеводні, N,N-диметилформамід та їх суміш.

[0077]

(Шоста операція)

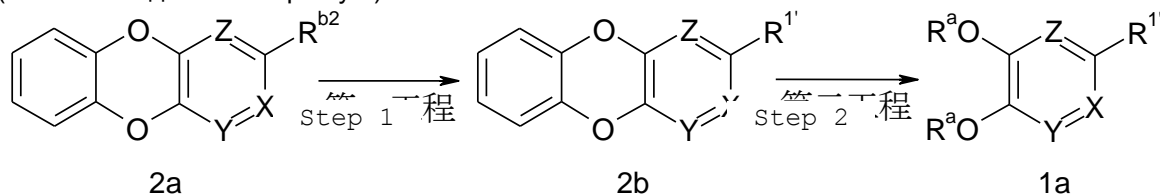
У даній операції у сполуки 1q або 1r знімають захисні групи для одержання сполуки (1-5) або (1-6) даного винаходу.

[0078]

У даній операції можна застосовувати перший метод виробництва.

[0079]

(Синтез вихідного матеріалу 1)



[0080]

У даному методі виробництва одержують сполуку 1a вихідного матеріалу першого методу виробництва.

[0081]

(Перша операція)

У даній операції сполуку 2b одержують за допомогою реакції зв'язування Сузукі або реакції зв'язування Соногашира зі сполуки 2a, одержаної за допомогою методу, описаному у «Journal of the Chemical Society». Perkin Transaction 1, 1975, (6), 534-538, або аналогічному йому.

[0082]

У даній операції сполуку 2a та зазначену органічну сполуку борону або похідну речовину кінця алкіну використовують у еквівалентних кількостях або один з них - у надлишковій кількості, та їх суміш перемішують у розчиннику, який є інертним по відношенню до реакції, у присутності основи та паладієвого каталізатора, за умов від кімнатної температури до нагрівання зі зворотнім холодильником зазвичай протягом періоду від 0,1 години до 5 днів. Дану реакцію переважно проводять за умов атмосфери інертного газу. Якщо розчинник, що застосовують, не є зокрема обмеженим, його приклади включають ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилол, тощо, ефіри, такі як діетиловий ефір, тетрагідрофуран, діоксан, диметоксиетан, тощо, галогенізовані вуглеводні, такі як дихлорметан, 1,2-дихлоретан, хлороформ, тощо, спирти, такі як метанол, етанол, 2-пропанол, бутанол, тощо, N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид та суміш розчинників. Щодо основи, перевагу надають неорганічній основі, такий як натрію карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, натрію гідроксид, тощо. Щодо паладієвого каталізатора, перевагу надають тетракіс(трифенілфосфін) паладію,

дихлоробіс(трифенілфосфін)паладію, паладію хлориду-1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, тощо.

Реакцію зв'язування Соногашира переважно ре проводять у присутності йодида міді, тощо.

[документи]

5 A. d. Meijere and F. Diederich ed., "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", first ed., VCH Publishers Inc., 1997

The Chemical Society of Japan ed. "Jikken Kagaku Kouza (5th ed.)" vol. 13 (2005) (Maruzen) [0083]

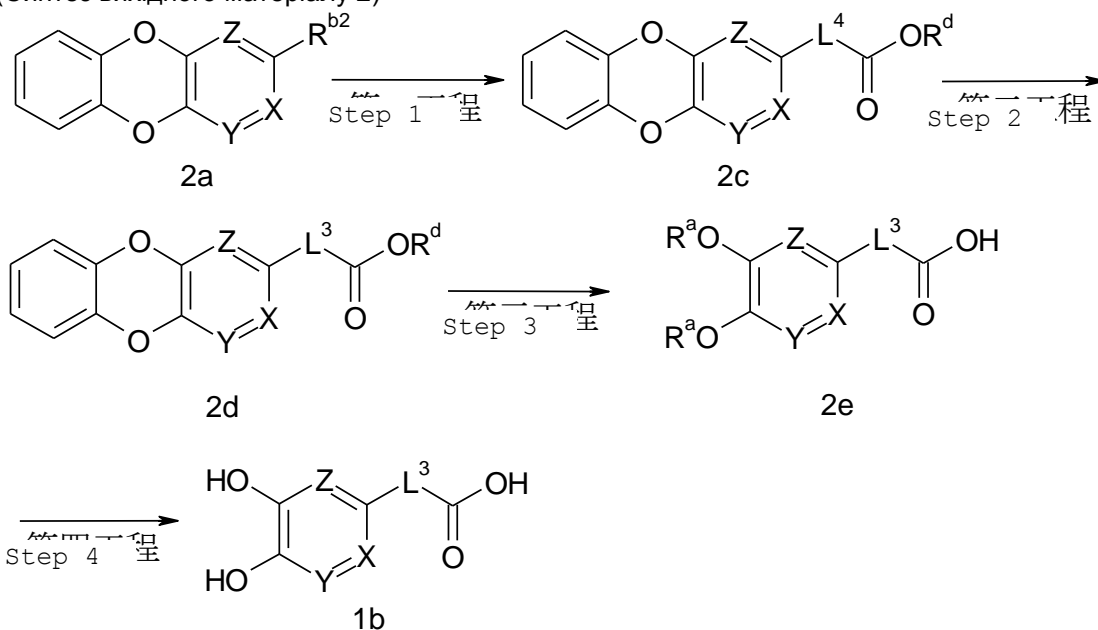
(Друга операція)

10 У даній операції компонент катехолу сполуки 2b заміщують бензилокси групою або параметоксибензилокси групою, тощо.

[0084] У даній операції можна застосовувати четвертий метод виробництва, п'яту операцію.

[0085]

(Синтез вихідного матеріалу 2)



15 де  $L^4$  являє собою нижчий алкенілен.

[0086]

У даному методі виробництва одержують сполуку вихідного матеріалу 1b другого методу виробництва.

[0087]

(Перша операція)

У даній операції одержують сполуку 2c за допомогою реакції зв'язування Сузукі сполуки 2a, одержаної за допомогою методу, описаному у «Journal of the Chemical Society». Perkin Transaction 1, 1975, (6), 534-538, або аналогічному йому.

[0088]

25 У даній операції можна застосовувати метод синтезу вихідного матеріалу 1, першу операцію.

[0089]

(Друга операція)

30 У даній операції компонент нижчого алкенілену сполуки 2c відновлюють для одержання сполуки 2d.

[0090]

У даній операції можна застосовувати перший метод виробництва.

[0091]

35 (Третя операція)

У даній операції компонент катехолу сполуки 2d заміщують бензилокси групою або параметоксибензилокси групою, тощо для одержання сполуки 2e.

[0092]

40 У даній операції можна застосовувати метод четвертого методу виробництва, п'яту операцію. Даною операцією компонент естеру може бути одночасно гідролізований.

[0093]

(Четверта операція)

У даній операції у сполуки 2e знімають захисні групи для одержання сполуки 1b.

[0094]

У даній операції можна застосовувати перший метод виробництва.

[0095]

Сполуку за формулою (I) ізолюють як вільну сполуку, сіль, гідрат, сольват або речовину, що має кристалічний поліморфізм, та очищують. Сіль сполуки за формулою (I) також можна одержати за допомогою реакції утворення солі, яка являє собою традиційний метод.

Ізоляцію та очищення проводять шляхом застосування загальних хімічних операцій, таких як екстракція, розділова кристалізація, різноманітні види фракціонної хроматографії, тощо.

Різнорманітні ізомери можна одержати за допомогою відбору відповідної сполуки вихідного матеріалу або відділений застосуванням різниці у фізико-хімічних властивостей між ізомерами. Наприклад, оптичний ізомер одержують за допомогою загального методу оптичного розділення для рацемату (наприклад, розділова кристалізація для приведення до солі діастереометру з оптично активною основою або кислотою, хроматографія із застосуванням хіральної колонки, тощо та подібні), та можна також одержати зі сполуки відповідного оптично активного вихідного матеріалу.

[0096]

Фармакологічна активність сполуки за формулою (I) була підтверджена за допомогою наступних випробувань.

[0097]

Експериментальний приклад 1 Випробування інгібіторної активності DAAO

Інгібіторну активність щодо DAAO вимірювали за допомогою аналізу кількості пероксиду водню ( $H_2O_2$ ), що продукується реакцією білка DAAO з флавінаденіндинуклеотидом (FAD) та D-аланіном. Кількість  $H_2O_2$  визначали шляхом вимірювання флюоресценції, генерованої при перетворенні Amplex red (виробництва компанії «Invitrogen Co.») у резорурфін за допомогою реакції  $H_2O_2$  з пероксидазою хрону (HRP). 4 мкл 4% буферу диметилсульфоксиду (DMSO) (50 мМ натрію фосфат (pH 7,5), 0,02% CHAPS) розчину сполуки, що випробовують, додають у 384-лунковий чорний малооб'ємний планшет, та додають перемішаний розчин (4 мкл) рекомбінантного білка DAAO людини (15 нМ), який був експресований у *Escherichia coli* та очищений, та 18 мкМ FAD, суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Після інкубації додають перемішаний буфер (4 мкл) 2,25 мМ D-аланіну, 1,5 Од/мл HRP та 150 мкМ Amplex red, суміш інкубують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та вимірюють флюоресценцію (довжина хвилі збудження 530 нМ, довжина хвилі флюоресценції 590 нМ) за допомогою планшета-рідера Envision (виробництва компанії «Perkin Elmer Co.»). 3 метою перехресної перевірки штучного інгібування перетворення Amplex red або інгібування активності HRP сполукою, що випробовується, флюоресценцію також вимірювали за умов додавання 30 мкМ  $H_2O_2$  за відсутності DAAO. Розглядаючи показник флюоресценції за відсутності сполуки, що випробовується, як 100% та показник флюоресценції за відсутності DAAO як 0%, вважали, що активність DAAO інгібувалася при показниках флюоресценції, що знижувались на 50% у присутності сполуки, що випробовується, та концентрація сполуки, що випробовується у той час розглядали як показник  $IC_{50}$  (нМ).

[0098]

Рекомбінантний білок DAAO людини, який використовували у зазначеному вище експериментальному прикладі 1, одержали за допомогою наступного методу із посиланням на «Protein Science», 2006, 15, 12, 2708-2717.

[0099]

1. Клонування та експресія оксидази D-амінокислот людини (DAAO)

кДНК, яка кодує DAAO людини, що має послідовність 154-1197 послідовності DAAO (NM\_001917.4), зареєстрована у NCBI, клонували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з бібліотеки кДНК людини (виробництва компанії «Clontech») та вставили у вектор pET-42b (виробництва компанії «Novagen») із застосуванням сайтів рестрикційних ензимів NdeI та XhoI. Штам *Escherichia coli* BL21(DE3) (виробництва компанії «Novagen») трансформували за допомогою конструкції вектора експресії DAAO людини, інокулювали у культурне середовище LB, що містило канаміцин у кінцевій концентрації 20 мкг/мл та культивували із струшуванням при температурі 37°C протягом ночі. Мультифікований трансформант інокулювали у бульоні Тартоффа-Хоббса, що містить канаміцин у кінцевій концентрації 20 мкг/мл, та культивували із струшуванням при температурі 37°C до досягнення  $OD_{600} = 3,0$ . Після цього культуру охолоджували до температури 30°C та індукували експресію з 1 мМ IPTG. Через 20 годин бактеріальні пелети відновлюють за допомогою центрифугування.

## 2. Очищення оксидази D-амінокислот людини (DAAO)

Бактеріальні пелети, відновлені як зазначено вище, суспендували у буфері для лізису (17 мМ буфер натрію пірофосфату рН 8,3, 100 мкМ FAD, 1 мМ натрію бензоат, 1 мМ PMSF, 14 мМ β-меркаптоетанол, 0,2 мг/мл лізоцим), та бактерії фракцінують за допомогою ультразвуку. Соніфіковану рідину центрифугують, та відновлюють супернатант. З метою видалення нуклеїнової кислоти до цього супернатанту послідовно додають NaCl (кінцева концентрація 0,5М) та 0,05% етиленімін (полімер), та після ретельного перемішування відновлюють супернатант за допомогою центрифугування. Супернатант оброблюють теплом при температурі 55°C протягом 15 хвилин, та відновлюють супернатант за допомогою центрифугування. До цього супернатанту додають 40% насичений сульфід амонію та після ретельного перемішування відновлюють осад солі за допомогою центрифугування. Одержаний осад солі ще раз розчиняють у буфері А (50 мМ буфер калію фосфату рН 7,4, 10% гліцерол, 200 мкМ натрію бензоат, 10 мкМ FAD, 20% насичений сульфід амонію) та та фільтрують через фільтр з діаметром пор 0,22 мкМ (виробництва компанії «Millipore»). Одержаний фільтрат наносили на колонку гідрофобної взаємодії Butyl-S Sepharose 6 Fast Flow (виробництва компанії «GE Healthcare Life Sciences») та елюювали з буфером В (10 мМ трис буферний розчин рН 8,0, 200 мкМ натрію бензоат, 10% гліцерол, 10 мкМ FAD). Елюент наносили на аніонообмінну колонку Q Sepharose Fast Flow (виробництва компанії «GE Healthcare Life Sciences») та елюювали із застосуванням градієнту концентрації NaCl. Елюат заміщали буфером В (sic) із застосуванням Amicon Ultra-15 10 кДа (виробництва компанії «Millipore») та після цього наносили на аніонообмінну колонку RESOURCE Q 6 мл (виробництва компанії «GE Healthcare Life Sciences») та елюювали із застосуванням градієнту концентрації NaCl. Елюат концентрували із застосуванням Amicon Ultra-15 10 кДа, після цього наносили на HiLoad 26/600 Superdex 200pg (виробництва компанії «GE Healthcare Life Sciences») колонку селективної фільтрації, урівноважену за допомогою буфера С (10 мМ буфер калію фосфату рН 7,4, 0,5М NaCl, 400 мкМ натрію бензоат, 20 мкМ FAD) та відновлювали фракцію димеру білка DAAO. Відновлений білок DAAO заміщали (sic) буфером D (10 мМ тринатрій цитрат, 20 мкМ FAD, 400 мкМ натрію бензоат) із застосуванням Amicon Ultra-15 10 кДа, концентрували до 10 мг/мл та кріоконсервували при температурі -80°C.

[0100]

Результати деяких репрезентативних сполук наведено у таблиці 1. Ех. у таблиці позначає Приклад №, що зазначений пізніше.

[0101]

Таблиця 1

Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)	Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)	Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	3,8	21	2,2	48	4,9
4	3,5	22	3,3	52	2,5
9	3,9	23	13	53	13
12	12	24	1,5	56	2,3
13	6,1	25	6,6	58	44
14	2,9	26	8,1	212	3,1
15	1,2	27	2,0	231	2,9
16	2,1	28	8,1	232	2,3
17	2,4	29	6,9	237	2,2
18	1,4	30	8,4	254	2,7
19	63	40	4,7		
20	2,5	47	5,2		

[0102]

Деякі репрезентативні сполуки продемонстрували добру інгібіторну активність щодо DAAO.

[0103]

Експериментальний приклад 2: випробування інгібіторної активності на клітинному рівні із застосуванням клітин, які експресують DAAO

Дане випробування проводили із застосуванням частково модифікованого метода Philip et. al. (J. Biomol. Screen. Vol. 11, pp 481-487, 2006). Клітини HEK293, які стабільно експресують DAAO людини, суспендували у розчині Cellbanker концентрацією  $5 \times 10^6$  клітин/мл та кріоконсервували при температурі -80°C. На момент вимірювання клітини центрифугували на швидкості 1000 об./хвил. протягом однієї хвилини та видалили розчин Cellbanker. Клітини повторно суспендували при  $5 \times 10^6$  клітин/мл у буфері, що містить FAD (50 мМ натрію фосфат



[pH 7,5], 18 мкМ FAD, 0,02% CHAPS). 4% буферний розчин DMSO (50 мМ натрію фосфат [pH 7,5], 0,02% CHAPS) сполуки, що випробовують (4 мкл), додавали у 384-лунковий чорний малооб'ємний планшет, додавали суспензію клітин (4 мкл) та інкубували суміш при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Після інкубації додають перемішаний буфер (4 мкл) 150 мМ D-аланіну, 1,5 Од/мл HRP та 240 мкМ Amplex red у планшет та інкубували суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та вимірювали флюоресценцію (довжина хвилі збудження 530 нМ, довжина хвилі флюоресценції 590 нМ) за допомогою планшета-рідера Envision (виробництва компанії «Perkin Elmer Co.»). Розглядаючи показник флюоресценції за відсутності сполуки, що випробовується, як 100% та показник флюоресценції за відсутності DAAO як 0%, вважали, що активність DAAO інгібувалася при показниках флюоресценції, що знижувались на 50% у присутності сполуки, що випробовується, та концентрація сполуки, що випробовується у той час розглядали як показник IC<sub>50</sub> (нМ). Окрім цього, з метою проведення оцінки цитотоксичності сполуки, що випробовується, реактив Alamar Blue (виробництва компанії «Wako Pure Chemicals Co.») додавали замість змішаного буферного розчину 150 мМ Даланіну, 1,5 Од/мл HRP та 240 мкМ Amplex red та вимірювали флюоресценцію (довжина хвилі збудження 530 нМ, довжина хвилі флюоресценції 590 нМ).

[0104]

Клітини HEK293, які стабільно експресують DAAO людини та які використовували у описаному вище експериментальному прикладі 2, конструювали за допомогою наступного методу.

[0105]

Ізоляція полінуклеотиду DAAO людини та конструкція клітин форсованої експресії

Зворотню транскрипцію проводили на нормальній РНК, одержаній з тканини нирки людини (Clontech Corp.), із застосуванням зворотної транскриптази (SuperScriptIII, Life Technologies Corporation) та оліго (dT) праймеру (Life Technologies Corporation) відповідно до протоколу набору (Life Technologies Corporation), та синтезували кДНК. Після цього із застосуванням DAAO\_HindIII\_F людини, представленою послідовністю № 1, та DAAO\_BamHI\_R людини, представленою послідовністю № 2, провели полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) (35 циклів 98°C протягом 15 сек, 55°C протягом 15 сек та 68°C протягом 1 хв 30 сек) із застосуванням полімерази ДНК (PrimeSTAR, TAKARA BIO INC.), та одержали кДНК, як описано вище, в якості матриці. Після реакції ПЛР проводили електрофорез з метою встановлення, чи було одержано продукт ПЛР приблизно 1000 пар основ. Продукт ПЛР product клонували у векторі для клонування (набір для клонування pCR2.1-TOPO, Life Technologies Corporation). Послідовність вставки визначали за допомогою методу дидезокси послідовності (BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit; Life Technologies Corporation). В результаті було встановлено, що продукт ПЛР приблизно 1000 пар основ має послідовність 154-1197 у послідовності DAAO (NM\_001917.4), що зареєстрована у NCBI.

Для експресії повної довжини відкритої рамки зчитування DAAO як білка, зазначений вище вектор піддали ферментативній реакції з рестриктивними ферментами HindIII та BamHI при температурі 37°C протягом 3 годин та очистили фрагмент ДНК, оброблений рестриктивними ферментами. Фрагмент ДНК, що містить ORF, клонували до HindIII та BamHI сайтів, присутніх у сайті множинного колювання вектора експресії (pCDNA3.1(+); Invitrogen Co.), за допомогою чого сконструювали плазмину експресії (hDAAO/pCDNA3.1).

Після цього клітини HEK293 трансфектували з метою одержання лінії клітин форсованої експресії. Клітини розподіляли по 24-лунковому планшету, вкритому колагеном (Corning), таким чином, щоб він містив  $1,0 \times 10^5$  клітин на лунку за один день до проведення трансфекції, та із застосуванням Ліпофектаміну 2000 (Invitrogen) та hDAAO/pCDNA3.1, трансфектували відповідно до протоколу. Після цього проводили субкультивування декілька разів із застосуванням 800 мкг/мл генетицину, внаслідок чого одержали клітинну клінію, що є резистентною до лікарського препарату.

Для підтвердження збору лінії клітин експресії DAAO людини клітини були розподілені по 384-лунковому чорному планшету із прозорим дном, вкритому колагеном, до рівня  $2,5 \times 10^4$  на лунку, та клітини культивували при температурі 37°C у присутності 5% CO<sub>2</sub> протягом 24 годин. Після культивації супернатант культури видаляли, та додавали розчин, що містить флавінаденіндинуклеотид до буфера Hanks-20 мМ Hepes (pH 7,4) до 5,5 мкг/мл, додавали по 20 мкл на лунку, з яких видаляли супернатант, та суміш залишили для проведення реакції при температурі 37°C у присутності 5% CO<sub>2</sub> протягом 1 години. Після цього до буферного розчину Hanks-20 мМ Hepes (pH 7,4) додали Amplex Red (Molecular Probe) до 250 мкМ, D аланін до 50 мМ та HRP до 0,5 Од/мл, по 5 мкл на лунку, та суміш залишили для проведення реакції при температурі 37°C у присутності 5% CO<sub>2</sub> протягом 2 годин. Активність була підтверджена

вимірюванням відповідно до протоколу Amplex Red, за допомогою чого сконструювали клітинну лінію експресії DAAO людини.

[0106]

Результати деяких репрезентативних сполук наведено у таблиці 2. Ех. у таблиці позначає

5 Приклад №, що зазначений пізніше.

[0107]

Таблиця 2

Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)	Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)	Ех	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	2,4	20	4,6	40	9,8
4	8,9	21	5,5	47	12
9	20	22	8,4	48	11
12	27	23	25	52	11
13	14	24	7,0	56	8,8
14	10	25	18	212	7,2
15	16	27	4,4	231	13
16	8,8	28	18	232	13
17	8,3	29	13	237	5,1
18	6,0	30	14	254	6,3

[0108]

10 Деякі репрезентативні сполуки продемонстрували добру інгібіторну активність щодо DAAO також у клітинах, що експресують DAAO. Деякі репрезентативні сполуки продемонстрували цитотоксичність.

[0109]

Експериментальний приклад 3: випробування порушеної спонтанної зміни поведінки у мишей із застосуванням МК-801 (дизоцилпін)-індукції.

15 Відомо, що антагоністи рецепторів N-метил-D-аспаргінової кислоти (HMDA) індукують шизофреніюподібні симптоми, включаючи когнітивні порушення, у людини. Порушену спонтанну зміну поведінки (Y-подібний лабіринт) у мишей, індуковану антагоністом рецептору HMDA МК-801 (дизоцилпін), застосовували для виявлення позитивного впливу на когнітивне порушення.

20 У випробуванні використовували самців мишей ddY (віком 5 тижнів). Сполуку, що випробовують (носії для нормальної групи та контрольної групи) вводили перорально та через 10 хвилин МК-801 воденю малеат (фізіологічний розчин для нормальної групи) (0,15 мг/кг) вводили інтраперітонеально мишам контрольної групи та групи сполуки, що випробовують. Після цього, через 20 хвилин мишей поміщали в один кінець відгалуження Y-подібного лабіринту, що має відгалуження однакової довжини у 3 напрямках, дали можливість вільно  
25 досліджувати протягом 8 хвилин та рахували кількість входів у відгалуження протягом цього періоду. Окрім цього, послідовний вхід у 3 різні відгалуження розглядали як спонтанну зміну поведінки, а рівень змін рахували за допомогою наступної формули як співвідношення відносно до загального числа входів та застосовували як індекс когнітивної функції.

Рівень змін (%) =  $100 \times \text{змiна} / (\text{загальне число входiв} - 2)$

30 [0110]

Результати репрезентативної сполуки Ех. 24 наведено у Фіг. 1. Ех. у Фіг. 1 позначає Приклад №, що зазначений пізніше.

[0111]

35 У контрольній групі рівень спонтанних змін значно знизився у порівнянні з нормальною групою, та було індуковано когнітивне порушення. Сполука, що випробовують, Ех. 24 при пероральному застосуванні 0,03-0,1 мг/кг oral значно підвищувала рівень спонтанних змін у порівнянні з контрольною групою.

[0112]

40 Як показано у наведених вище експериментах, було підтверджено, що деякі репрезентативні сполуки даного винаходу мають добру інгібіторну дію на DAAO in vitro, а також у клітинних системах, та репрезентативна сполука Ех. 24 значно підвищувала рівень спонтанних змін у мишей з порушеною спонтанною зміною поведінки із застосуванням МК-801 (дизоцилпін)-індукції. Таким чином, сполуку за формулою (I) можна застосовувати в якості профілактичного та/або терапевтичного агенту при захворюваннях, що пов'язують з DAAO,  
45 зокрема, шизофренії та невропатичного болю.

[0113]

Фармацевтичні композиції, що містять один або більше видів сполуки за формулою (I) або її солі в якості активної речовини, можуть бути виготовлені за допомогою традиційного методу та із застосуванням допоміжної речовини, яка широко використовується в даній галузі, наприклад, допоміжної речовини для лікарських препаратів, носія для лікарських препаратів, тощо.

Застосування може бути у будь-якій формі перорально у вигляді таблеток, пілюль, капсул, гранул, порошку, рідини, тощо, або шляхом ін'єкцій, таких як внутрішньосуглобова, внутрішньовенна або внутрішньом'язова або подібні, або парентерально, так як супозиторії, очні краплі, очна мазь, трансдермальна рідина, мазь, трансдермальний адгезивний препарат, трансмукозальна рідина, трансмукозальна адгезивний препарат, засіб для інгаляції, тощо.

[0114]

В якості твердої композиції для перорального застосування використовують таблетки, порошки, гранули, тощо. У таких твердих формах змішують один або більше видів активних речовин з щонайменше однією інертною допоміжною речовиною, наприклад, лактозою, манітолом, декстрозою, гідроксипропілцелюлозою, мікрокристалічною целюлозою, крохмалем, полівінілпіролідом та/або алюмінатом метасилікату магнію, тощо. Відповідно до загальноприйнятих методів, до складу можуть входити інертні добавки, наприклад, лубрикант, такий як магнію стеарат, агент для розпаду, такий як натрію карбоксиметил крохмаль, тощо, стабілізатор та солюбілізатор. Таблетки та пілюлі можуть бути вкриті плівковою оболонкою, за необхідності - цукровою плівковою оболонкою або плівкою з гастророзчинної або кишковорозчинної речовини.

Рідинна композиція для перорального застосування містить фармацевтично прийнятний емульгатор, агент для розчинення, агент для суспендування, сироп, еліксир, тощо та традиційний інертний розбавлювач, такий як очищена вода або етанол. Рідинна композиція окрім інертного розбавлювача може містити ад'юванти, такі як солюбілізатор, зволожуючий агент, суспендуючий агент, тощо, сідсолоджувач, смаковий агент, ароматизатор та консервант.

[0115]

Ін'єкція для парентерального застосування містить стерильний водяний або неводяний розчинник, суспендуючий агент або емульгатор. Водяний розчинник включає, наприклад, дистильовану воду для ін'єкцій та фізіологічний розчин. Неводяний розчинник включає, наприклад, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинну олію, таку як оливкова олія, спирти, такі як етанол, полісорбат 80 (фармакопейна назва), тощо. Така композиція може також містити ізотонізуючий агент, консервант, зволожуючий агент, емульгатор, дисперсант, стабілізатор або солюбілізатор. Їх стерилізують за допомогою, наприклад, фільтрації через фільтр, що затримує бактерії, або додавання бактерицидної речовини або опромінення. Окрім цього, їх можуть виготовлювати у вигляді стерильних твердих композицій, які можуть бути розчинені або суспендовані у стерильній воді або стерильному розчиннику для ін'єкцій перед використанням.

[0116]

Препарат для зовнішнього застосування включає мазь, пластр, крем, желе, гарячого компресу, спрей, лосьон, очні краплі, очну мазь, тощо. Він містить загальноприйнятну мазьову основу, тонуючу основу, водяну або неводяну рідину, суспензію, емульсію, тощо. Приклади мазьової або тонуючої основи включають поліетиленгліколь, пропіленгліколь, білий вазелін, білий бджолиний віск, поліоксиетилен гідрогеновану касторову олію, гліцеролу моностеарат, стеариловий спирт, цетиловий спирт, лауромакрогол, сорбітансесквіолеат, тощо.

[0117]

В якості трансмукозальних агентів, таких як засіб для інгаляції, трансназальний агент, тощо, використовують агенти у твердій, рідкій або напівтвердій формі, які можуть бути одержані за допомогою традиційних методів. Наприклад, відповідним чином можна додавати відомі допоміжні речовини та, додатково, регулятор рівня pH, консервант, поверхнево-активну речовину, лубрикант, стабілізатор, загущувач, тощо. Введення можна проводити із застосуванням відповідного засобу для інгаляції або інсуфляції. Наприклад, із застосуванням відомого засобу, такого як дозуючий інгалятор та небулайзер, тощо, сполуку можна вводити у вигляді порошку як такого або у вигляді суміші порошків, або у вигляді розчину або суспензії у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Інгалятори сухого порошку та подібні можуть бути для однократного застосування або для багатократного застосування, також можна застосовувати сухий порошок або капсулу, що містить порошок. В якості альтернативного варіанту, вона може бути у формі аерозолі-спрею під тиском, тощо, у якому застосовують відповідний ежекційний агент, такий як відповідний газ (наприклад, хлорфторалкан, гідрофторалкан, вуглекислий газ або подібні).

[0118]

Як правило, у випадку перорального застосування денна доза складає приблизно 0,001-100 мг/кг/маси тіла, переважно 0,1-30 мг/кг/маси тіла, та більш переважно 0.1-1 мг/кг/маси тіла, яка може вводитися за один раз або за 2-4 прийоми протягом дня. У випадку внутрішньовенного застосування відповідна денна доза складає приблизно 0,0001-10 мг/кг/маси тіла, та цю денну

[0119]

Не зважаючи на різницю залежно від шляху введення, форми дозування, місця введення та виду допоміжної речовини та наповнювача, фармацевтична композиція даного винаходу містить 0,01 - 100 мас%, у одному варіанті, 0,01 - 50 мас% одного або більше видів сполуки за формулою (I) або її солі, що являє собою активний інгредієнт.

[0120]

Сполуку за формулою (I) можна застосовувати у комбінації з різними терапевтичними агентами або профілактичними агентами при захворюваннях, для яких сполука за зазначеною вище формулою (I) вважається як така, що є ефективною. У разі такого комбінованого застосування її можна вводити при одночасному застосуванні або окремо, тривало або через бажані проміжки часу. Препарат, що застосовується одночасно, може бути комбінаційним агентом або зформульованим окремо.

Приклади

[0121]

Методи виробництва сполуки за формулою (I) більш детально описані за допомогою прикладів. Однак, даний винахід не обмежується сполуками, описаними у наступних прикладах. Окрім того, методи виробництва вихідних сполук наведені у прикладах виробництва. Методи виробництва сполуки за формулою (I) не обмежуються лише тими конкретними прикладами, що наведені нижче, та сполуку за формулою (I) також можна одержати комбінацією даних методів виробництва або методами, що є очевидними для спеціаліста в даній галузі.

[0122]

Наступні скорочення інколи використовують у прикладах виробництва, прикладах та таблицях, наведених нижче.

РЕх: Приклад виробництва номер, Ех: Приклад номер, No: сполука номер, Str: структурна формула (Ph: феніл, Вп: бензил), PSyn: Метод виробництва (вказує на те, що сполуку одержали із застосуванням того ж методу виробництва, що і сполука прикладу виробництва, номер якого зазначений у колонці; сполуку прикладу виробництва 115 одержали із застосуванням методу, що є подібним до методу прикладу 7), Syn: Метод виробництва (вказує на те, що сполуку одержали із застосуванням того ж методу виробництва, що і сполука прикладу виробництва, номер якого зазначений у колонці), Data: фізичні дані, HMR 1:  $\delta$ (ppm) характерного піку у  $^1\text{H}$ -HMR у DMSO- $d_6$ , ESI+: показник m/z за допомогою мас-спектрометрії (метод іонізації ESI, якщо інше не зазначено (M+H) $^+$ ), ESI-: показник m/z (метод іонізації ESI, якщо інше не зазначено (M-H) $^-$ ), APCI+: показник m/z за допомогою мас-спектрометрії (метод іонізації APCI, якщо інше не зазначено (M+H) $^+$ ), FAB+: показник m/z за допомогою мас-спектрометрії (метод іонізації FAB, якщо інше не зазначено (M+H) $^+$ ), ESI/APCI+: показник m/z за допомогою мас-спектрометрії (метод іонізації ESI/APCI multimode, якщо інше не зазначено (M+H) $^+$ ), ESI/APCI-: показник m/z за допомогою мас-спектрометрії (метод іонізації ESI/APCI multimode, якщо інше не зазначено (M-H) $^-$ ), PS-карбодіїмід у прикладі 11 позначає карбодіїмід (конденсуючий агент), що підтримується на полістирольній смолі. «М» у прикладах виробництва та у прикладах позначає моль/л. HCl у структурній формулі позначає гідрохлорид.

[0123]

У структурних формулах сполука, що має подвійний зв'язок, що перехрещується (наприклад, РЕх.13), позначає суміш Е форми та Z форми.

[0124]

Приклад виробництва 1

Толуол (10 мл) додали до 3-хлор[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (600 мг) та (Е)-2-фенілвінілборонову кислоту (480 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (315 мг) та 2М водний розчин натрію карбонату (1,6 мл) додали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при температурі 120°C протягом 14 годин. Додавали воду та екстрагували суміш за допомогою хлороформу. Органічний шар промивали за допомогою водяного розчину амонію хлориду та насиченого розсолу, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад промивали змішаним розчинником

гексану та етилацетату та фільтрували. Одержану тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску для одержання 3-[(E)-2-фенілвініл][1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (386 мг).

[0125]

#### Приклад виробництва 2

В умовах крижаного охолодження до розчину (5 мл) бензилового спирту (350 мкл) у толуолі додавали t-бутоксид калій (375 мг) та перемішували суміш протягом 20 хвилин. До суміші додавали суспензію толуол-диметилформаміду (1:1)(10 мл) 3-[(E)-2-фенілвініл][1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (386 мг) при температурі 0°C та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 19 годин. Додавали воду та екстрагували суміш за допомогою хлороформу. Органічний шар промивали за допомогою насиченого розсолу, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-фенілвініл]піридазину (473 мг).

[0126]

#### Приклад виробництва 3

До герметичного реакційного контейнеру додавали 3-йодо[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин (200 мг), синтезований у прикладі виробництва 9, який буде описано пізніше, 4-етинілфеніл трифторметиловий ефір (0,15 мл), йодид міді (6 мг), триетиламін (64 мг), біс(трифенілфосфін)паладій (II) дихлорид (22 мг) та диметилформамід (5 мл), та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 0,5 години. Додавали етилацетат та воду, органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3-[[4-(трифторметокси)феніл]етиніл][1,4] бензодіоксина[2,3-с]піридазину (100 мг).

[0127]

#### Приклад виробництва 4

В умовах атмосфери аргону до 3-хлор[1,4]бензодіоксина [2,3-с]піридазину (500 мг) додавали 1,2-диметоксигетан (7,5 мл) та перемішували суміш. Додавали 2М водний розчин натрію карбонату (3,0 мл), додавали (E)-2-[3-(трифторметил)феніл]вінілборонову кислоту (580 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (130 мг) та перемішували суміш при температурі 100°C протягом 3 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом та додавали воду. Органічний шар відділяли, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання неочищеного продукту (500 мг).

Послідовно в умовах атмосфери аргону та в умовах крижаного охолодження до розчину (5 мл) бензилового спирту (380 мг) у толуолі додавали t-бутоксид калій (400 мг) та перемішували суміш. До суміші покрпельно додавали розчин (15 мл) неочищеного продукту (500 мг) у толуол-диметилформаміді (2:1) при температурі 0°C та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом та додавали воду. Органічний шар відділяли, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-[3-(трифторметил)феніл]вініл]піридазину (400 мг).

[0128]

#### Приклад виробництва 5

До розчину (10 мл) 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-(4-хлорфеніл)вініл]піридазину (200 мг) у дихлорметані додавали триетиламін (200 мкл) та 2,4,6-триізопропілбензолсульфонілгідразид (700 мг) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 40 годин. Додавали триетиламін (200 мкл) та 2,4,6-триізопропілбензолсульфонілгідразид (700 мг) та додатково перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали воду та екстрагували суміш за допомогою хлороформу. Органічний шар промивали за допомогою насиченого розсолу, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3,4-біс(бензилокси)-6-[2-(4-хлорфеніл)етил]піридазину (70 мг).

[0129]

#### Приклад виробництва 6

До 3-хлор[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (1,71 г) додавали змішаний розчинник диметилсульфоксид-метанол (1:1) (40 мл) та перемішували суміш. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (1,72 г), діацетоксипаладій (350 мг) та триетиламін (2,2 мл) та

перемішували суміш під атмосферою монооксиду вуглецю при 1 атм, 80°C протягом 19 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату, промивали органічний шар за допомогою води та насиченого розсолу та сушили над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання метил

[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-карбоксилату (950 мг).

[0130]

Приклад виробництва 7

До метилу [1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-карбоксилату (950 мг) додавали змішаний розчинник тетрагідрофуран-метанол (1:1) (20 мл) та перемішували суміш в умовах крижаного охолодження. До суміші додавали натрію борогідрид (450 мг) та перемішували суміш при температурі 0°C протягом 2 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар промивали за допомогою насиченого розсолу та сушили над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та промивали осад водою для одержання [1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-ілметанолу (560 мг).

[0131]

Приклад виробництва 8

До [1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-ілметанолу (8,1 г) додавали 1,2-дихлоретан (80 мл) та перемішували суміш. Додавали тіоніл бромід (38,9 г) та перемішували суміш з нагріванням під рефлюксом протягом 2 годин. Суміш розводили хлороформом, органічний шар промивали за допомогою насиченого водного розчину натрію гідрокарбонату та сушили над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та промивали осад діетиловим ефіром для одержання 3-(бромметил)[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (8,0 г).

[0132]

Приклад виробництва 9

В умовах атмосфери аргону додавали 3-хлор[1,4] бензодіоксина[2,3-с]піридазин (5,0 г), натрію йодид (6,79 г) та йодид водню (55%) (57,98 г) та перемішували суміш при температурі 140°C протягом 1 годни. Реакційну суміш розводили етилацетатом та додавали водний розчин натрію гідрокарбонату та суміш екстрагували. Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску для одержання 3-йодо[1,4]бензодіоксина [2,3-с]піридазину (1,95 г).

[0133]

Приклад виробництва 10

До 3-(бромметил)[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (500 мг) додавали диметилформамід (10 мл), калію йодид (30 мг), калію карбонат (750 мг) та 2-нафтилспирт (290 мг), перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар промивали за допомогою 1М водного розчину натрію гідроксиду та насиченого розсолу, та сушили над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та промивали осад діетиловим ефіром, та одержану в результаті тверду речовину фільтрували та сушили в умовах зниженого тиску для одержання 3-[(2-нафтилокси)метил][1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (400 мг).

[0134]

Приклад виробництва 11

До розчину (20 мл) етилу (2E)-3-([1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-іл)акрилату (649 мг) у оцтовій кислоті додавали 10% паладій-вуглець (100 мг) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 7 днів під атмосферою водню. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. До осаду додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу. Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску для одержання етил 3-([1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-іл)пропаноату (609 мг).

[0135]

Приклад виробництва 12

До етил 3-([1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазин-3-іл) пропаноату (609 мг) додавали толуол (10 мл), розчин (10 мл) бензилового спирту (1,08 г) у толуолі та t-бутокс калій (1,12 г), та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 6 годин. Додавали воду та водяний шар промивали етилацетатом. До водяного шару додавали 1М соляну кислоту (30 мл) та суміш промивали хлороформом. Водяний шар екстрагували із застосуванням змішаного розчиннику (хлороформ:етанол=3:1). Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску для одержання неочищеного продукту (491 мг).

Послідовно до розчину (20 мл) одержаного неочищеного продукту (491 мг) у етанолі додавали 10% паладій-вуглець (50 мг) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин під атмосферою водню. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску для одержання 3-(5-гідрокси-6-оксо-1,6-

[0136]

Приклад виробництва 13

В умовах атмосфери аргону суміш 1-етинілнафталену (1,0 г) та 1,3,2-бензодіоксаборолу (0,79 г) перемішували при температурі 70°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску для одержання неочищеного продукту 1 (1,21 г).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 1 (1,21 г) додавали воду (10 мл) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали гексан та перемішували суміш при кімнатній температурі. Одержану в результаті тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали гексаном для одержання неочищеного продукту 2 (510 мг).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 2 (430 мг) додавали 3-хлор[1,4]бензодіоксино[2,3-с]піридазин (400 мг), 1,2-диметоксиетан (7,5 мл), 2М водяний розчин натрію карбонату (3,0 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (110 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 3 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3-[2-(1-нафтил)вініл][1,4]бензодіоксино[2,3-с]піридазину (600 мг).

[0137]

Приклад виробництва 14

В умовах атмосфери аргону суміш 1-етиніл-2-метилбензолу (1,0 г) та 1,3,2-бензодіоксаборолу (1,05 мл) перемішували при температурі 70°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували в умовах зниженого тиску для одержання неочищеного продукту 3 (1,36 г).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 3 (1,36 г) додавали воду (10 мл) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. До реакційної суміші додавали гексан та перемішували суміш при кімнатній температурі. Одержану в результаті тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали гексаном для одержання неочищеного продукту 4 (160 мг).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 4 (160 мг) додавали 3-хлор[1,4]бензодіоксино[2,3-с]піридазин (220 мг), 1,2-диметоксиетан (5 мл), 2М водяний розчин натрію карбонату (2,0 мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (130 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 3 годин. Додавали воду та відфільтровували осад для одержання неочищеного продукту 5 (360 мг). В умовах крижаного охолодження до розчину (5 мл) бензилового спирту (320 мг) у толуолі додавали t-бутоксид калій (330 мг) та перемішували суміш протягом 10 хвилин. До суміші додавали розчин (15 мл) неочищеного продукту 5 (360 мг) у толуол-диметилформаміді (1:2) при температурі 0°C та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 4 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3,4-біс(бензилокси)-6-[2-(2-метилфеніл)вініл]піридазину (410 мг).

[0138]

Приклад виробництва 24

В умовах атмосфери аргону до 3-хлор[1,4]бензодіоксино [2,3-с]піридазину (500 мг) додавали 1,2-диметоксиетан (7,5 мл), 2М водяний розчин натрію карбонату (3,0 мл), 2-[(Е)-2-(3,5-дифлуорофеніл)вініл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (720 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (130 мг). Реакційну суміш перемішували при температурі 100°C протягом 3 годин та охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду, одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та сушили в умовах зниженого тиску для одержання 3-[(Е)-2-(3,5-дифлуорофеніл)вініл][1,4]бензодіоксино[2,3-с]піридазину (700 мг).

[0139]

Приклад виробництва 50

В умовах крижаного охолодження до розчину (20 мл) бензилового спирту (580 мг) у тетрагідрофурані додавали 60% натрію гідрід (220 мг) та перемішували суміш протягом 10 хвилин. До суміші додавали розчин (10 мл) 3-[(Е)-2-(3,5-

дифлуорофеніл)вініл][1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (700 мг) у тетрагідрофурані та перемішували суміш при температурі 60°C протягом 4 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-(3,5-дифлуорофеніл)вініл]піридазину (710 мг).

[0140]

#### Приклад 1

До розчину (8 мл) 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-фенілвініл]піридазину (272 мг) у етанолі додавали 10% паладій-вуглець (90 мг) та перемішували суміш під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. До осаду додавали етилацетат-хлороформ, одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та сушили в умовах зниженого тиску для одержання 3-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-4(1H)-ону (60 мг).

[0141]

#### Приклад 2

До розчину (5 мл) 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-(4-хлорфеніл)вініл]піридазину (150 мг) у дихлорметані додавали розчин (770 мкл) 1М трьохбромистого бору у дихлорметані при температурі -78°C та перемішували суміш при температурі 0°C протягом 3 годин. Додавали метанол для припинення реакції та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (хлороформ-метанол) та одержану тверду речовину промивали етанолом-водою, збирали за допомогою фільтрації та сушили в умовах зниженого тиску для одержання 6-[(E)-2-(4-хлорфеніл)вініл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону (58 мг).

[0142]

#### Приклад 3

Під атмосферою азоту 10% паладій-барію сульфат (120 мг) суспендували у етанолі (10 мл) та додавали 3,4-біс (бензилокси)-6-[(2-нафтилокси)метил]піридазин (120 мг). Під атмосферою водню перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Промивали осад діетиловим ефіром та одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та сушили в умовах зниженого тиску для одержання 3-гідрокси-6-[(2-нафтилокси)метил]піридазин-4(1H)-ону (30 мг).

[0143]

#### Приклад 4

Готували розчин (130 мл) 3-(хлорметил)[1,4]бензодіоксина [2,3-с]піридазину (941 мг) у диметилформаміді. До цього розчину (1 мл) додавали 2-фторфенол (4,5 мг), калію карбонат (5 мг) та калію йодид (5 мг), та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Додавали воду до реакційної суміші та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску, до осаду додавали окремо підготовлений розчин (1 мл) параметоксибензилового спирту (1,2 мл) у толуолі (150 мл) та t-бутоксид калій (10 мг), та перемішували суміш при температурі 120°C протягом 17 годин. До реакційного розчину додавали 1М соляну кислоту та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску, осад розчиняли у дихлорметані (1 мл), додавали тіоанізол (30 мкл) та трифтороцтову кислоту (0,5 мл), та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3 днів. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та одержаний осад очищували за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії (метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) для одержання 6-[(2-фторфенокси)метил]-4-гідроксипіридазин-4(1H)-ону (1,0 мг).

[0144]

#### Приклад 5

Готували розчин (184 мл) 2-(хлорметил)-5-[(4-метоксибензил)окси]піридин-4(1H)-ону (1,62 г) у диметилформаміді. До цього розчину (1 мл) додавали 1,4'-біпіперидин-4-ол (7,4 мг) та калію карбонат (6 мг), перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 22 годин, та додатково - при температурі 60°C протягом 3 днів. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску, до осаду додавали тіоанізол (100 мкл) та трифтороцтову кислоту (1 мл), та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 21 години. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску, одержаний осад очищували за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії



(метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) для одержання 5-гідрокси-2-[(4-гідрокси-1,4'-біпіперидин-1'-іл)метил] піридин-4(1H)-ону (1,4 мг).

[0145]

#### Приклад 6

До розчину (10 мл) 3-(бромметил)[1,4]бензодіоксина[2,3-с]піридазину (500 мг) у N,N-диметилформаміді додавали калію йодиди (29 мг), калію карбонат (620 мг) та 3,5-дифторфенол (350 мг), та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додавали воду до реакційного розчину та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату, органічний шар промивали за допомогою 1М водного розчину натрію гідроксиду та насиченого розсолу та сушили над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску для одержання неочищеного продукту 6 (350 мг).

Послідовно в умовах крижаного охолодження до розчину (5 мл) бензилового спирту (280 мкл) у толуолі додавали t-бутоксид калій (300 мг) та перемішували суміш протягом 15 хвилин. Неочищений продукт 6 (350 мг) у змішаному розчиннику (15 мл) N,N-диметилформамід-толуол (1:2) додавали при температурі 0°C та перемішували суміш при температурі 110°C протягом 5 годин. До реакційного розчину додавали етилацетат та органічний шар промивали за допомогою 1М водного розчину натрію гідроксиду та насиченого розсолу, та сушили суміш над безводним магнію сульфатом. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та одержаний осад додавали до суспензії 10% паладій-барію сульфату (500 мг) у етанолі (10 мл) під атмосферою азоту, та перемішували суміш під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 5 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (хлороформ-метанол) для одержання 6-[(3,5-дифторфеноксид)метил]-4-гідроксипіридазин-4(1H)-ону (73 мг).

[0146]

#### Приклад 7

До 5-хлор-3-гідроксипіридин-2(1H)-ону (500 мг) додавали оцтову кислоту (20 мл) та додавали N-бромосукцинімід (734 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали етилацетатом. Одержаний осад очищували за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії (метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) та перетворювали на тверду речовину за допомогою диметилформаміду для одержання 6-бром-5-хлор-3-гідроксипіридин-2(1H)-ону (40 мг).

[0147]

#### Приклад 8

До суспензії 55% натрію гідриду (1,6 г) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали 6-бром-5-хлор-3-гідроксипіридин-2(1H)-он (2,71 г), додавали хлорметилметиловий ефір (2,8 мл) та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу. Органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання а неочищеного продукту 7 (1,22 г).

До одержаного неочищеного продукту 7 (1,02 г) додавали 1,2-диметоксиетан (18 мл), 2М водяний розчин натрію карбонату (2 мл), триметилбороксин (480 мкл) та тетракіс (трифенілфосфін) паладій (377 мг), та перемішували суміш в умовах атмосфери аргону під мікрохвильовим випроміненням при температурі 130°C протягом 1 години. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу та концентрували органічну фазу в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання неочищеного продукту 8 (255 мг).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 8 (55 мг) додавали дихлорметан (5 мл), додавали розчин (1 мл) 1М трьохбромистого бору у дихлорметані в умовах крижаного охолодження та перемішували суміш при тій самій температурі протягом 30 хвилин. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та одержаний осад очищували за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії (метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) для одержання 5-хлор-3-гідрокси-6-метилпіридин-2(1H)-ону (8 мг).

[0148]

#### Приклад 9

До суспензії 55% натрію гідриду (253 мг) у диметилформаміді (15 мл) додавали 5-бром-3-гідроксипіридин-2(1H)-он (500 мг) в умовах крижаного охолодження. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години додавали хлорметилметиловий ефір (435 мкл) в умовах крижаного охолодження та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3

годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар промивали за допомогою насиченого розсолу, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (хлороформ-метанол) для одержання неочищеного продукту 9 (149 мг).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 9 (149 мг) додавали діоксан (10 мл), воду (2 мл), транс-2-фенілвінілборонову кислоту (119 мг), калію фосфат (341 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (62 мг), та перемішували суміш в умовах атмосфери аргону при температурі 100°C протягом 6 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням етилацетату. Органічний шар промивали за допомогою насиченого розсолу, сушили над безводним магнію сульфатом та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (гексан-етилацетат) для одержання неочищеного продукту 10 (114 мг).

Послідовно одержаний неочищений продукт 10 (114 мг) розчиняли у етанолі (10 мл), додавали 10% паладій-вуглець (50 мг) та етанол (10 мл), та перемішували суміш під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску для одержання неочищеного продукту 11 (94 мг).

Послідовно до розчину (5 мл) одержаного неочищеного продукту 11 (94 мг) у дихлорметані додавали розчин (5 мл) 1М трьохбромистого бору у дихлорметані в умовах крижаного охолодження та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану тверду речовину збирали за допомогою фільтрації та промивали водою. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем (хлороформ-метанол) та перетворювали на тверду речовину за допомогою етанолу для одержання 3-гідрокси-5-(2-фенілетил)піридин-2(1H)-ону (38 мг).

[0149]

#### Приклад 10

До суспензії 55% натрію гідриду (1,6 г) у тетрагідрофурані (100 мл) додавали 6-бром-5-хлор-3-гідроксипіридин-2(1H)-он (2,71 г) та хлорметилметиловий ефір (2,8 мл), та перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу, органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання неочищеного продукту 12 (1,22 г).

Послідовно неочищений продукт 12 (1,02 г) розчиняли у 1,2-диметоксиетані (18 мл), додавали триметилбороксин (479 мкл), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (377 мг) та 2М водяний розчин натрію карбонату (2 мл), та перемішували суміш при температурі 130°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1 години. Давали охолонути, після чого додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням хлороформу, органічний шар концентрували в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання неочищеного продукту 13 (255 мг).

Послідовно до одержаного неочищеного продукту 13 (156 мг) додавали толуол (4 мл) та воду (0,5 мл), додавали (E)-2-фенілвінілборонову кислоту (140 мг), 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-диметоксибіфеніл (52 мг), трис(дибензиліденацетон) дипаладій (0) (29 мг) та калію фосфат (268 мг) при кімнатній температурі та перемішували суміш при температурі 130°C в умовах мікрохвильового опромінення протягом 1 години. Давали охолонути, після чого додавали воду та екстрагували суміш із застосуванням дихлорметану та концентрували розчинник в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання неочищеного продукту 14 (92 мг).

Послідовно до неочищеного продукту 14 додавали неочищений продукт 14 (38 мг), синтезований окремо таким самим чином, як описано вище. До розчину змішаного неочищеного продукту 14 (130 мг) у етанолі (10 мл) додавали 10% паладій-вугдець (100 мг) та перемішували суміш під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 3 годин. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. Одержаний осад очищували за допомогою колонкової хроматографії з силікагелем для одержання неочищеного продукту 15 (77 мг).

Послідовно до розчину одержаного неочищеного продукту 15 (77 мг) у дихлорметані (5 мл) додавали розчин (1 мл) 1М трьохбромистого бору у дихлорметані в умовах крижаного охолодження та перемішували суміш при тій самій температурі протягом 30 хвилин. Концентрували розчинник в умовах зниженого тиску та очищували осад за допомогою зворотно-

фазової колонкової хроматографії (метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) для одержання 3-гідрокси-6-метил-5-(2-фенілетил)піридин-2(1H)-ону (28 мг).

[0150]

Приклад 11

5 Готували розчин 3-(5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)пропіонової кислоти (215 мг) та 1-гідроксибензотриазолу (158 мг) у N,N-диметилформаміді (100 мл), розчин (1 мл) додавали до розчину (0,5 моль/л, 30 мкл) N,N-диметилетилендіаміну у N-метилпіролідіноні, додавали PS-карбодіїмід (50 мг) та перемішували суміш протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували та  
10 фільтрат очищували за допомогою зворотно-фазової колонкової хроматографії (метанол-0,1% водний розчин мурашиної кислоти) для одержання N-[2-(диметиламіно)етил]-3-(5-гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)пропанаміду (1,7 мг).

[0151]

Приклад 24

15 Суміш 10% паладій-вуглецю (280 мг), етанолу (25 мл) та 3,4-біс(бензилокси)-6-[(E)-2-(3,5-дифлуорофеніл)вініл] піридазину (710 мг) перемішували під атмосферою водню при кімнатній температурі протягом 1 години. Каталізатор відфільтровували через целіт та концентрували фільтрат в умовах зниженого тиску. До додержаного осаду додавали діетиловий ефір та одержану тверду речовину сушили в умовах зниженого тиску для одержання 6-[2-(3,5-дифлуорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону (140 мг).

20 [0152]

Сполуки, наведені у наступних таблицях, одержували тим самим способом, що і у наведених вище прикладах виробництва та прикладах.

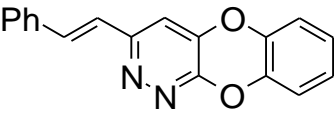
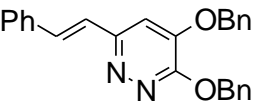
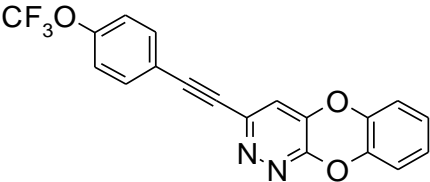
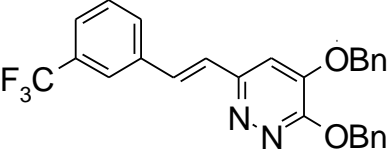
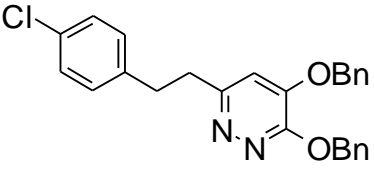
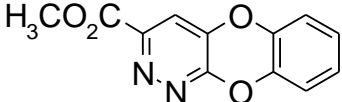
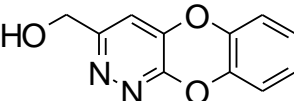
Хімічні структурні формули, методи виробництва та фізико-хімічні дані сполук прикладів виробництва наведені у наступних таблицях 3-17, хімічні структурні формули сполук прикладів  
25 наведені у таблицях 18-34, та методи виробництва та фізико-хімічні дані сполук прикладів наведені у таблицях 35-45.

[0153]

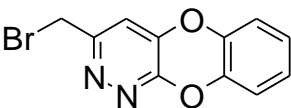
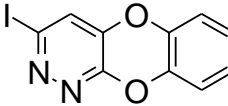
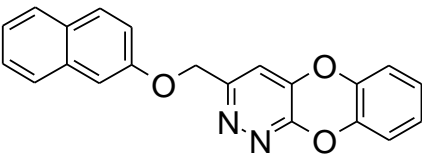
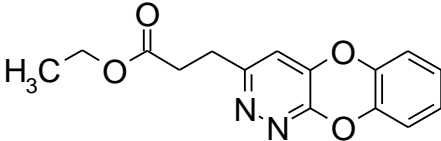
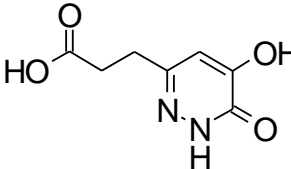
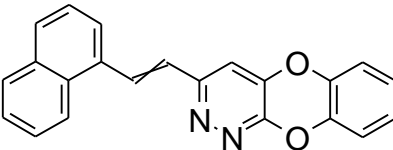
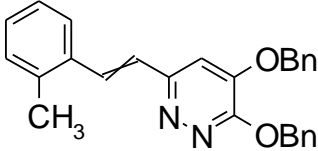
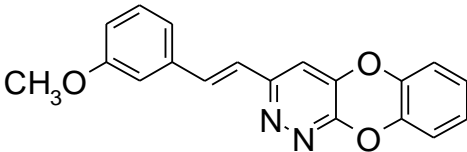
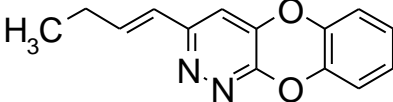
Структури інших сполук даного винаходу наведені у таблицях 46-57. Їх можна легко синтезувати за допомогою описаних вище методів виробництва, методів, описаних у прикладах  
30 та методах, що є очевидними для спеціалістів у даній галузі, або за допомогою модифікації цих методів.

[0154]

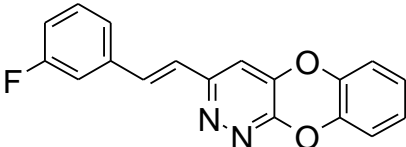
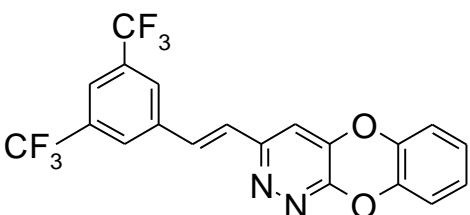
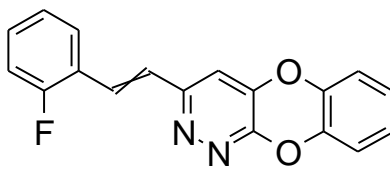
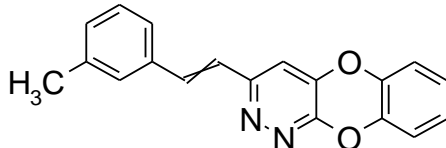
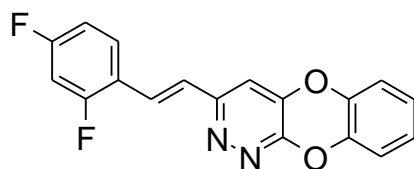
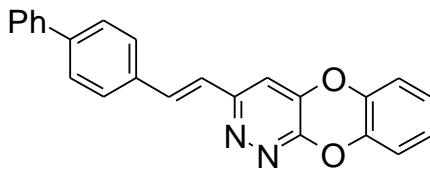
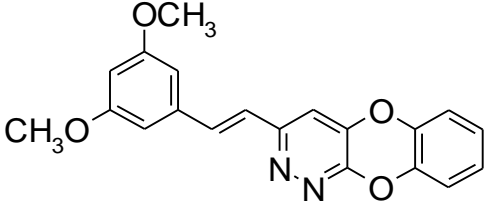
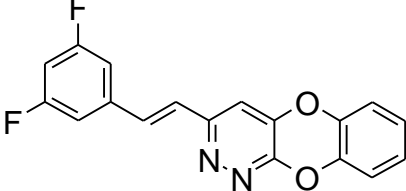
Таблиця 3

PEx	PSyn	Str	Data
1	1		ESI+: 289
2	2		ESI+: 395
3	3		ESI+: 371
4	4		ESI+: 463
5	5		ESI+: 431/433
6	6		ESI+: 245
7	7		ESI+: 217

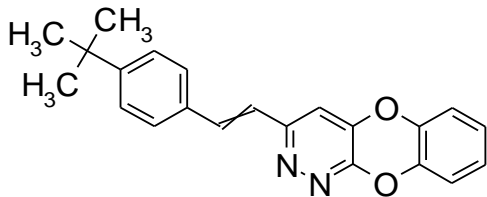
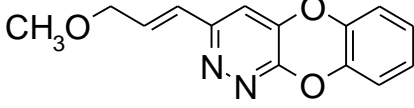
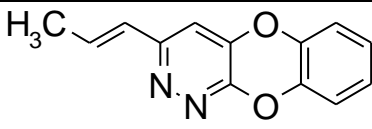
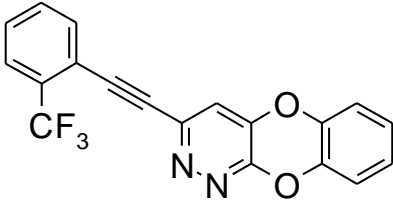
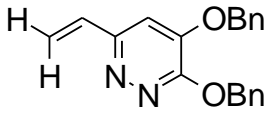
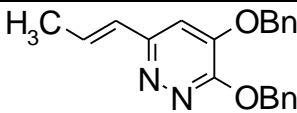
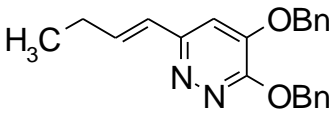
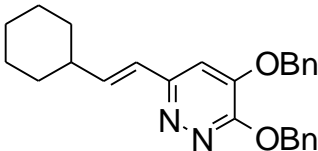
[0155]  
[Таблиця 4]

PEx	PSyn	Str	Data
8	8		ESI+: 279/281
9	9		ESI+: 313
10	10		ESI+: 343
11	11		ESI/APCI+: 287
12	12		ESI/APCI -: 183
13	13		ESI+: 339
14	14		ESI+: 409
15	1		ESI+: 319
16	1		ESI+: 241

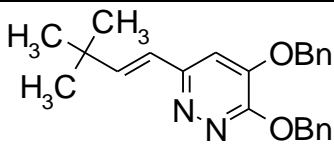
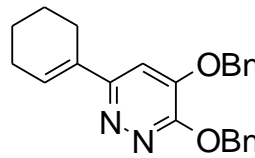
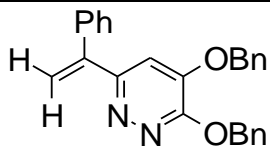
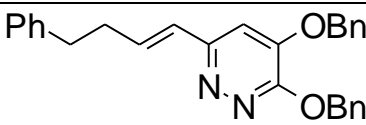
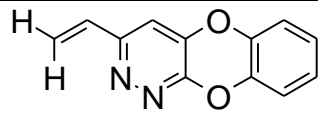
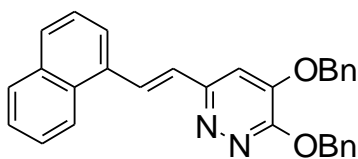
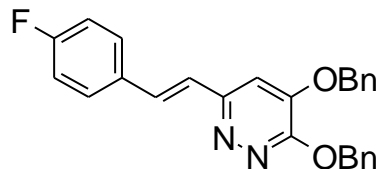
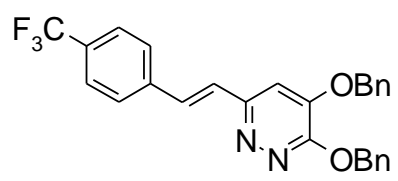
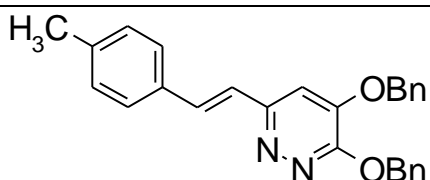
[0156]  
[Таблиця 5]

PEx	PSyn	Str	Data
17	1		ESI+: 307
18	1		ESI+: 425
19	13		APCI+: 307
20	13		ESI+: 303
21	1		ESI+: 325
22	1		ESI+: 365
23	1		ESI+: 349
24	24		ESI+: 325

[0157]  
[Таблиця 6]

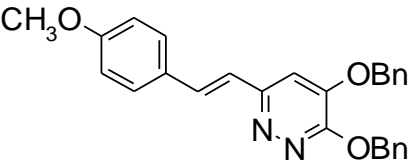
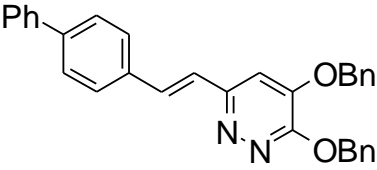
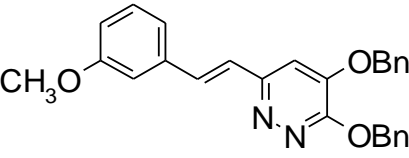
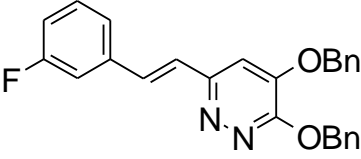
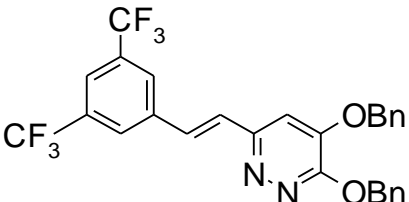
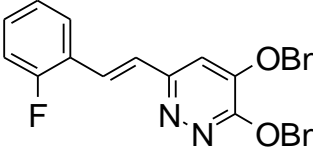
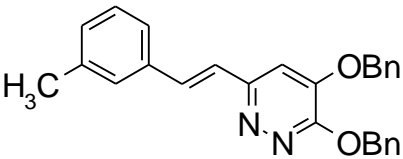
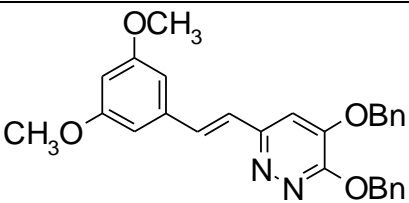
PEX	PSyn	Str	Data
25	13		ESI+: 345
26	1		ESI+: 257
27	1		ESI+: 227
28	3		ESI+: 355
29	2		ESI+: 319
30	2		ESI+: 333
31	2		ESI+: 347
32	2		ESI+: 401

[0158]  
[Таблиця 7]

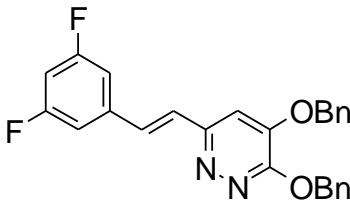
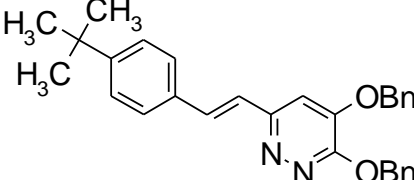
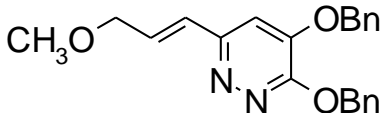
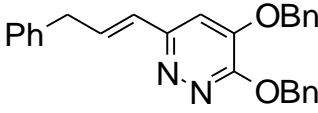
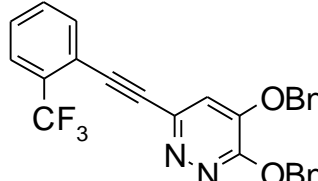
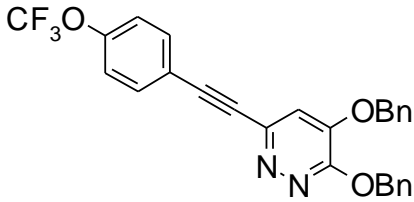
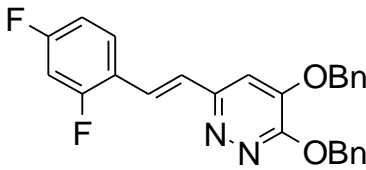
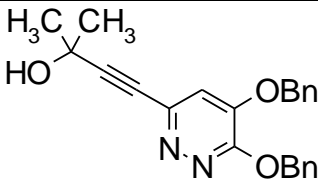
PEx	PSyn	Str	Data
33	2		ESI+: 375
34	2		ESI+: 373
35	2		ESI+: 395
36	2		ESI+: 423
37	1		ESI+: 213
38	2		ESI+: 445
39	2		ESI+: 413
40	2		ESI+: 463
41	2		ESI+: 409



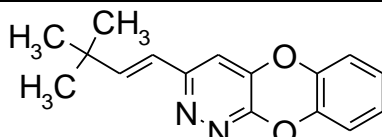
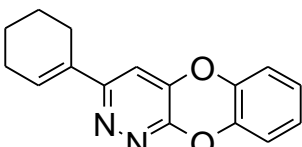
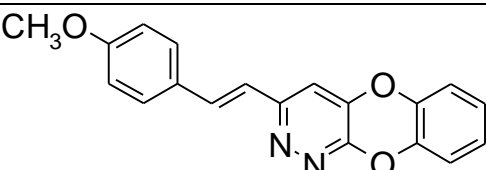
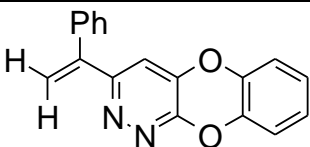
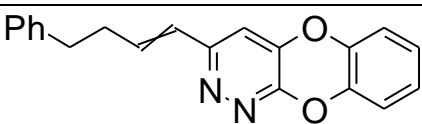
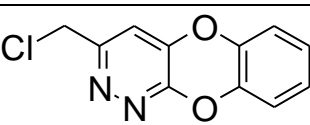
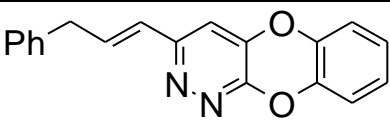
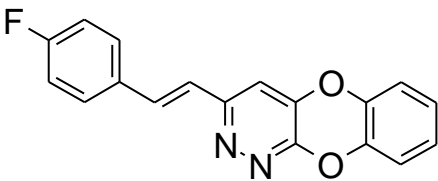
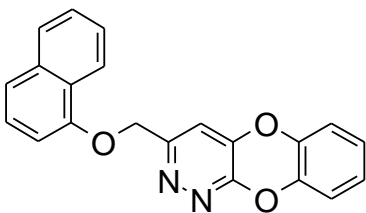
[0159]  
[Таблиця 8]

PEx	PSyn	Str	Data
42	2		ESI+: 425
43	2		ESI+: 471
44	2		ESI+: 425
45	2		ESI+: 413
46	2		ESI+: 531
47	2		ESI+: 413
48	2		ESI+: 409
49	2		ESI+: 455

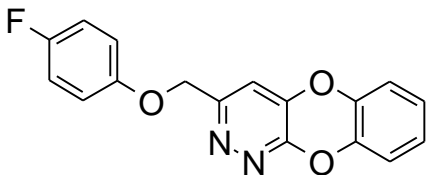
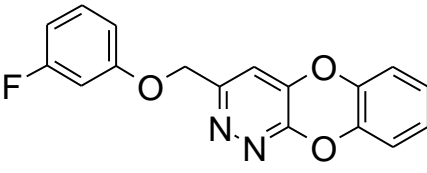
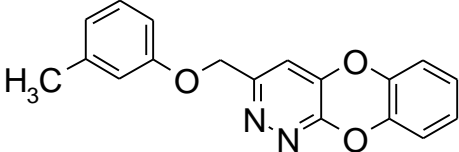
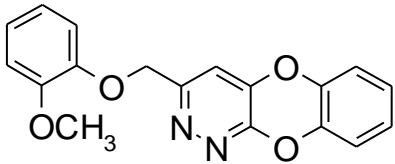
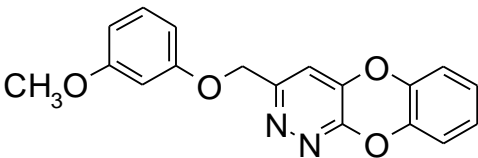
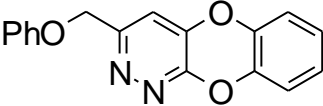
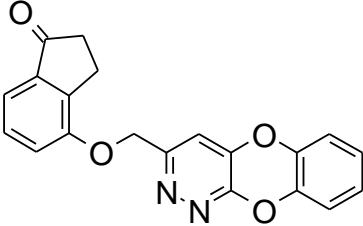
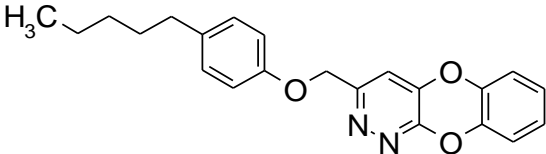
[0160]  
[Таблиця 9]

PEx	PSyn	Str	Data
50	50		ESI+: 431
51	2		ESI+: 451
52	2		ESI+: 363
53	2		ESI+: 409
54	2		ESI+: 461
55	2		ESI+: 477
56	2		ESI+: 431
57	3		ESI+: 375

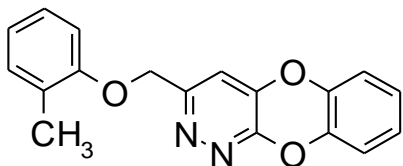
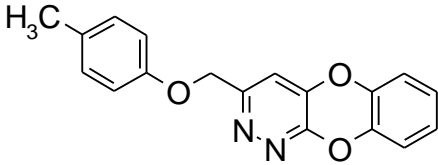
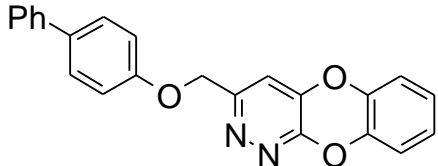
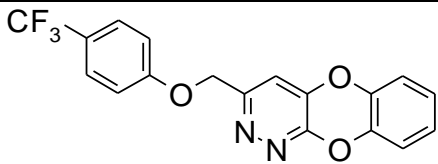
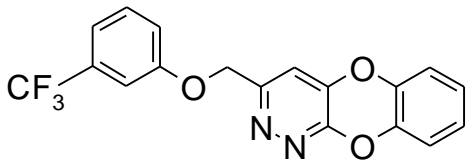
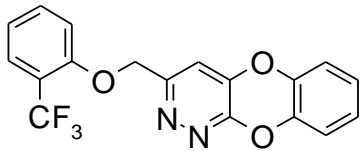
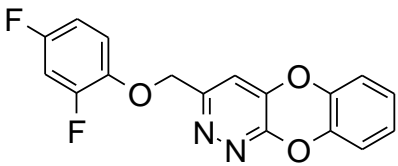
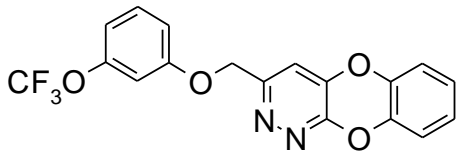
[0161]  
[Таблиця 10]

PEX	PSyn	Str	Data
58	1		ESI+: 269
59	1		ESI+: 267
60	1		ESI+: 319
61	1		ESI+: 289
62	13		ESI+: 317
63	8		ESI/APCI+: 235/237
64	1		ESI+: 303
65	1		ESI+: 307
66	10		ESI+: 343

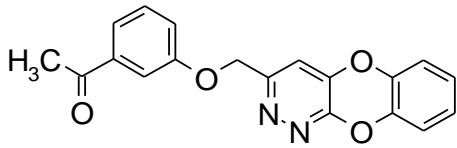
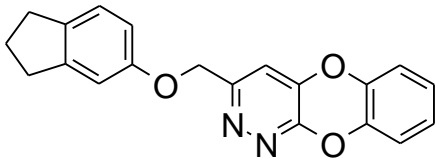
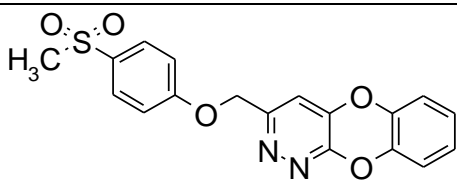
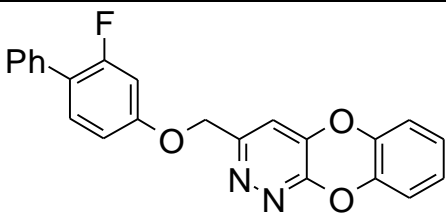
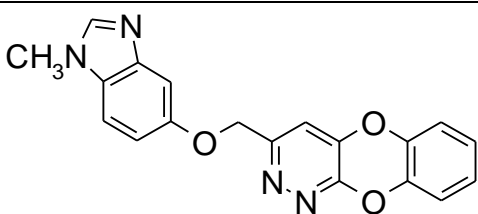
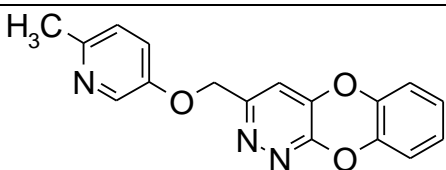
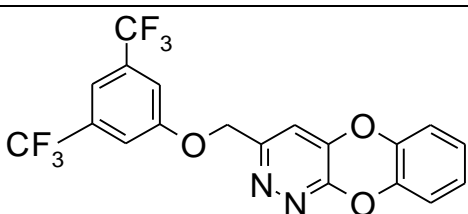
[0162]  
[Таблиця 11]

PEx	PSyn	Str	Data
67	10		ESI+: 311
68	10		ESI+: 311
69	10		ESI+: 307
70	10		ESI+: 323
71	10		ESI+: 323
72	10		ESI+: 293
73	10		ESI+: 347
74	10		ESI+: 363

[0163]  
[Таблица 12]

PEx	PSyn	Str	Data
75	10		ESI+: 307
76	10		ESI+: 307
77	10		ESI+: 369
78	10		ESI+: 361
79	10		ESI+: 361
80	10		ESI+: 361
81	10		ESI+: 329
82	10		ESI+: 377

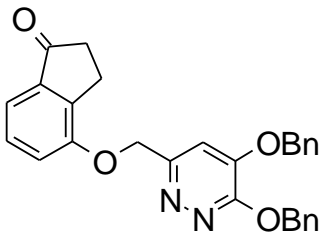
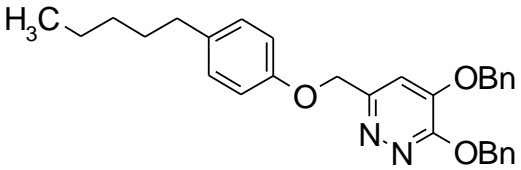
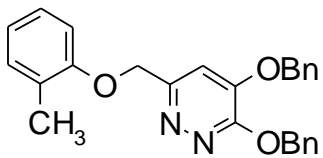
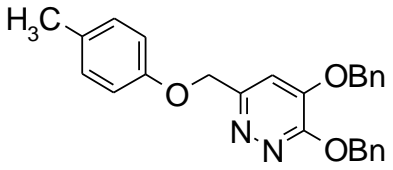
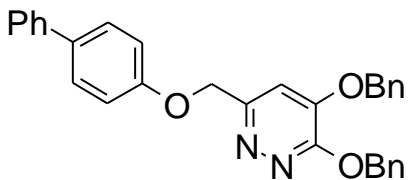
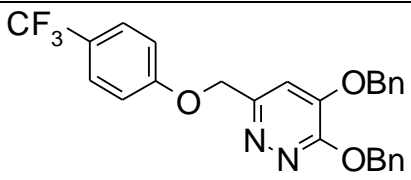
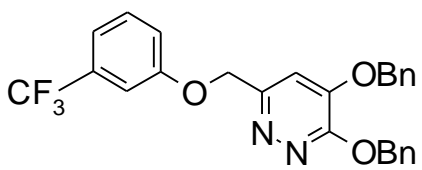
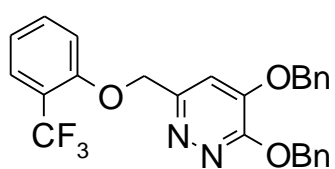
[0164]  
[Таблиця 13]

PEx	PSyn	Str	Data
83	10		ESI+: 335
84	10		ESI+: 333
85	10		ESI+: 371
86	10		ESI+: 387
87	10		ESI+: 347
88	10		ESI+: 308
89	10		ESI+: 429

[0165]  
[Таблиця 14]

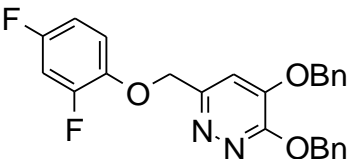
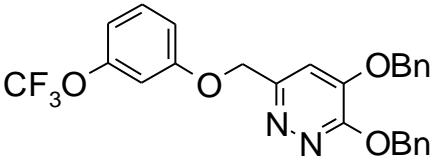
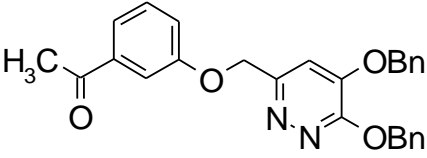
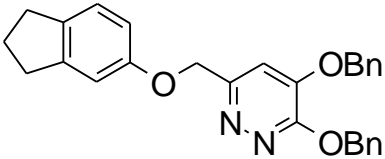
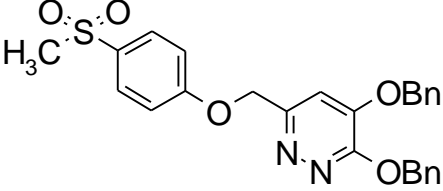
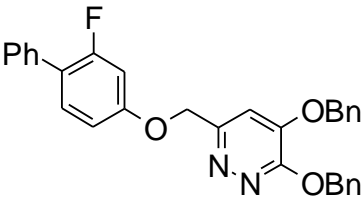
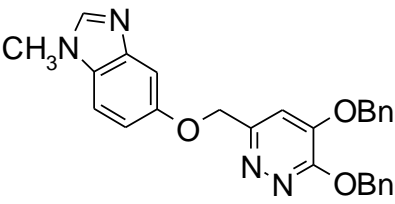
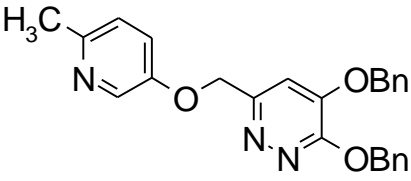
PEX	PSyn	Str	Data
90	2		ESI+: 449
91	2		ESI+: 449
92	2		ESI+: 417
93	2		ESI+: 417
94	2		ESI+: 413
95	2		ESI+: 429
96	2		ESI+: 429
97	2		ESI+: 399

[0166]  
[Таблиця 15]

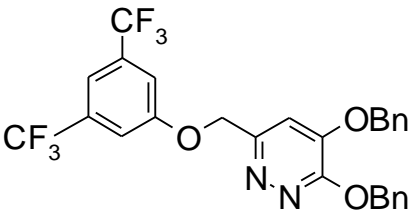
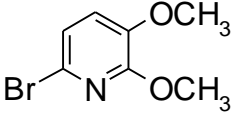
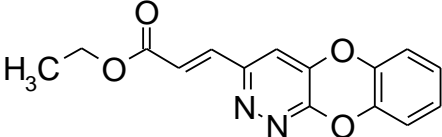
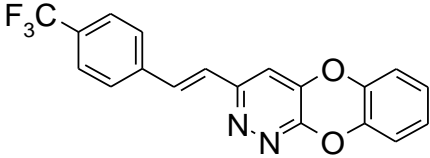
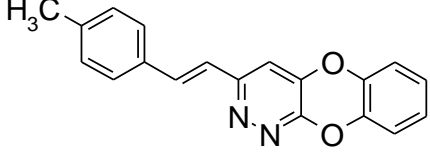
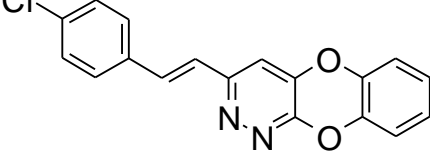
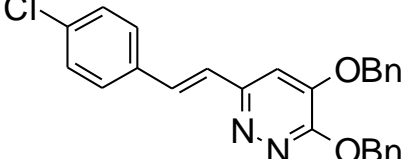
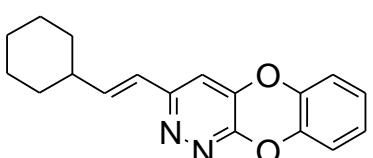
PEx	PSyn	Str	Data
98	2		ESI+: 453
99	2		ESI+: 469
100	2		ESI+: 413
101	2		ESI+: 413
102	2		ESI+: 475
103	2		ESI+: 467
104	2		ESI+: 467
105	2		ESI+: 467



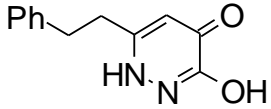
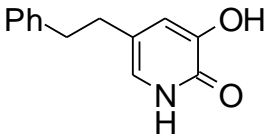
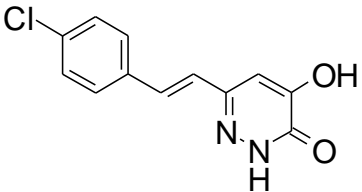
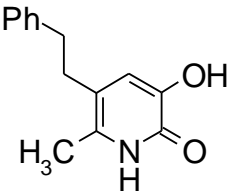
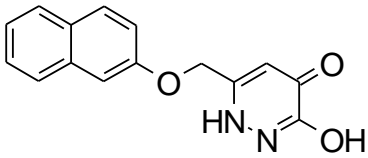
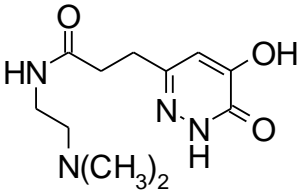
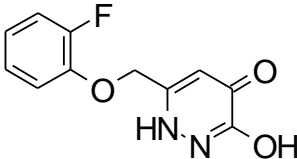
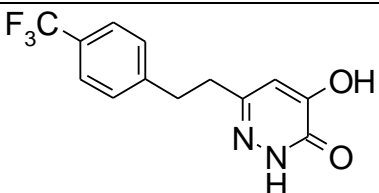
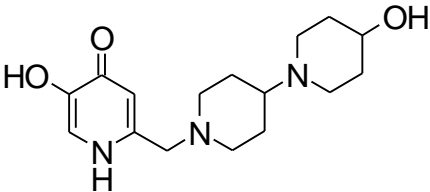
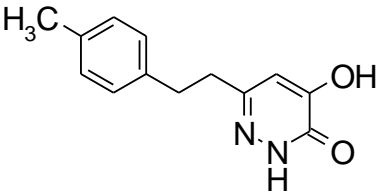
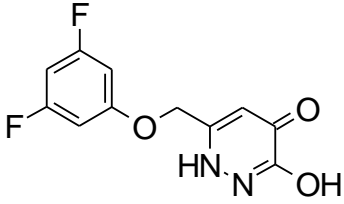
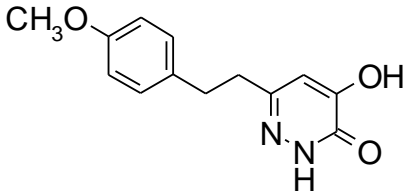
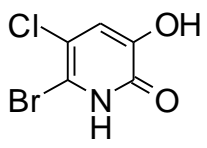
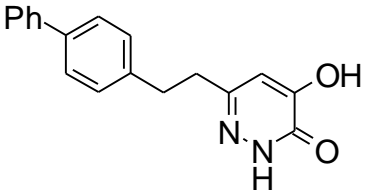
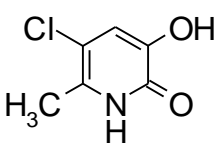
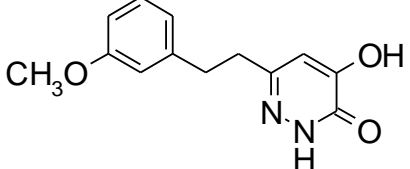
[0167]  
[Таблиця 16]

PEx	PSyn	Str	Data
106	2		ESI+: 435
107	2		ESI+: 483
108	2		ESI+: 441
109	2		ESI+: 439
110	2		ESI+: 477
111	2		ESI+: 493
112	2		ESI+: 453
113	2		ESI+: 414

[0168]  
[Таблиця 17]

PEx	PSyn	Str	Data
114	2		ESI+: 535
115	Syn7		ESI/APCI+: 218/220
116	1		ESI/APCI+: 285
117	1		ESI+: 357
118	1		ESI+: 303
119	1		ESI+: 323/325
120	2		ESI+: 429/431
121	1		ESI+: 295

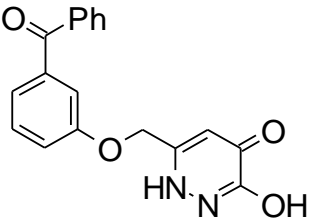
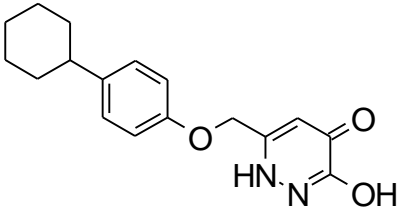
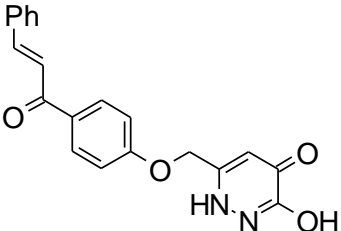
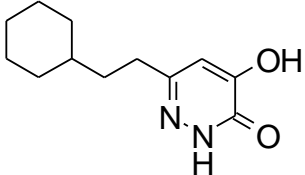
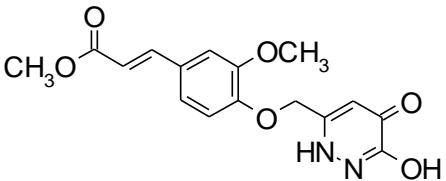
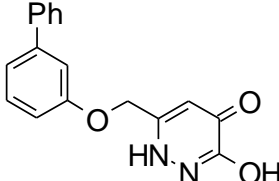
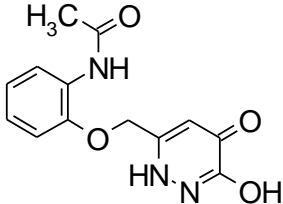
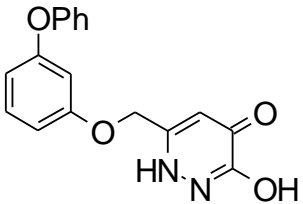
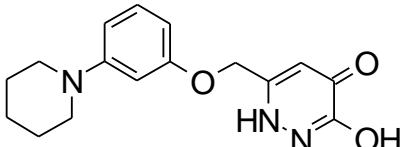
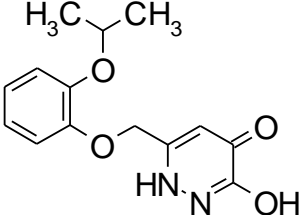
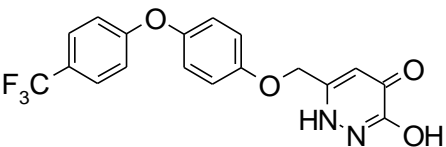
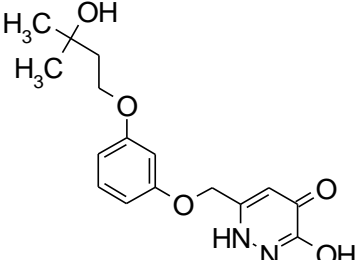
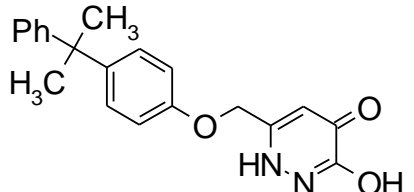
[0169]  
[Таблиця 18]

Ex	Str	Ex	Str
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	
8		16	

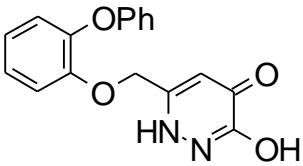
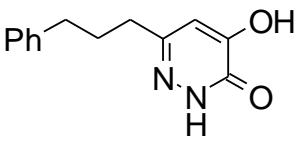
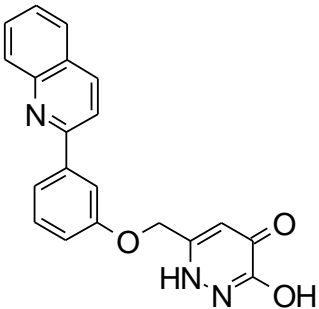
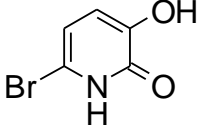
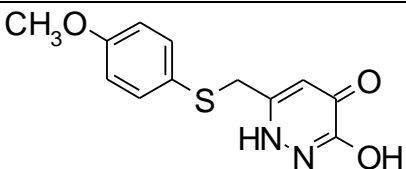
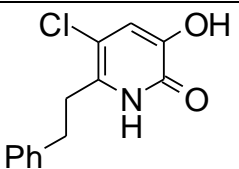
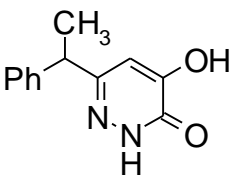
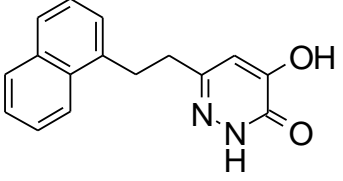
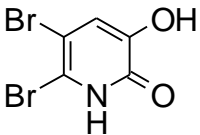
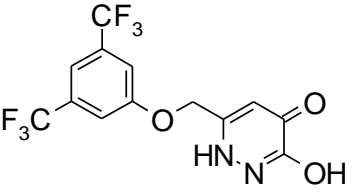
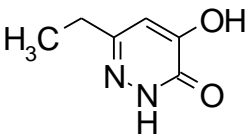
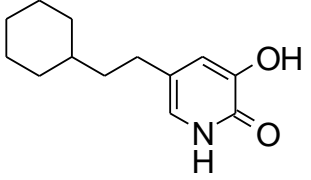
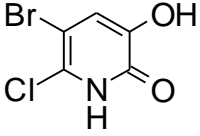
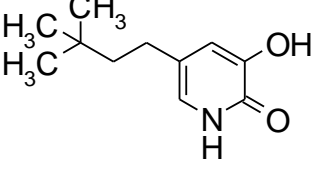
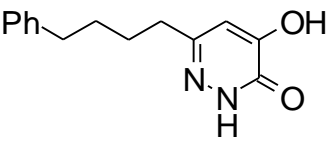
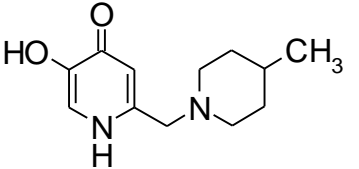
[0170]  
[Таблица 19]

Ex	Str	Ex	Str
17		24	
18		25	
19		26	
20		27	
21		28	
22		29	
23		30	
		31	

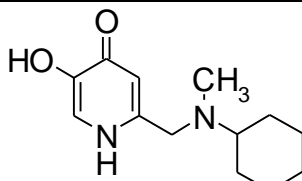
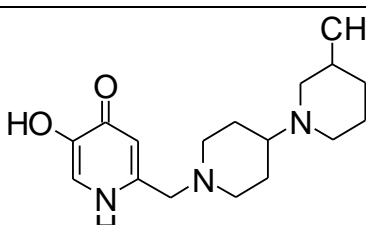
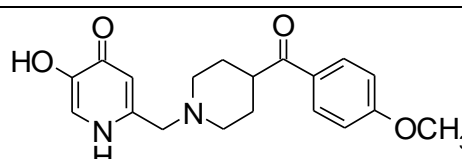
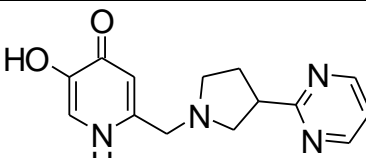
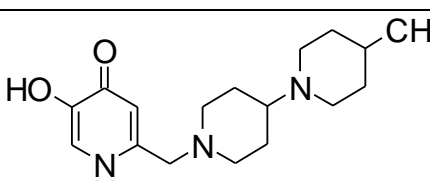
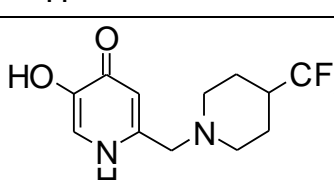
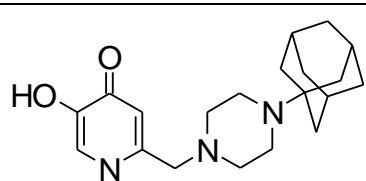
[0171]  
[Таблица 20]

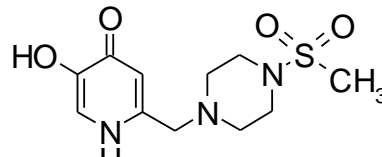
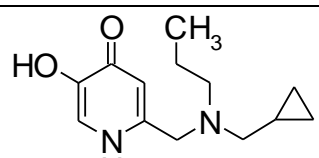
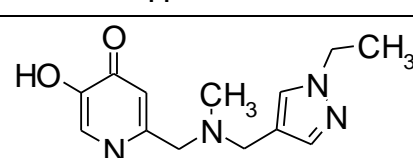
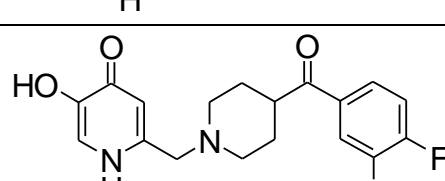
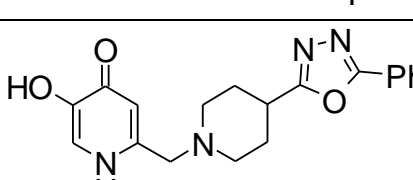
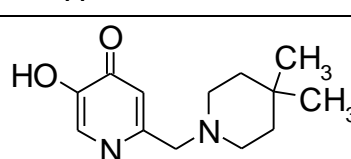
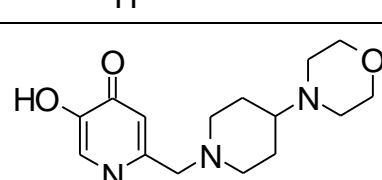
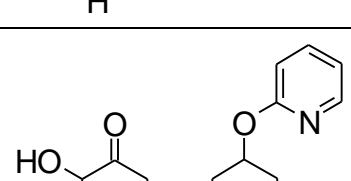
Ex	Str	Ex	Str
32		39	
33		40	
34		41	
35		42	
36		43	
37		44	
38			

[0172]  
[Таблица 21]

Ex	Str	Ex	Str
45		53	
46		54	
47		55	
48		56	
49		57	
50		58	
51		59	
52		60	

[0173]  
[Таблица 22]

Ex	Str
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	

Ex	Str
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

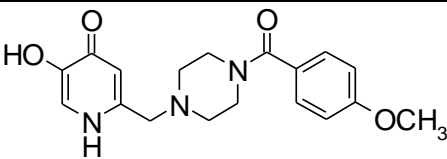
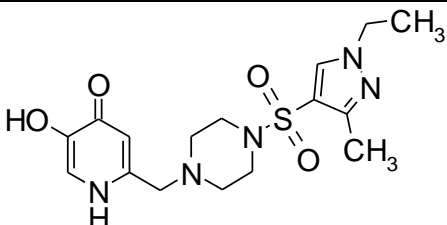
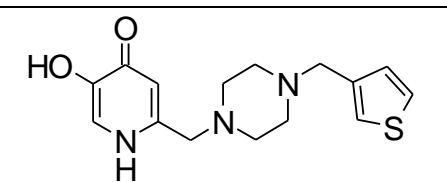
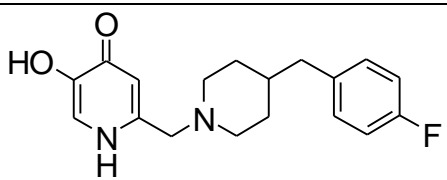
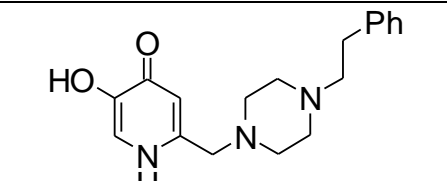
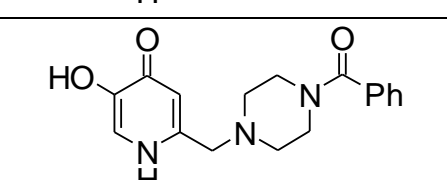
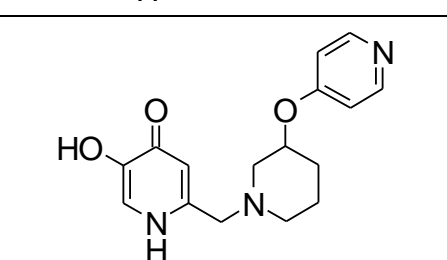
[0174]  
[Таблица 23]

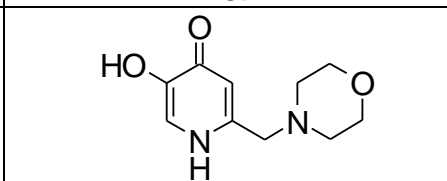
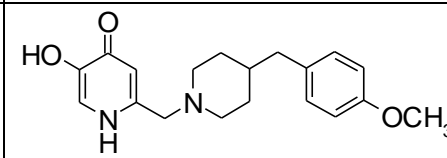
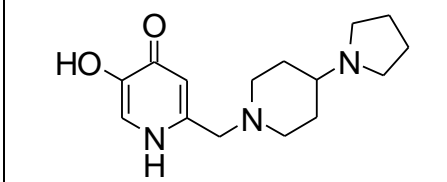
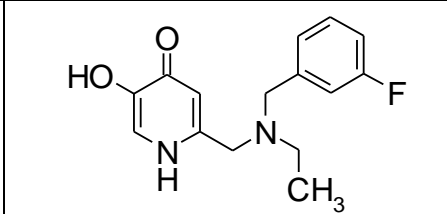
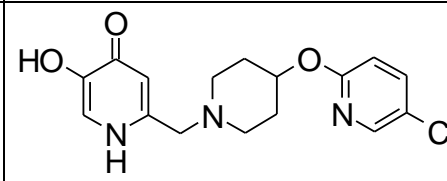
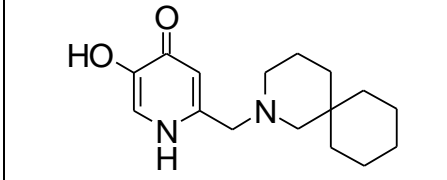
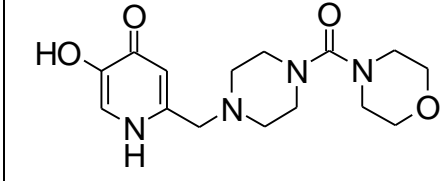
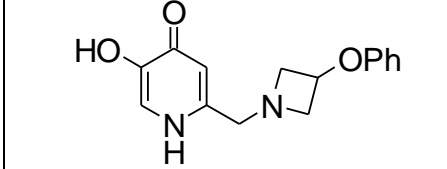
Ex	Str
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
Ex	Str

84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	



[0175]  
[Таблица 24]

Ex	Str
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	

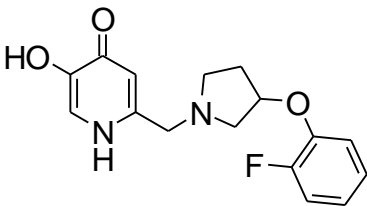
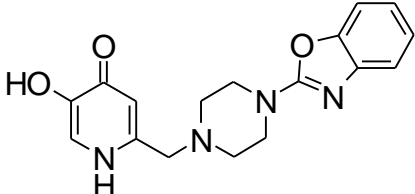
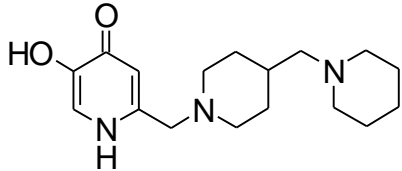
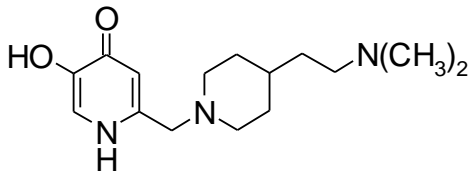
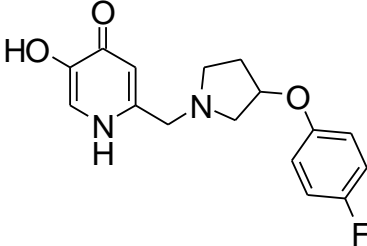
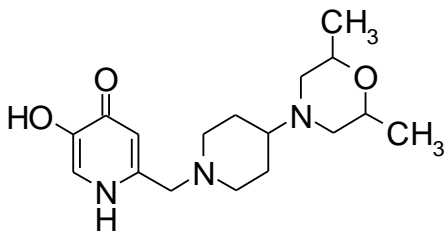
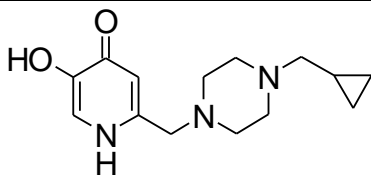
Ex	Str
99	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

[0176]  
[Таблица 25]

Ex	Str
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

Ex	Str
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

[0177]  
[Таблица 26]

Ex	Str
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
Ex	Str

129	
130	
131	
132	
133	
134	

[0178]  
[Таблица 27]

Ex	Str
135	
136	
137	
138	
139	
140	

Ex	Str
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	

5

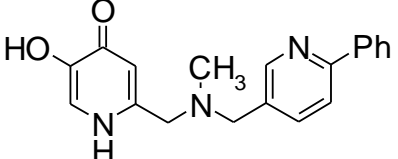
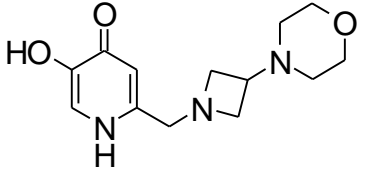
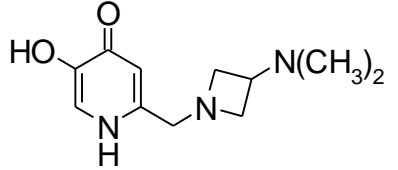
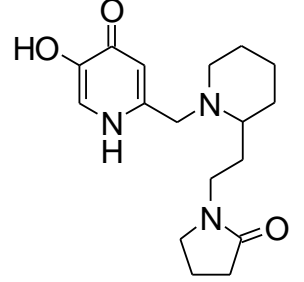
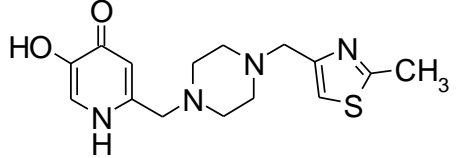
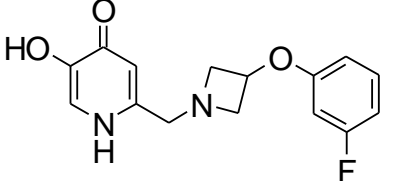
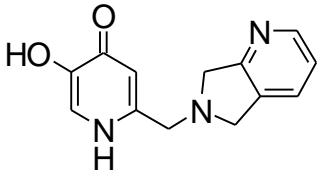
10

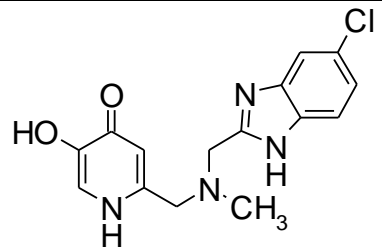
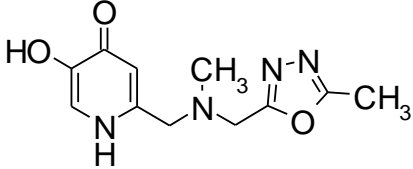
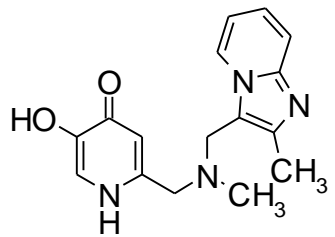
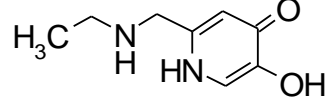
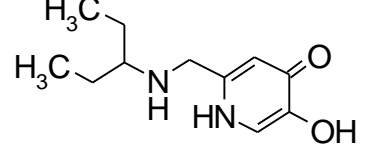
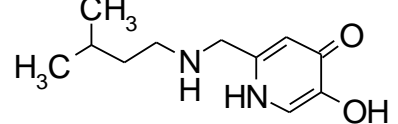
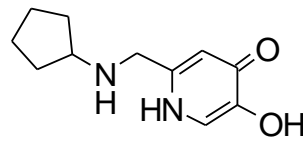
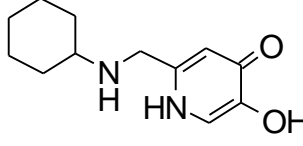
15

Ex	Str
148	
149	
150	
151	
152	
153	
Ex	Str

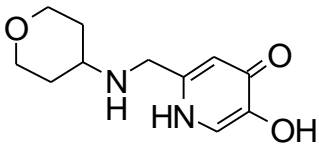
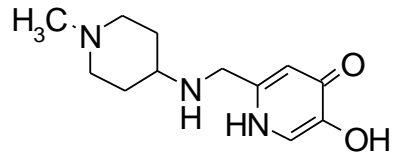
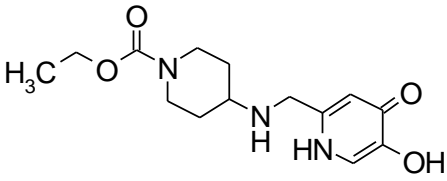
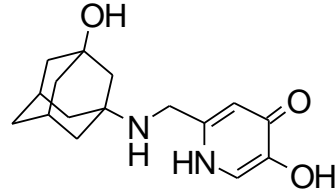
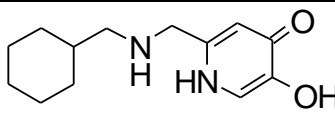
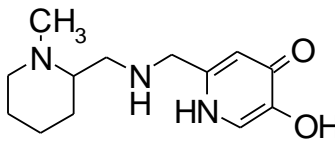
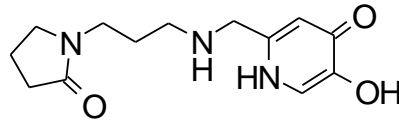
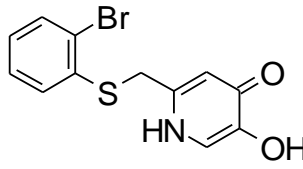
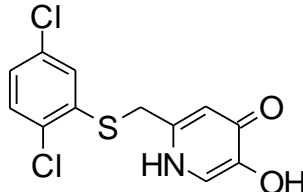
154	
155	
156	
157	
158	
159	

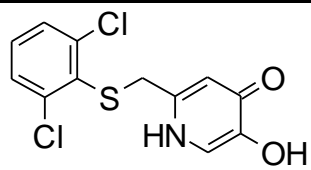
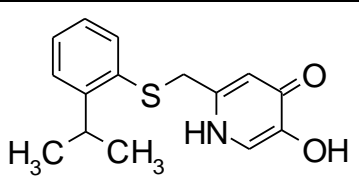
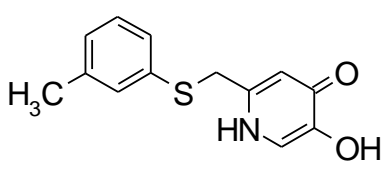
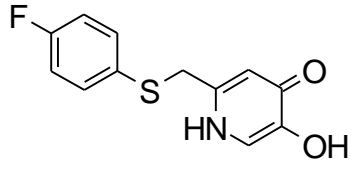
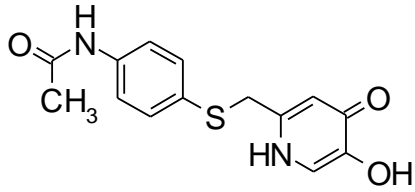
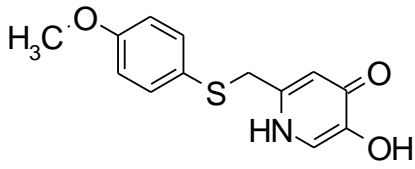
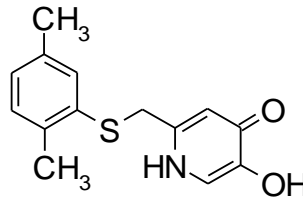
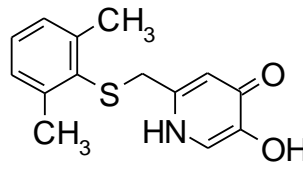
[0180]  
[Таблица 29]

Ex	Str
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
Ex	Str

167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	

[0181]  
[Таблица 30]

Ex	Str
175	
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
Ex	Str

184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	

5

[0182]  
[Таблица 31]

Ex	Str
192	
193	
194	
195	
196	
197	
198	
199	
Ex	Str

200	
201	
202	
203	
204	
205	
206	
207	

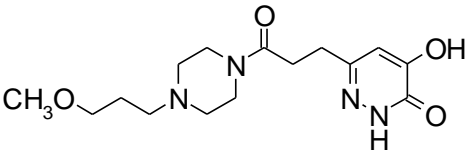
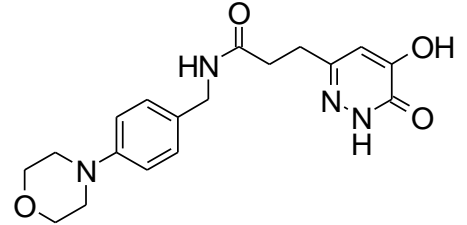
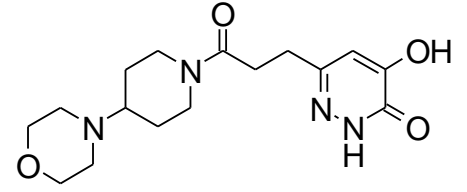
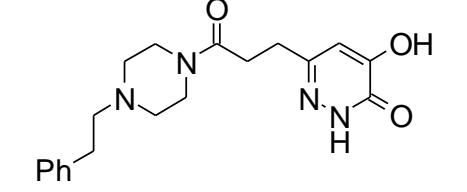
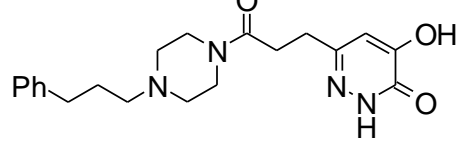
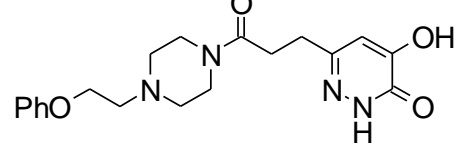
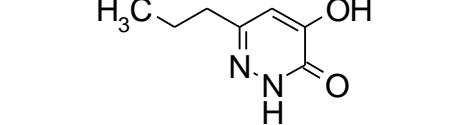
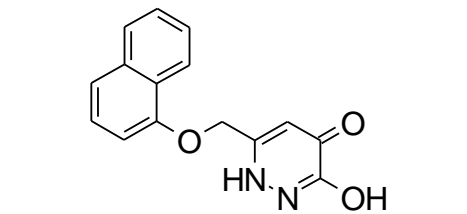
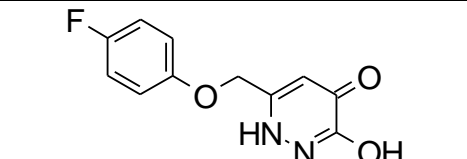


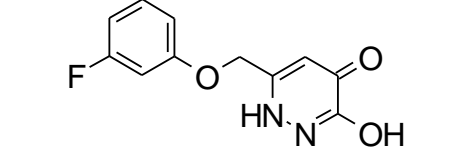
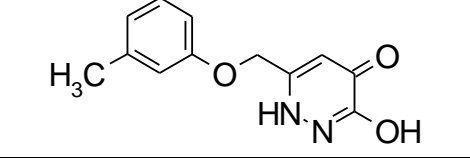
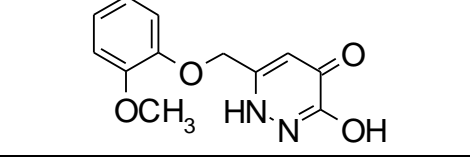
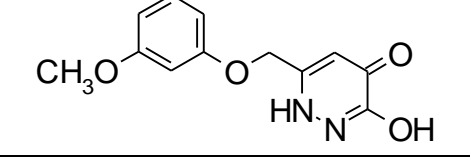
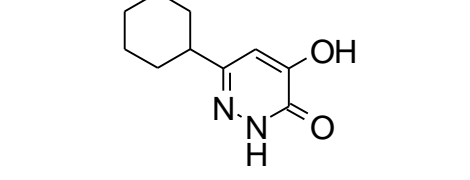
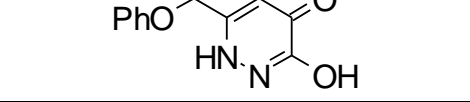
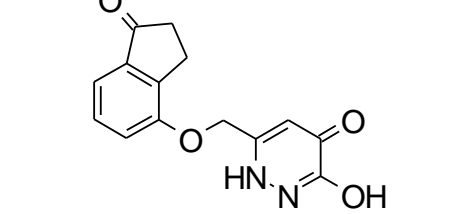
[0183]  
[Таблица 32]

Ex	Str
208	
209	
210	
211	
212	
213	
214	
215	
Ex	Str

216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

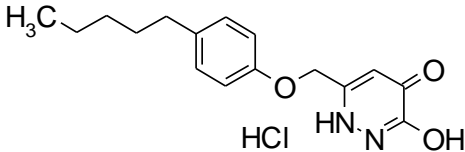
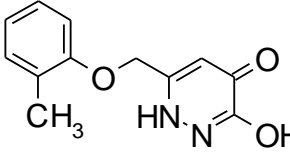
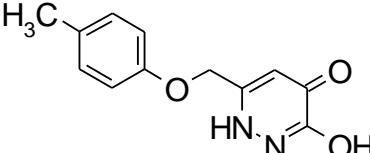
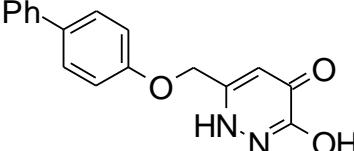
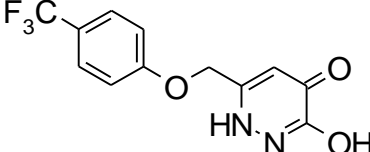
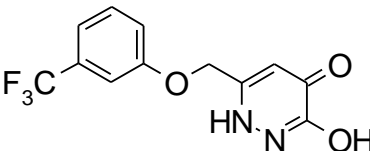
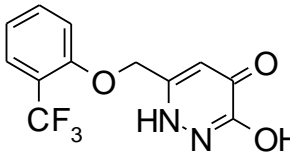
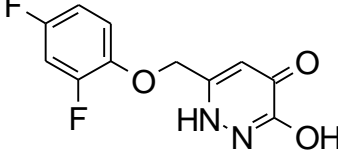
[0184]  
[Таблица 33]

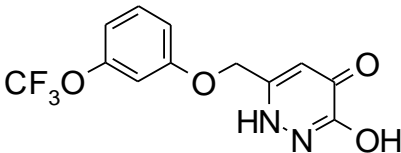
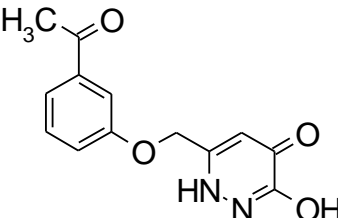
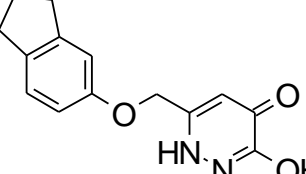
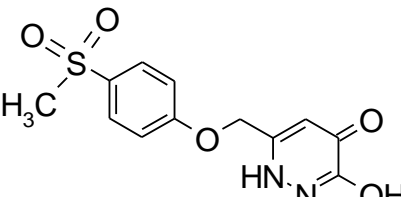
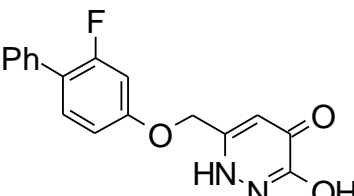
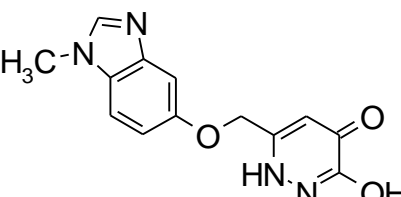
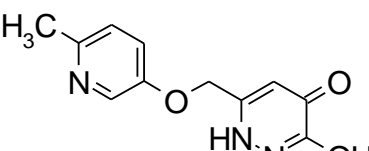
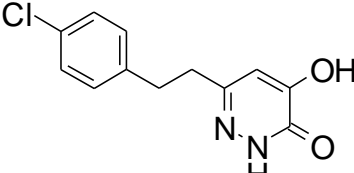
Ex	Str
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	
Ex	Str
231	

232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	

[0185]  
[Таблица 34]

15

Ex	Str
239	
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	

Ex	Str
247	
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	

5

10

[0186]

[Таблица 35]

Ex	Syn	Data
1	1	HMR1: 2.73-2.77(m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.15-7.29 (m, 5H), 12.7 (s, 1H) ESI+: 217
2	2	HMR1: 7.00 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 10.90 (s, 1H), 13.00 (s, 1H) FAB+: 249/251
3	3	HMR1: 5.00 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.34-7.49 (m, 3H), 7.78-7.86 (m, 3H), 12.92 (brs, 1H) ESI+: 269
4	4	ESI+: 237
5	5	ESI+: 308
6	6	HMR1: 4.92 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.79-6.84(m, 3H), 12.97 (s, 1H) ESI+: 255
7	7	HMR1: 7.28 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H), 12.15 (brs, 1H) ESI/APCI+: 224/226/228
8	8	HMR1: 2.07 (s, 3H), 7.09 (s, 1H) ESI+: 160/162
9	9	HMR1: 2.53-2.61 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H), 8.83 (s, 1H), 11.39 (s, 1H) ESI+: 216
10	10	HMR1: 2.04 (s, 3H), 2.58-2.62 (m, 2H), 2.71-2.74 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H), 8.50 (brs, 1H), 11.39 (brs, 1H), ESI/APCI+: 230
11	11	ESI+: 255
12	1	HMR1: 2.75-2.83 (m, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 10.74 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 285
13	1	HMR1: 2.25 (s, 3H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 10.68 (brs, 1H), 12.65 (s, 1H) ESI+: 231
14	1	HMR1: 2.67-2.74 (m, 2H), 2.76-2.84 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.57 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.68 (brs, 1H), 12.65 (s, 1H) ESI+: 247
15	1	HMR1: 2.76-2.83 (m, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 10.72 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 293

[0187]

[Таблица 36]

Ex	Syn	Data
16	1	HMR1: 2.70-2.79 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.71-6.80 (m, 3H), 7.14-7.21 (m, 1H), 10.69 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 247
17	1	HMR1: 2.75-2.83 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.47-7.61 (m, 4H), 10.72 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 285
18	1	HMR1: 2.73-2.80 (m, 2H), 2.86-2.94 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.96-7.11 (m, 3H), 7.26-7.34 (m, 1H), 10.72 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 235
19	1	HMR1: 2.79-2.87 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 10.75 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 353
20	1	HMR1: 2.26 (s, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.78-2.86 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.95-7.06 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 10.69 (brs, 1H), 12.66 (s, 1H) ESI+: 231
21	1	HMR1: 2.68-2.77 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.27-7.37 (m, 1H), 10.73 (brs, 1H), 12.66 (s, 1H) ESI+: 253
22	1	HMR1: 2.27 (s, 3H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.81-2.89 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 4H), 10.70 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 231
23	1	HMR1: 2.69-2.84 (m, 4H), 3.70 (s, 6H), 6.28-6.32 (m, 1H), 6.35-6.40 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 10.70 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 277
24	24	HMR1: 2.72-2.81 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 10.74 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 253
25	1	HMR1: 1.25 (s, 9H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.70 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 273
26	1	HMR1: 1.72-1.82 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 10.69 (brs, 1H), 12.65 (s, 1H) ESI+: 185
27	1	HMR1: 2.71-2.78 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 10.71 (brs, 1H), 12.66 (s, 1H) ESI+: 235

[0188]

[Таблица 37]

Ex	Syn	Data
28	1	HMR1: 2.70-2.78 (m, 2H), 2.86-2.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 10.79 (brs, 1H), 12.59 (s, 1H) ESI+: 301
29	1	HMR1: 0.88 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H), 2.39-2.47 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 10.67 (brs, 1H), 12.64 (s, 1H) ESI+: 169
30	1	HMR1: 2.73-2.81 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 10.78 (brs, 1H), 12.70 (s, 1H) ESI+: 285
31	1	HMR1: 1.10 (s, 6H), 1.56-1.65 (m, 2H), 2.45-2.53 (m, 2H), 4.21 (brs, 1H), 6.52 (s, 1H), 10.66 (brs, 1H), 12.62 (s, 1H) ESI+: 199
32	4	ESI+: 323
33	4	ESI+: 349
34	4	ESI+: 333
35	4	ESI+: 276
36	4	ESI+: 302
37	4	ESI+: 379
38	4	ESI+: 337
39	4	ESI+: 301
40	1	HMR1: 0.81-0.97 (m, 2H), 1.05-1.29 (m, 4H), 1.39-1.50 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 5H), 2.41-2.48 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 10.67 (brs, 1H), 12.63 (s, 1H) ESI+: 223
41	4	ESI+: 295
42	4	ESI+: 311
43	4	ESI+: 277
44	4	ESI+: 321
45	4	ESI+: 311
46	4	ESI+: 346
47	4	ESI+: 265
48	1	HMR1: 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.18-7.35 (m, 5H), 10.72 (brs, 1H), 12.74 (s, 1H) ESI+: 217
49	7	HMR1: 7.32 (s, 1H) ESI/APCI+: 268/270/272
50	1	HMR1: 1.11 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 10.67 (brs, 1H), 12.64 (s, 1H) ESI+: 141
51	7	HMR1: 7.34 (s, 1H) ESI/APCI+: 224/226/ 228

[0189]

[Таблица 38]

Ex	Syn	Data
52	1	HMR1: 1.50-1.62 (m, 4H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 2H), 10.69 (brs, 1H), 12.64 (s, 1H) ESI+: 245
53	1	HMR1: 1.80-1.92 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.24-7.31 (m, 2H), 10.69 (brs, 1H), 12.66 (s, 1H) ESI+: 231
54	2	HMR1: 6.68-6.78 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H) ESI/APCI+: 190/192
55	9	HMR1: 2.71-2.75 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H), 9.33 (brs, 1H), 11.91 (brs, 1H), ESI/APCI+: 250/252
56	1	HMR1: 2.82-2.91 (m, 2H), 3.29-3.41 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 8.07-8.15 (m, 1H), 10.71 (brs, 1H), 12.68 (s, 1H) ESI+: 267
57	3	HMR1: 5.05 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 12.76 (brs, 1H)
58	9	HMR1: 0.79-0.95 (m, 2H), 1.05-1.25 (m, 4H), 1.28-1.38 (m, 2H), 1.54-1.75 (m, 5H), 2.21-2.31 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 8.86 (s, 1H), 11.41 (brs, 1H) ESI/APCI+: 222
59	9	HMR1: 0.90 (s, 9H), 1.27-1.38 (m, 2H), 2.17-2.28 (m, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 11.42 (brs, 1H) ESI/APCI+: 196
60	5	ESI+: 223
61	5	ESI+: 237
62	5	ESI+: 306
63	5	ESI+: 343
64	5	ESI+: 273
65	5	ESI+: 306
66	5	ESI+: 277
67	5	ESI+: 344
68	5	ESI+: 288
69	5	ESI+: 237
70	5	ESI+: 263
71	5	ESI+: 349
72	5	ESI+: 353
73	5	ESI+: 237

[0190]

[Таблица 39]

Ex	Syn	Data
74	5	ESI+: 294
75	5	ESI+: 302
76	5	ESI+: 313
77	5	ESI+: 341
78	5	ESI+: 331
79	5	ESI+: 339
80	5	ESI+: 315
81	5	ESI+: 311
82	5	ESI+: 250
83	5	ESI+: 195
84	5	ESI+: 282
85	5	ESI+: 275
86	5	ESI+: 224
87	5	ESI+: 310
88	5	ESI+: 359
89	5	ESI+: 332
90	5	ESI+: 307
91	5	ESI+: 315
92	5	ESI+: 344
93	5	ESI+: 382
94	5	ESI+: 306
95	5	ESI+: 317
96	5	ESI+: 314
97	5	ESI+: 314
98	5	ESI+: 302
99	5	ESI+: 211
100	5	ESI+: 329
101	5	ESI+: 278
102	5	ESI+: 277
103	5	ESI+: 336/338
104	5	ESI+: 277
105	5	ESI+: 323
106	5	ESI+: 273
107	5	ESI+: 321
108	5	ESI+: 315
109	5	ESI+: 213
110	5	ESI+: 354
111	5	ESI+: 278
112	5	ESI+: 325
113	5	ESI+: 353
114	5	ESI+: 368



[0191]

[Таблица 40]

Ex	Syn	Data
115	5	ESI+: 244
116	5	ESI+: 319
117	5	ESI+: 308
118	5	ESI+: 267
119	5	ESI+: 314
120	5	ESI+: 292
121	1	HMR1: 0.90 (s, 9H), 1.39-1.48 (m, 2H), 2.37-2.44 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 10.66 (brs, 1H), 12.63 (s, 1H) ESI+: 197
122	5	ESI+: 305
123	5	ESI+: 327
124	5	ESI+: 306
125	5	ESI+: 280
126	5	ESI+: 305
127	5	ESI+: 322
128	5	ESI+: 264
129	5	ESI+: 329
130	5	ESI+: 329
131	5	ESI+: 317
132	5	ESI+: 317
133	5	ESI+: 305
134	5	ESI+: 368
135	5	ESI+: 301
136	5	ESI+: 329
137	5	ESI+: 309
138	5	ESI+: 319
139	5	ESI+: 278
140	5	ESI+: 355
141	5	ESI+: 329
142	5	ESI+: 372
143	5	ESI+: 364
144	5	ESI+: 302
145	5	ESI+: 318
146	5	ESI+: 359
147	5	ESI+: 292
148	5	ESI+: 345
149	5	ESI+: 340
150	5	ESI+: 261
151	5	ESI+: 355
152	5	ESI+: 346

[0192]

[Таблица 41]

Ex	Syn	Data
153	5	ESI+: 306
154	5	ESI+: 329
155	5	ESI+: 308
156	5	ESI+: 337
157	5	ESI+: 310
158	5	ESI+: 317
159	5	ESI+: 258
160	5	ESI+: 322
161	5	ESI+: 266
162	5	ESI+: 224
163	5	ESI+: 320
164	5	ESI+: 321
165	5	ESI+: 291
166	5	ESI+: 244
167	5	ESI+: 319/321
168	5	ESI+: 251
169	5	ESI+: 299
170	5	ESI+: 169
171	5	ESI+: 211
172	5	ESI+: 211
173	5	ESI+: 209
174	5	ESI+: 223
175	5	ESI+: 225
176	5	ESI+: 238
177	5	ESI+: 296
178	5	ESI+: 291
179	5	ESI+: 237
180	5	ESI+: 252
181	5	ESI+: 266
182	5	ESI+: 312/314
183	5	ESI+: 302/304/306
184	5	ESI+: 302/304/306
185	5	ESI+: 276
186	5	ESI+: 248
187	5	ESI+: 252
188	5	ESI+: 291
189	5	ESI+: 264
190	5	ESI+: 262
191	5	ESI+: 262
192	5	ESI+: 290

[0193]

[Таблица 42]

Ex	Syn	Data
193	5	ESI+: 262
194	5	ESI+: 302
195	5	ESI+: 252
196	5	ESI+: 302/304/306
197	5	ESI+: 302/304/306
198	5	ESI+: 282/284
199	5	ESI+: 286/288
200	5	ESI+: 292
201	5	ESI+: 280
202	5	ESI+: 304
203	5	ESI+: 396/398
204	5	ESI+: 270
205	5	ESI+: 292
206	5	ESI+: 312/314
207	5	ESI+: 282
208	5	ESI+: 318
209	5	ESI+: 262
210	5	ESI+: 264
211	5	ESI+: 278
212	1	HMR1: 2.69-2.78 (m, 2H), 2.82-2.91 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.20-7.28 (m, 2H), 10.71 (brs, 1H), 12.67 (s, 1H) ESI+: 235
213	11	ESI+: 269
214	11	ESI+: 269
215	11	ESI+: 283
216	11	ESI+: 295
217	11	ESI+: 275
218	11	ESI+: 292
219	11	ESI+: 281
220	11	ESI+: 295
221	11	ESI+: 267
222	11	ESI+: 311
223	11	ESI+: 325
224	11	ESI+: 359
225	11	ESI+: 337
226	11	ESI+: 357

[0194]

[Таблица 43]

Ex	Syn	Data
227	11	ESI+: 371
228	11	ESI+: 373
229	1	HMR1: 0.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.56 (qt J = 7.6, 7.6 Hz, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 10.67 (brs, 1H), 12.64 (s, 1H) ESI+: 155
230	3	HMR1: 5.09 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 12.93 (brs, 1H) ESI+: 269
231	3	HMR1: 4.82 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.98-7.02 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 12.69 (s, 1H) ESI+: 237
232	3	HMR1: 4.90 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.76-6.92 (m, 3H), 7.29-7.35 (m, 1H), 12.91 (s, 1H) ESI+: 237
233	3	HMR1: 2.27 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 7.14-7.18 (m, 1H), 11.05 (brs, 1H), 12.94 (s, 1H) ESI+: 233
234	3	HMR1: 3.76 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.84-7.02 (m, 4H), 12.92 (s, 1H) ESI+: 249
235	3	HMR1: 3.72 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.53-6.59 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 12.96 (s, 1H) ESI+: 249
236	1	HMR1: 1.11-1.41 (m, 5H), 1.61-1.84 (m, 5H), 2.32-2.45 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 10.64 (brs, 1H), 12.65 (s, 1H) ESI+: 195
237	3	HMR1: 4.88 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.93-7.01 (m, 3H), 7.27-7.32 (m, 2H), 12.93 (s, 1H) ESI+: 219
238	3	ESI-: 271
239	3	ESI+: 289

[0195]

[Таблица 44]

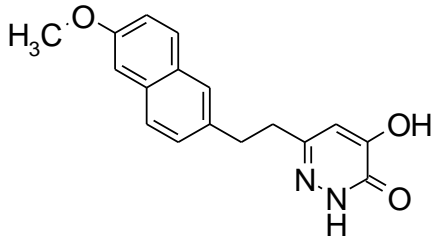
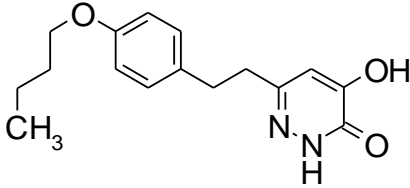
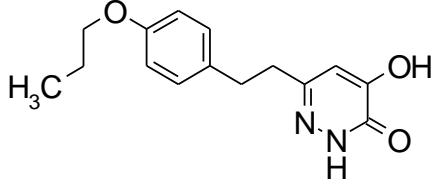
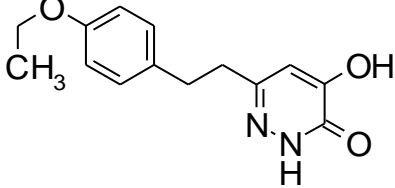
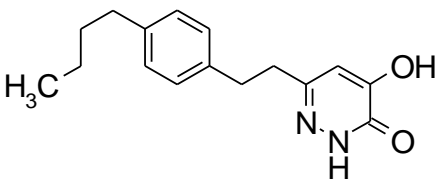
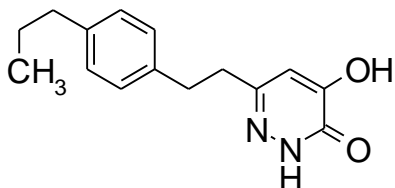
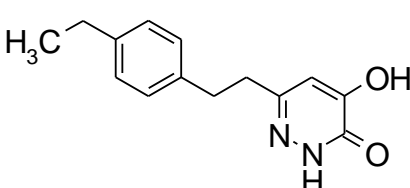
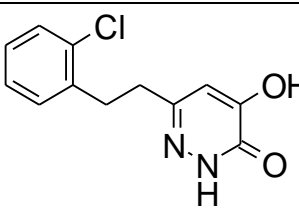
Ex	Syn	Data
240	3	HMR1: 2.15 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 12.91 (s, 1H) ESI+: 233
241	3	ESI+: 233
242	3	HMR1: 4.92 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 4H), 12.94 (s, 1H) ESI+: 295
243	3	HMR1: 4.95 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.63-7.66 (m, 2H), 11.24 (br, 1H), 12.83 (s, 1H) ESI+: 287
244	3	HMR1: 4.95 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 3H), 7.49-7.53 (m, 1H), 11.19 (br, 1H), 12.85 (s, 1H) ESI+: 287
245	3	HMR1: 5.04 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 11.12 (brs, 1H), 12.97 (s, 1H) ESI+: 287
246	3	HMR1: 4.93, (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H), 11.09 (s, 1H), 12.95 (s, 1H) ESI+: 255
247	3	HMR1: 4.92 (s, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.92-7.05 (m, 3H), 7.38-7.42 (m, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.93 (s, 1H) ESI+: 303
248	3	HMR1: 2.55 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 3H), 11.08(br, 1H), 12.97 (brs, 1H) ESI+: 261
249	3	HMR1; 1.93-2.01 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.84-6.85 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 11.14 (br, 1H), 12.83 (s, 1H) ESI+: 259
250	3	HMR1; 3.16 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.84-7.86 (m, 2H), 12.97 (s, 1H) ESI+:297
251	3	HMR1; 4.93 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 5H), 12.89 (s, 1H) ESI+: 313

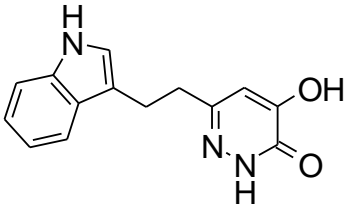
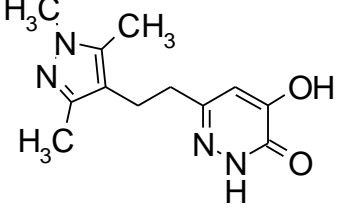
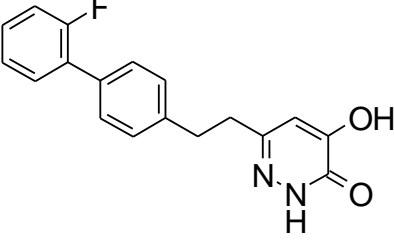
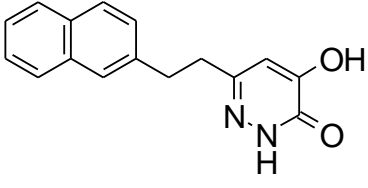
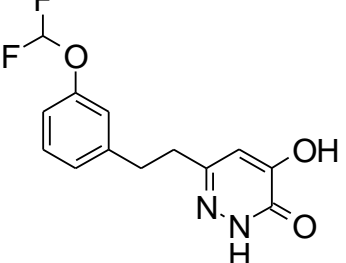
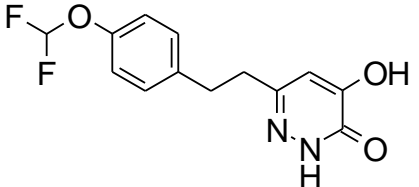
[0196]

[Таблица 45]

Ex	Syn	Data
252	3	HMR1; 3.77 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.34 (brs, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 12.50 (brs, 1H) ESI+: 273
253	3	HMR1; 2.36 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 8.16-8.17 (m, 1H), 12.94 (s, 1H) ESI+: 234
254	2	HMR1; 2.71-2.74 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 10.73 (brs, 1H), 12.63 (s, 1H) ESI+: 251/253

[0197]  
[Таблица 46]

No	Str
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

No	Str
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0198]  
[Таблица 47]

No	Str
15	
16	
17	
18	
19	
20	

No	Str
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

5

10

15



[0199]  
[Таблица 48]

No	Str
28	
29	
30	
31	
32	
33	

5

10

15

No	Str
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

)

[0200]  
[Таблица 49]

No	Str
41	
42	
43	
44	
45	
46	

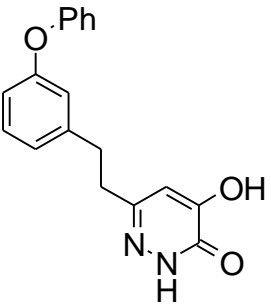
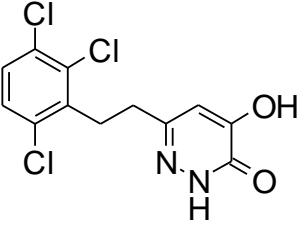
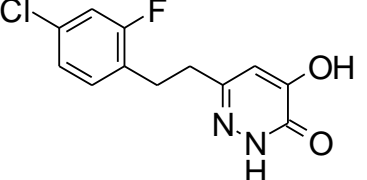
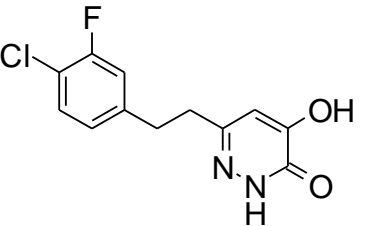
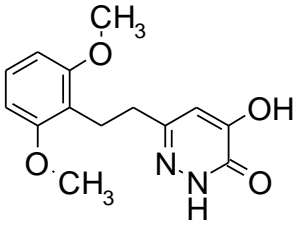
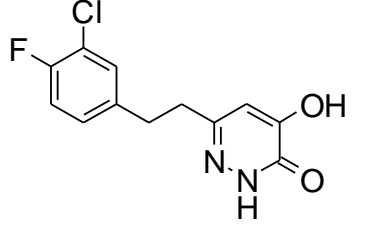
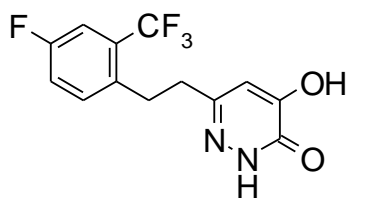
No	Str
47	
48	
49	
50	
51	
52	

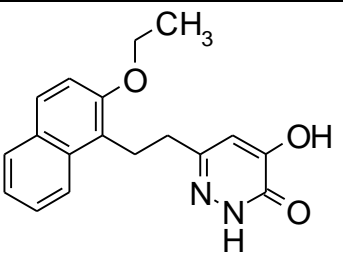
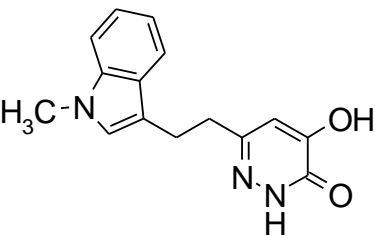
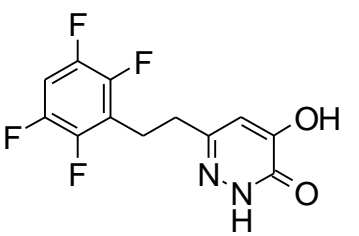
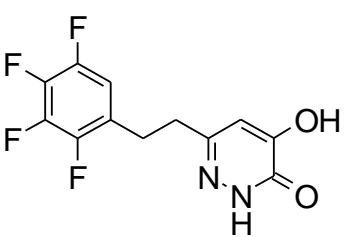
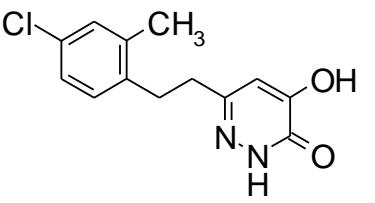
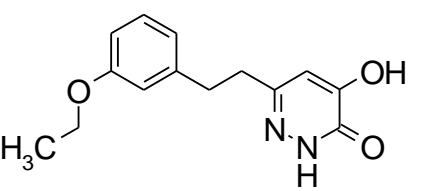
5

10

15

[0201]  
[Таблица 50]

No	Str
53	
54	
55	
56	
57	
58	
No	Str
59	

60	
61	
62	
63	
64	
65	

[0202]  
[Таблица 51]

No	Str
66	
67	
68	
69	
70	
71	

No	Str
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	

[0203]  
[Таблица 52]

No	Str
79	
80	
81	
82	
83	
84	

5

10

15

No	Str
85	
86	
87	
88	
89	
90	
91	

)

[0204]  
[Таблица 53]

No	Str
92	
93	
94	
95	
96	
97	
No	Str
98	

99	
100	
101	
102	
103	
104	

[0205]  
[Таблица 54]

No	Str
105	
106	
107	
108	
109	
110	

No	Str
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117	

5

10

15

[0206]  
[Таблица 55]

No	Str
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	
No	Str

125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	
132	
133	



[0207]  
[Таблица 56]

No	Str
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	
No	Str

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

[0208]  
[Таблица 57]

No	Str
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
No	Str
159	

160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

Промислове застосування  
[0209]

5 Сполука за формулою (I) або її сіль характеризується інгібіторною активністю щодо DAAO та може застосовуватись, наприклад, в якості профілактичного та/або терапевтичного агенту при шизофренії або невротичному болі.  
[0210]

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Сполука, що являє собою  
4-гідрокси-6-{2-[4-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
4-гідрокси-6-[2-(4-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,  
6-[2-(біфеніл-4-іл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
4-гідрокси-6-[2-(3-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,  
15 4-гідрокси-6-[2-(2-метилфеніл)етил]піридазин-3(2H)-он,  
4-гідрокси-6-[2-(1-нафтил)етил]піридазин-3(2H)-он або її сіль.  
2. Сполука за п. 1, яка являє собою 4-гідрокси-6-{2-[4-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он або його сіль.  
3. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 або п. 2 або її сіль та фармацевтично  
20 прийнятну допоміжну речовину.  
4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка призначена для профілактики або лікування захворювання, яке пов'язане з оксидазою D-амінокислоти (DAAO).  
5. Застосування сполуки за п. 1 або п. 2 або її солі для одержання фармацевтичної композиції для профілактики або лікування захворювання, яке пов'язується з DAAO.  
25 6. Агент для профілактики та/або лікування захворювання, яке пов'язане з DAAO, який містить сполуку за п. 1 або п. 2 або її сіль як активну речовину.  
7. Інгібітор оксидази D-амінокислоти, що містить сполуку за п. 1 або п. 2 або її сіль.

---

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

---

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