



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **95644** (13) **C2**(51) **МПК**

**C07D 237/14 (2006.01)**  
**C07D 237/26 (2006.01)**  
**C07D 237/32 (2006.01)**  
**C07D 237/36 (2006.01)**  
**C07D 403/04 (2006.01)**  
**C07D 403/12 (2006.01)**  
**C07D 495/04 (2006.01)**  
**A61K 31/501 (2006.01)**  
**A61K 31/502 (2006.01)**  
**A61K 31/5025 (2006.01)**  
**A61P 25/28 (2006.01)**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕ-  
КТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПИРИДАЗИНОВІ ПОХІДНІ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВО-  
РЮВАНЬ**

1

2

(21) a200901612

(22) 25.07.2007

(24) 25.08.2011

(86) PCT/US2007/016699, 25.07.2007

(31) 60/833,164

(32) 25.07.2006

(33) US

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ХАДКІНЗ РОБЕРТ Л., US, ДЖОЗЕФ КУРТ А.,  
US, ТАО МІН, US, БЕКНЕЛЛ НАДІН К., US, ХОС-  
ТЕТЛЕР ГРЕГ, US, НАТСЕН ЛАРС ДЖ. С., US,  
ЗУЛЛІ ЕЛЛІСОН Л., US

(73) СЕФАЛОН, ІНК., US

(56) OKUSHIMA, HIROMI ET AL: "A novel class of  
cardiotonics. Synthesis and pharmacological  
properties of [4-(substituted-  
amino)phenyl]pyridazinones and related derivatives"  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 30(7),  
1157-61 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 1987  
STECK, EDGAR A. ET AL: "Pyridazines. VI. 6  
Substituted 3(2H)pyridazinones" JOURNAL OF  
HETEROCYCLIC CHEMISTRY, 11(5), 755-61  
CODEN: JHTCAD; ISSN: 0022-152X, 1974

LI, WENXIN ET AL: "Synthesis and platelet  
aggregation inhibitory activity of 6-(4-substituted  
phenyl)-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinones"  
ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI, 7(1), 12-17  
CODEN: ZYHZEJ; ISSN: 1005-0108, 1997

ZHU, JIN ET AL: "Synthesis and platelet aggregation  
inhibitory activity of 4, 5-dihydro-3(2H)-pyridazinones"  
ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI, 14(1), 23-26  
CODEN: ZYHZEJ; ISSN: 1005-0108, 2004

XU, YOUJUN ET AL: "Synthesis and platelet  
aggregation inhibitory activity of 6-(substituted

phenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinones"

ZHONGGUO YAOWU HUAXUE ZAZHI, 7(4), 240-  
245 CODEN: ZYHZEJ; ISSN: 1005-0108, 1997

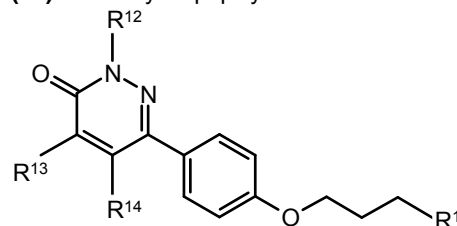
EP 0259835 A, 16.03.1988

EP 0304534 A, 01.03.1989

EP 0412814 A, 13.02.1991

WO 2006117609 A, 09.11.2006

(57) 1. Сполука формули Іе:



Ie

або її стереоізомерна форма, суміш стереоізомер-  
них форм або фармацевтично прийнятна сіль,  
де:

R<sup>1</sup> являє собою піперидиніл або піролідиніл, не-  
обов'язково заміщений 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил,  
арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл,  
C(=O)R<sup>27</sup> або CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, де алкільна, циклоалкільна,  
арильна, арилалкільна, гетероарильна або гете-  
роциклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3  
групами R<sup>20</sup>;

R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, кожен незалежно, являють собою H, C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>-алкіл, арил, арилалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксил, S(=O)<sub>y</sub>-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або ге-  
тероарил;

(13) **C2**(11) **95644**(19) **UA**

або  $R^{13}$  і  $R^{14}$  узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне, цикlopентильне або циклогексильне кільце, де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне, цикlopентильне або циклогексильне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHON$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2$ - $C_6$ алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ алкініл,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкіл $C_0$ - $C_4$ -алкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл $C_0$ - $C_4$ -алкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил $C_0$ - $C_4$ -алкіл, арилалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{21}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ , кожен  $R^{21}$  незалежно являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл; кожен  $R^{23}$  і  $R^{24}$  незалежно вибраний з H,  $C_1$ - $C_6$ алкілу і арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;  $R^{26}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

q має значення 0, 1 або 2;

i у має значення 0, 1 або 2.

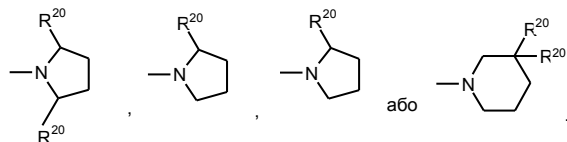
2. Сполука за п. 1, де піперидинове або піролідинове кільце  $R^1$  зв'язане через кільцевий атом азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ .

3. Сполука за п. 1, де  $R^{13}$  і  $R^{14}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, оксазолільне, піридинільне, цикlopентильне або циклогексильне кільце; де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне, цикlopентильне або циклогексильне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ .

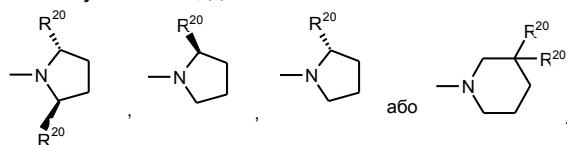
4. Сполука за п. 1, де  $R^{12}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероарил, де алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероарил, необов'язково заміщений 1-3 групами  $R^{20}$ .

5. Сполука за п. 1, де  $R^{13}$  і  $R^{14}$ , кожний, являють собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

6. Сполука за п. 2, де  $R^1$  являє собою:



7. Сполука за п. 6, де  $R^1$  являє собою:

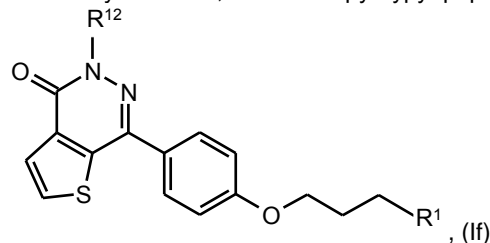


8. Сполука за п. 7, де  $R^{20}$  являє собою F, Cl,  $CF_3$ ,  $NR^{23}R^{24}$  або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ , циклоалкіл $C_0$ - $C_4$ -алкіл або гетероциклоалкіл $C_0$ - $C_4$ -алкіл.

9. Сполука за п. 8, де  $R^{20}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ .

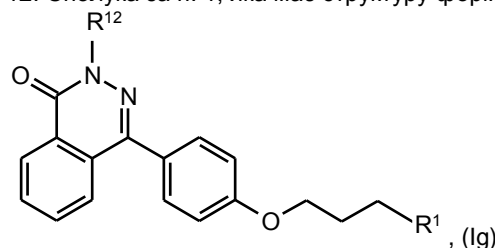
10. Сполука за п. 8, де  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , кожен незалежно, являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

11. Сполука за п. 1, яка має структуру формули If:



або її стереоізомерна форма, суміш стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятна сіль.

12. Сполука за п. 1, яка має структуру формулу Ig:



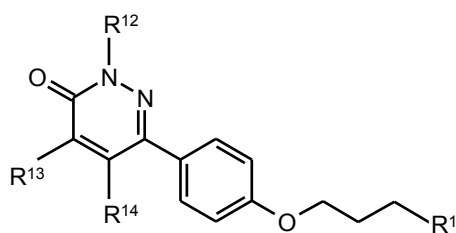
або її стереоізомерна форма, суміш стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятна сіль.

13. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка складається з наступних сполук:

6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;  
2-(2-фторетил)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
4-{4-[3-((S)-2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2H-фталазин-1-он;  
2-(2-гідроксіетил)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-піримідин-2-іл-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетил)-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-(2,2,2-трифторетил)-2H-піридазин-3-он;  
5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
5-етил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-4-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((S)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;  
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-ізопропіл-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-ізопропіл-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-етил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-(3,5-дихлорфеніл)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2,5,6,7-тетрагідроціклопента[d]піридазин-1-он;  
 6-{4-[3-((S)-2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[3-((R)-2-гідроксиметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 2-бензил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-феніл-2Н-піридазин-3-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-(2,5-диметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-[3-((S)-2-метоксиметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-[3-((R)-2-метоксиметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-(3-піролідін-1-ілпропокси)феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-ізопропіл-7-{4-[3-(4-піролідін-1-ілпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 7-{4-[3-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)пропокси]феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-пропіл-7-{4-[3-((S)-2-піролідін-1-ілметилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-(4-хлорбензил)-7-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 5-(4-хлорбензил)-7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он;  
 2,4-диметил-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;

2,4-диметил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-ізопропіл-4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-ізопропіл-4-метил-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-бензил-4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-бензил-4-метил-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 4-бензил-2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 4-бензил-2-метил-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5-феніл-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-5-феніл-6-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-фалазин-1-он;  
 2-метил-4-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-фалазин-1-он;  
 2-метил-4-{4-(3-піролідін-1-ілпропокси)феніл}-2Н-фалазин-1-он;  
 2-(4-хлорбензил)-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2Н-фалазин-1-он;  
 2-(4-хлорбензил)-4-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2Н-фалазин-1-он;  
 2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2,5,6,7-тетрагідроціклопента[d]піридазин-1-он;  
 2-метил-4-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл}-2,5,6,7-тетрагідроціклопента[d]піридазин-1-он;  
 2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фалазин-1-он і  
 4-{4-[3-(бутилетиламіно)пропокси]феніл}-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фалазин-1-он;  
 або її стереоізомерна форма, суміш стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятна сіль.  
 14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 1 або її стереоізомерну форму, суміш стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятну сіль і один або декілька фармацевтично прийнятних ексципієнтів.  
 15. Спосіб лікування розладу, вибраного з групи, яка включає нарколепсію або порушення циклу сну/неспанья, порушення харчування, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади пізнавальної здатності, збудження, розлади пам'яті і настрою, зміну настрою і уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера/деменцію, шизофренію, біль, стрес, мігрень, хворобу руху, депресію, психіатричні розлади, епілепсію, шлунково-кишкові розлади, респіраторні розлади, запалення й інфаркт міокарда, у пацієнта, що потребує цього, при якому здійснюють введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули Іс:



Ie

або її стереоізомерної форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятної солі, де:

R<sup>1</sup> являє собою піперидин або піролідиніл, необов'язково заміщений 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, C(=O)R<sup>27</sup> або CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, де алкільна, циклоалкільна, арильна, арилалкільна, гетероарильна або гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, кожен незалежно, являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил, арилалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксил, S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероарил;

або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне, циклопентильне або циклогексильне кільце, де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне, циклопентильне або циклогексильне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>20</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений групою OR<sup>26</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, 3-7-членний гетероциклоалкілC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарилC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, арилалкіл, (=O), C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, OC(=O)R<sup>21</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)R<sup>21</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)OR<sup>21</sup>, OC(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=S)R<sup>21</sup> або S(O)<sub>q</sub>R<sup>21</sup>.

кожен R<sup>21</sup> незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або арилалкіл;

кожен R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і арилу, або R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup>, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою =O;

R<sup>26</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

R<sup>27</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

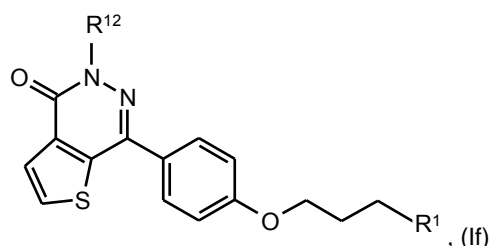
q має значення 0, 1 або 2;

i у має значення 0, 1 або 2.

16. Спосіб за п. 15, де розлад являє собою нарколепсію або порушення циклу сну/неспання.

17. Спосіб за п. 15, де розлад являє собою розлад дефіциту уваги/гіперактивності.

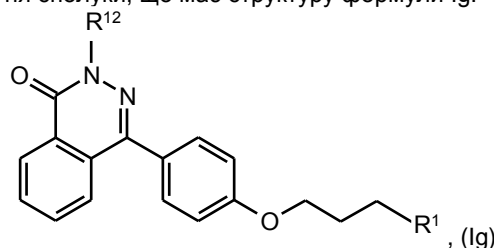
18. Спосіб за п. 15, при якому здійснюють введення сполуки, що має структуру формули If:



(If)

або її стереоізомерної форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятних форм солей.

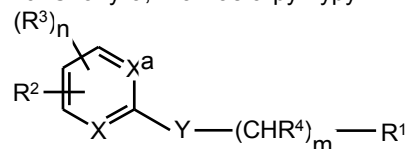
19. Спосіб за п. 15, при якому здійснюють введення сполуки, що має структуру формули Ig:



(Ig)

або її стереоізомерної форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятних форм солей.

20. Сполука, яка має структуру:



і її стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятні форми солей,

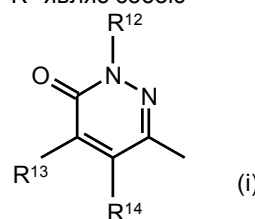
де:

X і X<sup>a</sup>, кожен незалежно, являють собою CH<sub>3</sub>;

Y вибраний з S(O)<sub>q</sub> або O;

R<sup>1</sup> являє піролідильне або піперидильне кільце, необов'язково заміщене 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>2</sup> являє собою



(i)

де:

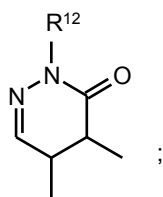
R<sup>2</sup> знаходиться в положенні пара відносно групи Y-(CHR<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>;

R<sup>3</sup> незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup>, тоді R<sup>3</sup> і R<sup>14</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -Z-CH<sub>2</sub>-, -Z-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; де Z являє собою O або S(O)<sub>y</sub>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно X<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>3</sup> і мета відносно X<sup>a</sup>, тоді R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, узяті разом, можуть утворювати:





$R^4$ , кожний незалежно, являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{12}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $C(=O)R^{27}$  або  $CO_2R^{27}$ , де алкільна, циклоалкільна, арильна, арилалкільна, гетероарильна або гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкокси,  $S(=O)_y$ - $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероарил; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тісильного, піролільного, оксазолільного, піридинного або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільного кільця; де вказані фенільне, тісильне, піролільне, оксазоліне, піридинне або циклоалкільне кільця необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHOH$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, арилалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{21}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ ;

$R^{21}$  у кожному випадку незалежно являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл;

$R^{23}$  і  $R^{24}$  у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;

$R^{26}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

m має значення 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і m має значення 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 1 або 2;

q має значення 0, 1 або 2;

s має значення 1, 2 або 3;

i у має значення 0, 1 або 2.

21. Сполука за п. 20, де сполука вибрана з групи:

2-метил-6-{4-[(R)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)феніл]-2-метил-2H-піридазин-3-он;

6-(3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл)-2-метил-2H-піридазин-3-он;

6-[3-хлор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл]-2-метил-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-5-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;

6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[3-фтор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

2-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]-5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)бензонітрил;

2-[3-(піперидин-1-іл)пропокси]-5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)бензонітрил;

6-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[3-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

6-{3-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3-фторфеніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-2-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;

6-[4-((R)-1-циклогексилпіролідін-3-ілокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-((R)-1-циклобутилпіролідін-3-ілокси)феніл]-2H-піридазин-3-он;

4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он;

6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-{3,5-дибром-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-2H-піридазин-3-он;

8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он;

6-{2-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-{2-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-фторфеніл]-2H-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-5-метил-2H-піридазин-3-он;

6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2-метил-2H-піридазин-3-он;

6-[3-фтор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-2-феніл-2H-піридазин-3-он;

2-метил-6-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он;

2-метил-4-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл]-2H-фалазин-1-он;

трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрофалазин-1-іл)-

феноксиметил]піперидин-1-карбонової кислоти;

2-метил-4-[4-(піперидин-4-ілметокси)феніл]-2H-фалазин-1-он;

4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2-метил-2H-фалазин-1-он;

трет-бутиловий складний ефір 4-[4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-

феноксиметил]піперидин-1-карбонової кислоти;

2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілметокси)феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклопропілметилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-6-[4-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метил-8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
 8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]-2-феніл-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
 2-бензил-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
 2-ізопропіл-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он і  
 6-[3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]феніл]-2-феніл-2Н-піридазин-3-он;  
 і її стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятні форми солей.

Дана заявка заявляє перевагу Тимчасової Заявки США, серійний номер 60/833164, поданої 25 липня 2006 року, розкриття якої включено в дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті.

Даний винахід стосується піридинінових похідних, їх застосування як інгібіторів  $H_3$ , способів їх одержання й фармацевтичних композицій, які їх містять.

Гістамін є добре відомим модулятором нейронної активності. Щонайменше чотири підтипи гістамінових рецепторів були описані в літературі -  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ . Гістамінові рецептори  $H_3$  відіграють ключову роль у нейротрансмісії в центральній нервовій системі.  $H_3$ -рецептор був відкритий у 1983 році первісно на гістаміновмісних нейронах, де, як було показано, він функціонує пресинаптично, регулюючи вивільнення і синтез біогенного аміногістаміну (Arrang et al, 1983), який є сьогодні широко визнаним нейротрансмітером.  $H_3$ -рецептори переважно експресуються в головному мозку, з локалізацією в корі головного мозку, мигдалеподібному тілі, гіпокампі, смугастому тілі, зоровому бугрі і гіпоталамусі.  $H_3$ -рецептори також локалізуються пресинаптично на гістамінергічних нервових закінченнях і діють як інгібуючі ауторецептори (Alguacil and Perez-Garcia, 2003; Passani et al., 2004; Leurs et al., 2005; Celanire et al., 2005; Witkin and Nelson, 2004). Коли ці рецептори активуються гістаміном, вивільнення гістаміну інгібується.  $H_3$ -рецептори також можуть бути виявлені на периферії (шкіра, легеня, серцево-судинна система, кишечник, шлунково-кишковий тракт і т. д.).  $H_3$ -рецептори також беруть участь у пресинаптичній регуляції вивільнення ацетилхоліну, допаміну, ГАМК, глутамату і серотоніну (див. Repka-Ramirez, 2003; Chazot and Hann, 2001; Leurs et al., 1998). Рецептор  $H_3$  демонструє високий рівень функціональної або спонтанної активності (наприклад, рецептор є активним під час відсутності стимуляції агоніста) *in vitro* і *in vivo*, таким чином, ліганди до рецептора можуть демонструвати ефекти агоніста, нейтрального антагоніста або зворотного агоніста. Локалізація і функція гістамінергічних нейронів у ЦНС дає підставу припускати, що сполуки, взаємодіючи з  $H_3$ -

рецептором, можуть бути корисними в різних терапевтичних застосуваннях, включаючи нарколепсію або порушення циклу сну/неспанья, порушення харчування, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади пізнавальної здатності, збудження, розлади пам'яті і настрою, зміну настрою й уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера/деменцію, шизофренію, біль, стрес, мігрень, хворобу руху, депресію, психіатричні розлади й епілепсію (Leurs et al., 2005; Witkin and Nelson, 2004, Hancock and Fox 2004; Esbenshade et al., 2006). Антагоніст/зворотний агоніст  $H_3$  міг би мати важливе значення для шлунково-кишкових розладів, респіраторних розладів, таких як астма, запалення й інфаркту міокарда.

Ohtake et al. (US 2006/0178375 A1) розкривають сполуки, які, як зазначено в цьому документі, демонструють активність антагоністів або зворотних агоністів гістамінового рецептора  $H_3$  і можуть бути корисними для лікування або профілактики ожиріння, діабету, аномальної гормональної секреції або розладів сну.

Celanire et al. (WO 2006/103057 A11 і WO 2006/103045) розкривають сполуки, які включають оксазоліновий або тіазоліновий фрагмент, способи їх одержання, фармацевтичні композиції, що їх містять, і їх застосування як  $H_3$  лігандів.

Bertrand et al. (WO 2006/117609 A2) розкривають нові ліганди гістамінового  $H_3$ -рецептора, способи їх одержання і їх терапевтичні застосування.

Schwartz et al. (WO 2006/103546 A2) розкривають деякі способи лікування хвороби Паркінсона, нападів обструктивного апное уві сні, нарколепсії, деменції з тільцями Lewy і/або судинної деменції з використанням алкіламінових похідних, що не містять імідазол, які є антагоністами рецепторів  $H_3$  гістаміну.

Apodaca et al. (EP 1 311 482 B1) розкривають деякі арилоксипіперидини, що не містять імідазол, як ліганди  $H_3$ -рецепторів, їх синтез і їх застосування для лікування розладів і станів, опосередкованих гістаміновим рецептором.

Xu et al. розкривають деякі 6-заміщені феніл-4,5-дигідро-3(2Н)-піридазинони, їх синтез і актив-



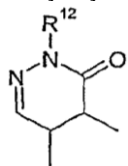
незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup> і R<sup>2</sup> являє собою (i), (ii), (iv), (vi) або (ix), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>14</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; де Z являє собою O, S(O)<sub>y</sub> або NR<sup>27</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup> і R<sup>2</sup> являє собою (iv), (v) або (viii), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>13</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup> і R<sup>2</sup> являє собою (viii), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>13b</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно X<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>3</sup> і мета відносно X<sup>a</sup>, тоді R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, узяті разом, можуть утворювати:



кожен R<sup>4</sup> незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або OR<sup>21</sup>, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R і R<sup>1</sup>, кожен незалежно, являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкіл, де алкільна або циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, C(=O)R<sup>27</sup> або CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, де алкільна, циклоалкільна, арильна, арилалкільна, гетероарильна або гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, кожен незалежно, являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил, арилалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксил, S(=O)<sub>y</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероарил;

R<sup>13a</sup>, R<sup>13b</sup>, R<sup>13c</sup> і R<sup>14a</sup>, кожен незалежно, являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл; або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне або C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільне кільце; або R<sup>13b</sup> і R<sup>14</sup> або R<sup>13</sup> і R<sup>14a</sup>, або R<sup>13b</sup> і R<sup>14a</sup>, або R<sup>13c</sup> і R<sup>14a</sup>, узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкільне кільце; або R<sup>13</sup> і R<sup>13a</sup> або R<sup>14</sup> і R<sup>14a</sup>, узяті разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкільне кільце; за умови, що не більш ніж одна пара з R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup>, R<sup>13b</sup> і R<sup>14</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>14a</sup>, R<sup>13b</sup> і R<sup>14a</sup>, R<sup>13c</sup> і R<sup>14a</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>13a</sup> і R<sup>14</sup> і R<sup>14a</sup> узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані або до яких вони приєднані, для утворення кільця; і де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне або циклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>15</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>;

R<sup>20</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHON, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений групою OR<sup>26</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкілC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, 3-7-членний гетероциклоалкілC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарилC<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл, арилалкіл, (=O), C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, OC(=O)R<sup>21</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)R<sup>21</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)OR<sup>21</sup>, OC(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=S)R<sup>21</sup> або S(O)<sub>q</sub>R<sup>21</sup>.

кожен R<sup>21</sup> незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або арилалкіл;

кожен R<sup>22</sup> незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

кожен R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> незалежно вибраний з H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу й арилу, або R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup>, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою =O;

R<sup>25</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

R являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

R<sup>27</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

m має значення 1, 2, 3, 4 або 5, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом азоту, і m має значення 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 1, 2 або 3;

q має значення 0, 1 або 2;

s має значення 1, 2 або 3;

y має значення 0, 1 або 2.

В іншому аспекті, даний винахід спрямований на фармацевтичні композиції, zrs включають фармацевтично прийнятний носій і сполуку за даним винаходом, переважно, у терапевтично ефективній кількості.

В інших аспектах, даний винахід спрямований на способи лікування розладу, вибраного з групи, яка включає нарколепсію або порушення циклу сну/неспанья, порушення харчування, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади пізнавальної здатності, збудження, розлади пам'яті і настрою, зміну настрою й уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера/деменцію, шизофренію, біль, стрес, мігрень, хворобу руху, депресію, психіатричні розлади, епілепсію, шлунково-кишкові розлади, респіраторні розлади, запалення й інфаркт міокарда, у пацієнта, що потребує цього, які включають введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом.

Ці й інші аспекти даного винаходу будуть більш зрозумілі з представленого далі докладного опису винаходу.

Даний винахід, в основному, спрямований на піридізинонові похідні, способи їх одержання й фармацевтичні композиції, що їх містять, і способи їх фармацевтичного застосування.

Як вони використані вище і далі по тексту, наступні терміни, якщо не зазначене інше, варто розглядати як такі, що мають наступні значення.

Як він використовується в даній заявці, термін "близько" стосується діапазону значень  $\pm 10\%$

від зазначеної величини. Наприклад, фраза "близько 50" включає  $\pm 10\%$  від 50 або від 45 до 55. Фраза "від близько 10 до 100" включає  $\pm 10\%$  від 10 і  $\pm 10\%$  до 100, або від 9 до 110.

Як це використано в даній заявці, діапазон значень, зазначений у формі "х-у" або "від х до у", або "від х аж до у", включає цілі числа х, у і цілі числа в межах цього діапазону. Наприклад, фрази "1-6" або "від 1 до 6", або "від 1 аж до 6" включають цілі числа 1, 2, 3, 4, 5 і 6. Переважні варіанти втілення включають кожне індивідуальне ціле число в зазначених межах, а також будь-яку субкомбінацію цілих чисел. Наприклад, переважні цілі числа для "1-6" можуть включати 1, 2, 3, 4, 5, 6, від 1 до 2, від 1 до 3, від 1 до 4, від 1 до 5, від 2 до 3, від 2 до 4, від 2 до 5, від 2 до 6 і т. д.

Як це використано в даній заявці "стабільна сполука" або "стабільна структура" стосується сполуки, яка є досить стійкою для виживання при її виділенні з реакційної суміші з чистотою до того ступеня, коли вона є корисною і, переважно, здатною до формування в ефективний терапевтичний засіб. Даний винахід спрямований тільки на стабільні сполуки.

Як це використано в даній заявці, "заміщений" стосується будь-якого одного або декількох атомів водню на зазначеному атомі, який заміщений вибраною групою, зазначеною в даній заявці як "замісник", за умови, що валентність заміщеного атома не перевищується і що заміщення дає в результаті стабільну сполуку. Заміщувана група містить від 1 до 5, переважно від 1 до 3 і більш переважно 1, незалежно вибраних замісників. Переважні замісники включають, але не обмежуються цим, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH<sub>2</sub>, NHR, NR<sub>2</sub>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, гетероциклі, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил, гетероарил, ариалкіл, =O, C(=O)R, COOH, CO<sub>2</sub>R, O-C(=O)R, C(=O)NRR', NRC(=O)R', NRCO<sub>2</sub>R', OC(=O)NRR', -NRC(=O)NRR', -NRC(=S)NRR' і -SO<sub>2</sub>NRR', де R і R', кожен незалежно, являють собою водень, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-арил.

Як він використовується в даній заявці, термін "алкіл" стосується лінійної або розгалуженої алкільної групи, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю, переважно від 1 до 6, більш переважно від 1 до 3. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, вторбутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, неопентил, 1-етилпропіл, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, гексил, октил і т. д. Алкільний фрагмент алкілвмісних груп, таких як алкокси, алкоксикарбонільні й алкіламінокарбонільні групи, має таке ж значення, як алкіл, визначений вище. Нижчі алкільні групи, які є переважними, являють собою алкільні групи, визначені вище, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю. Таке позначення як "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл" стосується алкільного радикала, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю. Алкільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "алкеніл" стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів з 2-8 атомів вуглецю,

що містять щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Позначення "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкеніл" стосується алкенільного радикала, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, ізопропеніл, 2,4-пентадієніл і т. д. Алкенільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "алкініл" стосується лінійних або розгалужених вуглеводневих ланцюгів з 2-8 атомів вуглецю, що містять щонайменше один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок. Позначення "C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкініл" стосується алкінільного радикала, що містить від 2 до 8 атомів вуглецю. Приклади включають етиніл, пропініл, ізопропініл, 3,5-гексадієніл і т. д. Алкінільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "циклоалкіл" стосується насиченої або частково насиченої моно- або біциклічної алкільної кільцевої системи, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю. Деякі варіанти втілення містять від 3 до 6 атомів вуглецю, переважно 3 або 4 атоми вуглецю, а інші варіанти втілення містять 5 або 6 атомів вуглецю. Таке позначення як "C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл" стосується циклоалкільного радикала, що містить від 5 до 7 кільцевих атомів вуглецю. Приклади циклоалкільних груп включають такі групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, пиненіл, пинаніл і адамантаніл. Циклоалкільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "арил" стосується заміщеної або незаміщеної моно- або біциклічної вуглеводневої ароматичної кільцевої системи, що містить від 6 до 12 кільцевих атомів вуглецю. Приклади включають феніл і нафтил. Переважні арильні групи включають незаміщені або заміщені фенільні і нафтильні групи. Визначення "арил" охоплює конденсовані кільцеві системи, включаючи, наприклад, кільцеві системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з циклоалкільним кільцем. Приклади таких конденсованих кільцевих систем включають, наприклад, індан, інден і тетрагідронафталін. Арильні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як вони використовуються в даній заявці, терміни "гетероцикл", "гетероциклічний" або "гетероцикліл" стосується заміщеної або незаміщеної карбоциклічної групи, в якій один або декілька кільцевих атомів вуглецю заміщені щонайменше одним гетероатомом, таким як -O-, -N- або -S-. Деякі варіанти втілення включають 4-9-членні кільця, переважно 3-7-членні кільця, а інші варіанти втілення включають 5- або 6-членні кільця. Гетероатоми азоту і сірки можуть бути необов'язково окисленими, і азот може бути необов'язково заміщеним у неароматичних кільцях. Гетероцикли включають гетероарильні і гетероциклоалкільні групи. Гетероциклічні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "гетероарил" стосується ароматичної групи, що містить від 5 до 10 кільцевих атомів вуглецю,

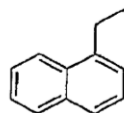
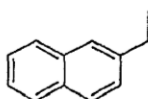
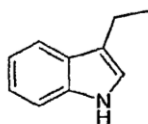
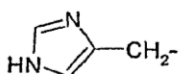
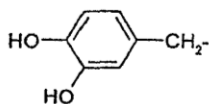
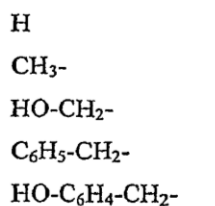
в якій один або декілька кільцевих атомів вуглецю заміщені щонайменше одним гетероатомом, таким як -O-, -N- або -S-. Деякі варіанти втілення включають 5- або 6-членні кільця. Приклади гетероарильних груп включають піроліл, фураніл, тієніл, піразоліл, імідазоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксатіоліл, оксадіазоліл, триазоліл, оксатриазоліл, фуразаніл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, триазиніл, піколініл, індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, пуриніл, хіназолініл, хіноліл, ізохіноліл, бензоімідазоліл, бензотіазоліл, бензотіофеніл, тіанафтеніл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл і хіноксалініл. Визначення "гетероарил" охоплює конденсовані кільцеві системи, що включають, наприклад, кільцеві системи, в яких ароматичне кільце є конденсованим з гетероциклоалкільним кільцем. Приклади таких конденсованих кільцевих систем включають, наприклад, фталамід, фталевий ангідрид, індолін, ізоіндолін, тетрагідроізохінолін, хроман, ізохроман, хромен і ізохромен. Гетероарильні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними. У деяких переважних варіантах втілення, гетероарил являє собою піридиніл, більш переважно піридин-2-іл або тієніл.

Як він використовується в даній заявці, термін "гетероциклоалкіль" стосується циклоалкільної групи, в якій один або декілька кільцевих атомів вуглецю заміщені щонайменше одним гетероатомом, таким як -O-, -N- або -S-. Деякі варіанти втілення включають 4-9-членні кільця, переважно 3-7, більш переважно 3-6-членні кільця, а інші варіанти втілення включають 5- або 6-членні кільця. Приклади гетероциклоалкільних груп включають піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піразалініл, піперидиніл, піперазиніл, гексагідропіримідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідрофураніл, дитіоліл, оксатіоліл, діоксазоліл, оксатіазоліл, піраніл, оксазиніл, оксатіазиніл і оксадіазиніл, переважно піролідиніл, морфолініл, піперидиніл, оразапаніл, більш переважно піролідиніл або піперидиніл. Гетероциклоалкільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "арилалкіль" стосується алкільної групи, яка заміщена арильною групою. Приклади арилалкільних груп включають, але не обмежуються цим, бензил, бромбензил, фенетил, бензгідріл, дифенілметил, трифенілметил, дифенілетил, нафтилметил і т. д., переважно бензил. Арилалкільні групи, необов'язково, можуть бути заміщеними.

Як він використовується в даній заявці, термін "амінокислота" стосується групи, яка містить як аміногрупу, так і карбоксильну групу. Варіанти втілення амінокислот включають  $\alpha$ -аміно,  $\beta$ -аміно,  $\gamma$ -амінокислоти.  $\alpha$ -Амінокислоти мають загальну формулу  $\text{HOOC-CH}(\text{бічний ланцюг})\text{-NH}_2$ . Амінокислоти можуть знаходитися в їх D, L або рацемічній конфігурації. Амінокислоти включають природні види і види, що не зустрічаються в природі. Природні амінокислоти включають стандартні 20  $\alpha$ -амінокислот, присутніх в білках, такі як гліцин, серин, тирозин, пролін, гістидин, глутамін і т. д. Природні амінокислоти також можуть включати амінокислоти, відмінні від  $\alpha$ -амінокислот (такі як  $\beta$ -аланін,  $\gamma$ -аміномасляна кислота, гомоцистеїн і т. д.), рідкі амінокислоти (такі як 4-гідроксипролін, 5-гідроксилізин, 3-метилгістидин і т. д.) і небілкові амінокислоти (такі як цитрулін, орнітин, канаванін і т. д.). Амінокислоти, які не зустрічаються в природі, добре відомі з рівня техніки, і включають аналоги природних амінокислот. Див. Lehninger, A. L. Biochemistry, 2<sup>nd</sup> ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-77, розкриття якого включено в дану заявку за допомогою посилання. Амінокислоти, які не зустрічаються в природі, також включають  $\alpha$ -амінокислоти, де бічні ланцюги заміщені синтетичними похідними. У деяких варіантах втілення, групи замісників для сполук за даним винаходом включають залишок амінокислоти після видалення гідроксильного фрагмента карбоксильної групи такої кислоти; тобто груп формули  $\text{-C(=O)CH}(\text{бічний ланцюг})\text{-NH}_2$ . Репрезентативні бічні ланцюги природних  $\alpha$ -амінокислот і  $\alpha$ -амінокислот, які не зустрічаються в природі, представлені нижче в Таблиці А.

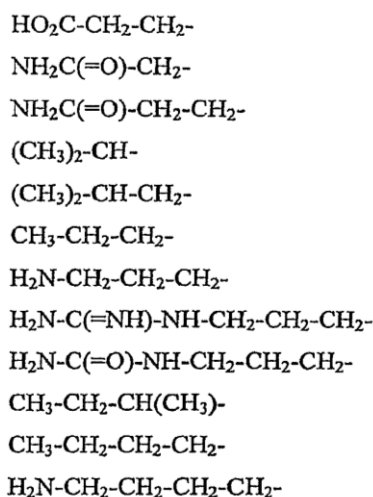
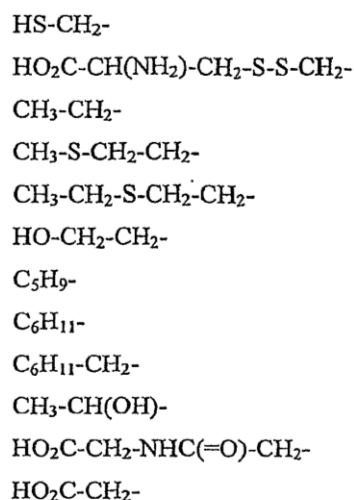
Таблиця А



Як він використовується в даній заявці, термін "суб'єкт" або "пацієнт" стосується теплокровної тварини, такої як ссавець, переважно людина або дитина, що уражена або потенційно може бути уражена одним або декількома захворюваннями і станами, описаними в даній заявці.

Як це використано в даній заявці, "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості сполуки за даним винаходом, ефективній для профілактики або лікування симптомів конкретного розладу. Такі розлади включають, але не обмежуються цим, патологічні і неврологічні розлади, пов'язані з аберантною активністю рецепторів, описаних у даній заявці, де лікування або профілактика включає інгібування, індукцію або посилення їх активності шляхом контактування рецептора зі сполукою за даним винаходом.

Як він використовується в даній заявці, термін "фармацевтично прийнятний" стосується таких сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які, відповідно до зваженої медичної оцінки, є придатними для контакту з тканинами людини і тварин, без надмірної токсичності, подраз-



нення, алергічних реакцій або інших проблемних ускладнень, і відповідають розумному відношенню користь/ризик.

Як він використовується в даній заявці, термін "уніфікована доза" стосується окремої дози, яка може бути введена пацієнту і яка не викликає труднощів, пов'язаних з її переробкою й упаковуванням, при цьому, залишаючись фізично і хімічно стабільною, уніфікована доза включає або активну сполуку як таку, або у вигляді фармацевтично прийнятної композиції, як описано в даній заявці нижче.

Як це використано в даній заявці, "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних сполук, які розкриваються, де вихідна сполука є модифікованою шляхом утворення її кислотної або основної солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються цим, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і подібні солі. Фармацевтично прийнятні солі включають традиційні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені,

наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі традиційні нетоксичні солі включають солі, утворені з неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна і подібна кислоти; і солі, одержані з органічних кислот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, пामова, малеїнова, оксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфамілова, 2-ацетоксibenзойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова і подібні кислоти. Ці фізіологічно прийнятні солі одержують способами, відомими з рівня техніки, наприклад, шляхом розчинення вільних амінових основ з надлишковою кількістю кислоти у водному розчині спирту або шляхом нейтралізації вільної карбонової кислоти основою сполукою лужного металу, такою як гідроксид, або аміном.

Сполуки, описані в даній заявці, можна використовувати або одержувати в інших формах. Наприклад, багато аміновмісних сполук можуть бути використані або одержані у вигляді кислотно-адитивної солі. Часто такі солі поліпшують властивості сполуки, пов'язані з її виділенням і переробкою. Наприклад, залежно від реагентів, умов реакції і т. п., сполуки, описані в даній заявці, можуть бути використані або одержані, наприклад, у вигляді їх гідрохлоридних або тозилатних солей. Ізоморфні кристалічні форми, усі хіральні і рацемічні форми, N-оксид, гідрати, сольвати і гідрати кислотних солей також розглядаються як такі, що входять в обсяг даного винаходу.

Деякі кислотні або основні сполуки за даним винаходом можуть існувати у вигляді цвітер-іонів. Усі форми сполук, включаючи форми вільної кислоти, вільної основи і цвітер-іонів, розглядаються як такі, що входять в обсяг даного винаходу. З рівня техніки добре відомо, що сполуки, які містять як аміно, так і карбоксигрупи, часто існують в рівновазі з їх цвітер-іонними формами. Таким чином, будь-які сполуки, описані в даній заявці, які містять, наприклад, як аміно, так і карбоксигрупи, також включають посилання на їх відповідні цвітер-іони.

Як це використано в даній заявці, "проліки" стосується сполук, спеціально розроблених для максимізації кількості активних видів, яка досягає бажаної ділянки реакції, які самі типово не є активними або є мінімально активними відносно бажаної активності, але шляхом біоперетворення перетворюються в біологічно активні метаболіти.

Відповідно, проліки включають, наприклад, сполуки, описані в даній заявці, в яких гідрокси, аміно або карбоксигрупа є зв'язаною з будь-якою групою, яка, при введенні проліків суб'єкту-савцю, розщеплюється з утворенням вільного гідроксилу, вільного аміно або карбонової кислоти, відповідно. Приклади включають, але не обмежуються цим, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних груп спирту й аміну; і алкілові, циклоалкілові, арилові й алкіларілові складні ефіри, такі як метиловий, етиловий, про-

піловий, ізопропіловий, бутиловий, ізобутиловий, втор-бутиловий, трет-бутиловий, циклопропіловий, феніловий, бензиловий і фенетиловий ефіри і подібні.

Сполуки, описані в даній заявці, можуть містити один або декілька асиметрично заміщених атомів вуглецю і можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формі. Таким чином, передбачаються всі ізомерні форми структури, включаючи всі стереогенні (такі як енантіомерні, діастереомерні і/або мезоформи, як хіральні, так і рацемічні), всі ахіральні, всі геометричні і/або всі конформаційні ізомерні форми, якщо спеціально не зазначені конкретна стереохімічна або інша ізомерна форма і/або ахіральна. З рівня техніки добре відомо, як можуть бути одержані і виділені такі ізомерні форми структури, включаючи ті, котрі містять стереогенні центри, включаючи такі стереогенні форми, де структура присутня в оптично активній формі. Наприклад, суміші стереоізомерів можна розділити стандартними способами, включаючи, але не обмежуючи цим, розділення рацемічних форм, хроматографію з номальною фазою, оберненою фазою і хіральну хроматографію, утворення переважної солі, перекристалізацію і подібні методи, або шляхом хірального синтезу, або виходячи з хіральних вихідних речовин, або шляхом вибірного синтезу цільових хіральних центрів.

Як він використовується в даній заявці, термін "стереоізомери" стосується сполук, які мають ідентичну хімічну структуру, але відрізняються по розташуванню атомів або груп у просторі.

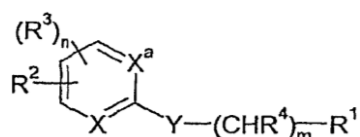
Терміни "лікування" і "лікувати", як вони використані в даній заявці, включають превентивне (наприклад, профілактичне), зцілююче і/або паліативне лікування.

Коли яка-небудь змінна зазначена більше ніж один раз у якому-небудь складовому елементі або в якій-небудь формулі, її визначення в кожному випадку є незалежним від її визначення в кожному іншому випадку. Комбінації замісників і/або змінних припустимі тільки в тому випадку, якщо такі комбінації забезпечують стабільні сполуки.

Вважається, що хімічні формули і найменування, використані в даній заявці, правильно і точно відображують хімічні сполуки, які під цим розуміються. Однак суть і цінність даного винаходу не залежать від теоретичної правильності цих формул, у цілому або частково. Таким чином, повинно бути зрозуміло, що формули, використані в даній заявці, а також хімічні назви, що стосуються відповідно зазначених сполук, не призначені для якого-небудь обмеження даного винаходу, у тому числі для обмеження його якою-небудь конкретною таутомерною формою або конкретним оптичним або геометричним ізомером, за винятком тих випадків, коли конкретно визначена така стереохімія.

Відповідно, даний винахід спрямований, частково, на нові піридинінові сполуки, які мають наступну формулу I\*:





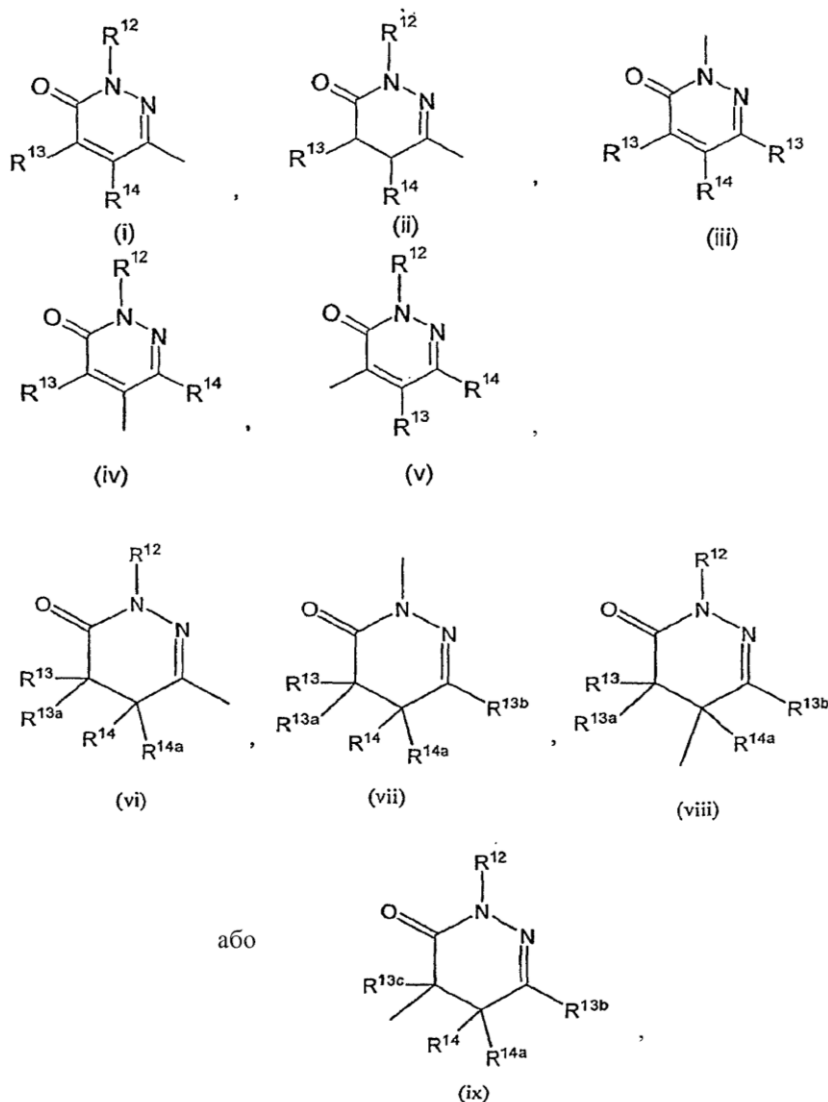
або їх стереоізомерні форми, суміш стереоізомерних форм або форми фармацевтично прийнятних солей таких сполук,

де: X і X<sup>a</sup>, кожен незалежно, являють собою CH або N;

Y являє собою S(O)<sub>y</sub>, O або NR<sup>15</sup>,

R<sup>1</sup> являє собою NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> або 4-9-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами R<sup>20</sup>,

R<sup>2</sup> являє собою



де:  
коли X і X<sup>a</sup> обидва являють собою CH, тоді R<sup>2</sup> знаходиться в положенні мета або пара відносно групи Y-(CHR<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>; і

коли або X, або X<sup>a</sup> являють собою N, тоді R<sup>2</sup> знаходиться в положенні пара відносно групи Y-(CHR<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>;

кожен R<sup>3</sup> має наступні значення:

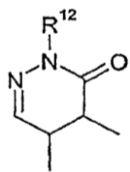
незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup>, і R<sup>2</sup> являє собою (i), (ii), (iv), (vi) або (ix), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>14</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; де Z являє собою O, S(O)<sub>y</sub> або NR<sup>27</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R, і R являє собою (iv), (v) або (viii), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>13</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; або

коли R знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup>, і R<sup>2</sup> являє собою (viii), тоді R<sup>3</sup> і R<sup>13b</sup>, узяті разом, можуть утворювати -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, -ZCH<sub>2</sub>-, -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно X<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>3</sup> і мета відносно X<sup>a</sup>, тоді R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup>, узяті разом, можуть утворювати:



кожен  $R^4$  незалежно являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $OR^{21}$ , де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожен незалежно, являють собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл, де алкільна або циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{12}$  являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл,  $C(=O)R^{27}$  або  $CO_2R^{27}$ , де алкільна, циклоалкільна, арильна, арилалкільна, гетероарильна або гетероциклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{13}$  і  $R^{14}$ , кожен незалежно, являють собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил, арилалкіл,  $C_1$ - $C_6$ -алкоксил,  $S(=O)_2$ - $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл або гетероарил;

$R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ , кожен незалежно, являють собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільне кільце; або

$R^{13b}$  і  $R^{14}$  або  $R^{13}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13b}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільне кільце; або  $R^{13}$  і  $R^{13a}$  або  $R^{14}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкільне кільце; за умови, що не більше ніж одна пара з  $R^{13}$  і  $R^{14}$ ,  $R^{13b}$  і  $R^{14}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13b}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{13a}$ , і  $R^{14}$  і  $R^{14a}$  узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані або до яких вони приєднані, з утворенням кільця; і де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне або циклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{15}$  являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{25}$ ,  $CO_2R^{25}$ ;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OR^{21}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHON$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил,  $C_0$ - $C_4$ -алкіл, арилалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{21}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ .

кожен  $R^{21}$  незалежно являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл;

кожен  $R^{22}$  незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

кожен  $R^{23}$  і  $R^{24}$  незалежно вибраний з  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу й арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;

$R^{25}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{26}$  являє собою  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою  $H$  або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

$m$  має значення 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і  $m$  має значення 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

$n$  має значення 1, 2 або 3;

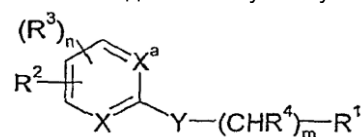
$q$  має значення 0, 1 або 2;

$s$  має значення 1, 2 або 3; і

$u$  має значення 0, 1 або 2.

У деяких переважних варіантах втілення, сполуки формули I або I\* є відмінними від 6-[4-(3-діетиламінопропокси)-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-ону. В інших переважних варіантах втілення сполуки формули I або I\*: коли  $X^a$  і  $X$ , кожний, являють собою  $CH$ ,  $Y$  являє собою  $O$ ,  $n$  має значення 0, кожен  $R^4$  являє собою  $H$ ,  $m$  має значення 2, 3 або 4,  $R^1$  являє собою метиламіно, гідроксietiламіно, піролідин-1-іл, піперидин-1-іл, морфолін-4-іл, і  $R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ , тоді  $R^2$  є відмінним від 4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он-6-ілу.

У деяких переважних варіантах втілення, даний винахід забезпечує нову сполука формули I:



і її стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятні форми солей,

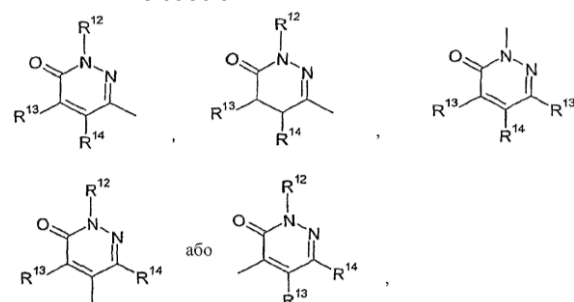
де:

$X$  і  $X^a$ , кожен незалежно, являють собою  $CH$  або  $N$ ;

$Y$  вибраний з  $S(O)_q$ ,  $O$ , і  $NR^{15}$ ;

$R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$  або 4-9-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  являє собою



де:

коли  $X$  і  $X^a$  обидва являють собою  $CH$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні мета

або пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ ;

і

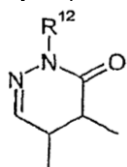
коли або  $X$ , або  $X^a$  являють собою  $N$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ ;

$R^3$  має наступні значення:

у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>2</sup>, тоді R<sup>3</sup> і R<sup>14</sup> можуть об'єднуватися з утворенням -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-, -CH<sub>2</sub>Z-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Z-; де Z являє собою O, S(O)<sub>y</sub>, NR<sup>27</sup>; або

коли R<sup>3</sup> знаходиться в положенні орто відносно X<sup>a</sup> і R<sup>2</sup> знаходиться в положенні орто відносно R<sup>3</sup> і мета відносно X<sup>a</sup>, тоді R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> об'єднуються з утворенням:



R<sup>4</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або OR<sup>21</sup>, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, кожен незалежно, являють собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>1</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, C(=O)R<sup>27</sup> або CO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>, де алкільна, циклоалкільна, арильна, арилалкільна, гетероарильна і гетероциклоалкільна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>.

R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> незалежно являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або арилалкіл, або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, піролільного, циклопентильного або циклогексильного кільця; де зазначені фенільне, тієнільне, піролільне, циклопентильне або циклогексильне кільця необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>15</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>;

R<sup>20</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений групою OR<sup>26</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, арилалкіл, (=O), C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, OC(=O)R<sup>21</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)R<sup>21</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)OR<sup>21</sup>, OC(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=S)R<sup>21</sup> або S(O)<sub>q</sub>R<sup>21</sup>;

R<sup>21</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або арилалкіл;

R<sup>22</sup> у кожному випадку незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу й арилу, або R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup>, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою =O;

R<sup>25</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

R<sup>26</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

R<sup>27</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

m має значення 1, 2, 3, 4 або 5, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом азоту, і m має значення 0, 1,

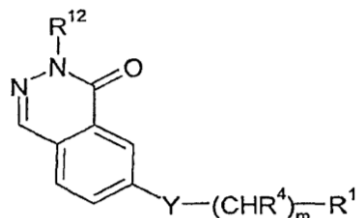
2, 3, 4 або 5, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0, 1, 2 або 3;

q має значення 0, 1 або 2;

s має значення 1, 2 або 3.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки формули I, які мають структуру I\*\*:



I\*\*

де:

Y являє собою O;

R<sup>1</sup> являє собою NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> або 5-6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами R<sup>20</sup>; або R<sup>1</sup> являє собою NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>; або R<sup>1</sup> являє собою піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>4</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>10</sup> і R<sup>11</sup>, кожен незалежно, являють собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>12</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл або бензил, де алкільна, фенільна і бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>;

R<sup>20</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, OR<sup>22</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NHOH, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, необов'язково заміщений групою OR<sup>26</sup>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, арилалкіл, (=O), C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup>, OC(=O)R<sup>21</sup>, C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)R<sup>21</sup>, NR<sup>27</sup>C(=O)OR<sup>21</sup>, OC(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NR<sup>27</sup>C(=S)R<sup>21</sup> або S(O)<sub>q</sub>R<sup>21</sup>;

R<sup>21</sup> у кожному випадку незалежно являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або арилалкіл;

R<sup>22</sup> у кожному випадку незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H, алкілу й арилу, або R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup>, разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою =O;

R<sup>26</sup> являє собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, арил або алкіларил;

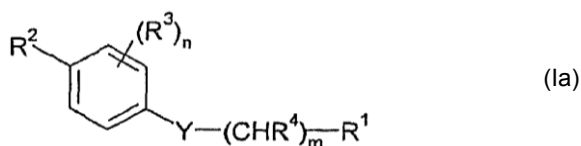
R<sup>27</sup> являє собою H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл;

m має значення 3, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом азоту, і m має значення 0 або 1, коли R<sup>1</sup> приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0 або 1;

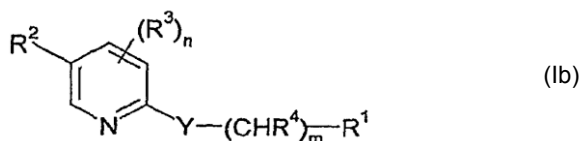
q має значення 0, 1 або 2.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ia):



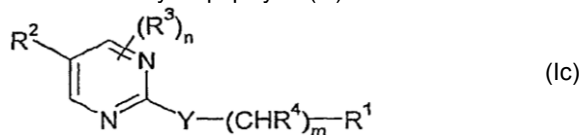
де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ia), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ia) із перерахованими складовими фрагментами з груп  $R^1$  і  $R^2$ , або  $R^1$  і Y; або  $R^1$ ,  $R^2$  і Y; і т. д.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ib):



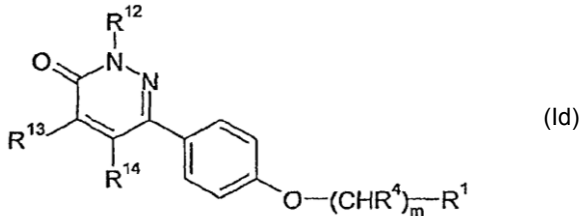
де кожна змінна визначена у формулі 1. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ib), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ib) із перерахованими складовими фрагментами з груп  $R^1$  і  $R^2$ , або  $R^1$  і Y; або  $R^1$ ,  $R^2$  і Y; і т. д.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ic):



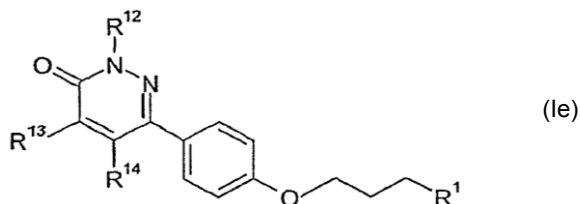
де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ic), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ic) із перерахованими складовими фрагментами з груп  $R^1$  і  $R^2$ ; або  $R^1$  і Y; або  $R^1$ ,  $R^2$  і Y; і т. д.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Id):



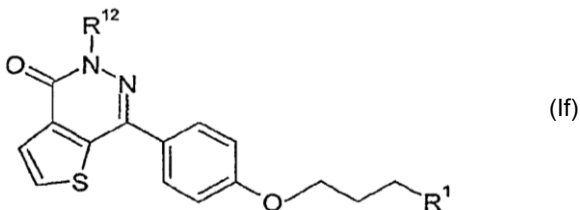
де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Id), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Id) із переважними складовими фрагментами з груп  $R^1$ , або  $R^1$  і  $t$ ; або  $R^1$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$ ; і т. д.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ie):



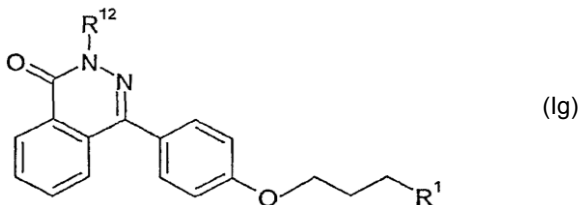
де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ie), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ie) із переважними складовими фрагментами з груп  $R^1$ ; або  $R^1$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14}$ ; і т. д.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (If):



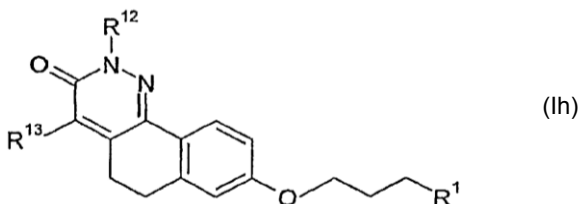
де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (I<sub>f</sub>), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (I<sub>f</sub>) із переважними складовими фрагментами з груп R<sup>1</sup>; або R<sup>12</sup>; або R<sup>1</sup> і R<sup>12</sup>.

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ig):



де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ig), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ig) із переважними складовими фрагментами з груп  $R^{1'}$ , або  $R^{12}$ , або  $R^{1'}$  і  $R^{12}$ .

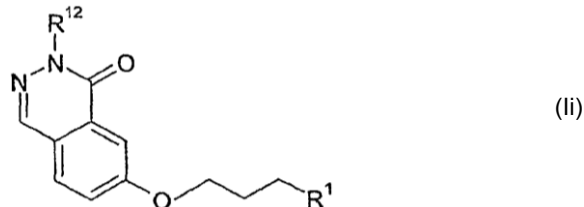
В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ih):



де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (1h), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти вті-

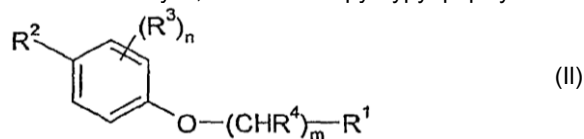
лення включають сполуку формули (Ih) із переважними складовими фрагментами з груп  $R^1$ ; або  $R^1$  і  $R^{13}$ ; або  $R^1$ ,  $R^{23}$  і  $R^{24}$ .

В іншому варіанті втілення даний винахід включає сполуки формули (Ii):



де кожна змінна визначена у формулі I. Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули (Ii), які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є придатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули (Ii) із переважними фрагментами з груп  $R^1$  і  $R^{12}$ .

Наступний варіант втілення даного винаходу включає сполуки, які мають структуру формули II:

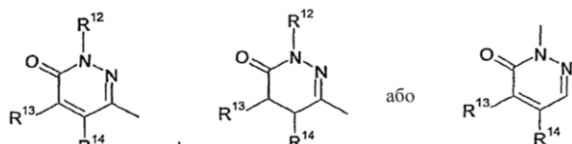


і їх стереоізомерні форми, суміші стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятні форми солей,

де:

$R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$  або 5-6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  являє собою

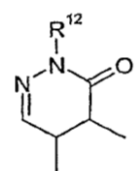


$R^3$  має наступні значення:

у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2CH_2-$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $X^a$  і  $R^2$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^3$  і мета відносно  $X^a$ , тоді  $R^2$  і  $R^3$  об'єднуються з утворенням:



$R^4$  являє собою H або  $C_1-C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожен незалежно, являє собою H або  $C_1-C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{12}$  являє собою H,  $C_1-C_6$ -алкіл, феніл або бензил, де алкільна, фенільна і бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1-C_6$ -алкіл, феніл або бензил, або  $R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, піролільного, циклопентильного або циклогексильного кільця; де фенільне, тієнільне, піролільне, циклопентильне або циклогексильне кільце необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHON$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2-C_6$ -алкеніл,  $C_2-C_6$ -алкініл,  $C_3-C_7$ -циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, ариалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{21}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ ;

$R^{21}$  у кожному випадку незалежно являє собою H,  $C_1-C_6$ -алкіл, арил або ариалкіл;

$R^{22}$  у кожному випадку незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

$R^{23}$  і  $R^{24}$  у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H,  $C_1-C_6$ -алкілу й арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;

$R^{26}$  являє собою H,  $C_1-C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою H або  $C_1-C_6$ -алкіл;

m має значення 3, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і m має значення 0 або 1, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0 або 1;

q має значення 0, 1 або 2.

Як це використано в даній заявці, "варіанти втілення даного винаходу" включають у повному обсязі сполуки кожної з формул I, I\*, I\*\*, I(a-i) і II або будь-яку з комбінацій або субкомбінацій, якщо конкретно не представлено інше.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де Y являє собою O. В інших варіантах втілення Y являє собою  $S(O)_q$  або Y являє собою  $NR^{15}$ .

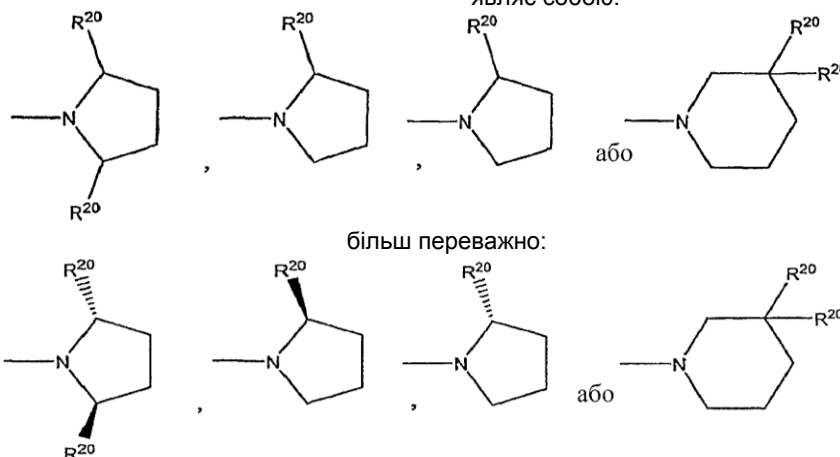
Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $R^1$  являє собою  $R^{10}R^{11}$ , і такі сполуки, де  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожен незалежно, являють собою H або  $C_1-C_6$ -алкіл, переважно, коли обидва являють собою  $C_1-C_6$ -алкіл.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $R^1$  являє собою 4-9-членне гетероциклоалکیلне кільце, переважно 5-6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту, більш переважно 1 атом азоту, і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ . У деяких варіантах втілення  $R^1$  являє собою необов'язково заміщене 5-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту, таке як піролідініл, імідазолідініл або піразолідініл. В інших варіантах втілення,  $R^1$  являє собою необов'язково заміщене 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту, таке як

піперидиніл, піперазиніл або гексагідропіримідиніл. У деяких переважних варіантах втілення,  $R^1$  зв'язаний з Y через кільцевий атом азоту. В інших

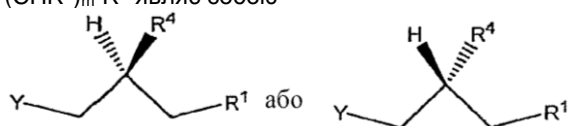
переважних варіантах втілення,  $R^1$  зв'язаний з Y через кільцевий атом вуглецю.

В інших переважних варіантах втілення,  $R^1$  являє собою:

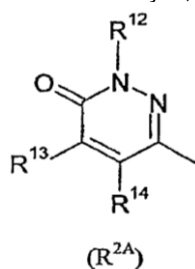


більш переважно:

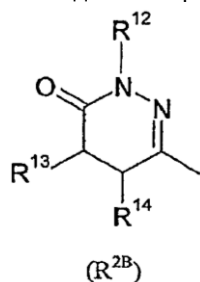
У деяких переважних варіантах втілення фрагмента  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ , один або декілька вуглецевих центрів [тобто підгрупа " $-(CHR^4)_m-$ ", де зазначена підгрупа зустрічається в  $Y-(CHR^4)_m-R^1$  фрагменті "т" разів] потенційно можуть бути хіральними за своєю природою. А саме, можуть бути 4 різних групи в цій підгрупі, приєднані до вуглецевого центра. Кожний  $-(CHR^4)-$ , незалежно, може бути хіральним, і всі можливі стереоізомерні сполучення включені в обсяг даного винаходу. У деяких більш переважних варіантах втілення, m має значення 3, більш переважно фрагмент  $Y-(CHR^4)_m-R^1$  являє собою



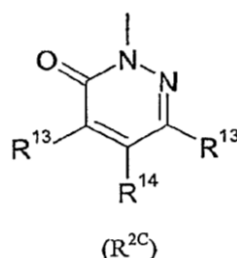
Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $R^2$  являє собою



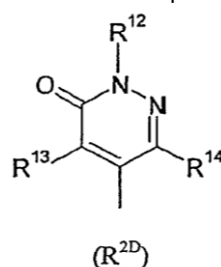
У деяких варіантах втілення  $R^2$  являє собою



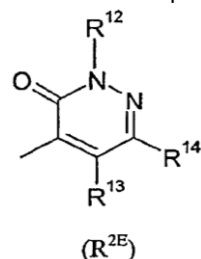
В інших варіантах втілення,  $R^2$  являє собою



В інших варіантах втілення,  $R^2$  являє собою

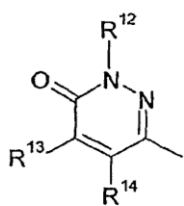


В інших варіантах втілення,  $R^2$  являє собою

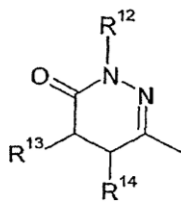


В інших варіантах втілення  $R^2$  може являти собою сполучення груп  $R^{2A}-R^{2E}$ . Наприклад, такі сполучення включають:  $R^{2A}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$  і  $R^{2E}$ ;  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  і  $R^{2E}$ ;  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  і  $R^{2C}$ ;  $R^{2A}$ ,  $R^{2D}$  і  $R^{2E}$ ;  $R^{2A}$ ,  $R^{2D}$  і  $R^{2B}$ ;  $R^{2A}$  і  $R^{2C}$ ;  $R^{2B}$  і  $R^{2C}$ ;  $R^{2B}$  і  $R^{2D}$ ; і т. д.

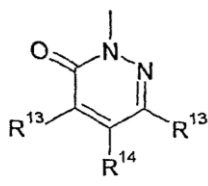
В інших варіантах втілення R являє собою:



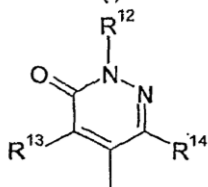
(i)



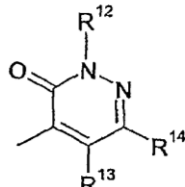
(ii)



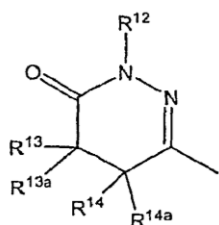
(iii)



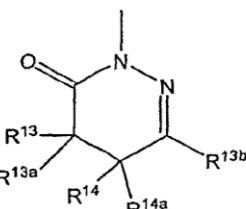
(iv)



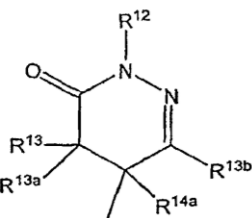
(v)



(vi)

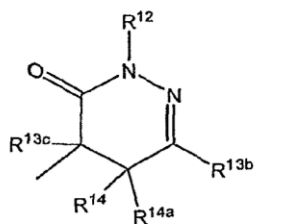


(vii)



(viii)

або



(ix)

де:

коли  $X$  і  $X^a$  обидва являють собою  $CH$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні мета або пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ ; і

коли або  $X$ , або  $X^a$  являють собою  $N$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ ;

кожен  $R^3$  має наступні значення:

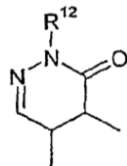
незалежно являє собою  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , і  $R^2$  являє собою (i), (ii), (iv), (vi) або (ix), тоді  $R^3$  і  $R^{14}$ , узяті разом, можуть утворювати  $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2Z-$ ,  $-ZCH_2-$ ,  $-ZCH_2CH_2-$  або  $CH_2CH_2Z-$ ; де  $Z$  являє собою  $O$ ,  $S(O)_y$  або  $NR^{27}$ ; або

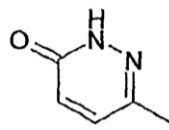
коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , і  $R^2$  являє собою (iv), (v) або (viii), тоді  $R^3$  і  $R^{13}$ , узяті разом, можуть утворювати  $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2Z-$ ,  $-ZCH_2CH_2-$  або  $CH_2CH_2Z-$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , і  $R^2$  являє собою (viii), тоді  $R^3$  і  $R^{13b}$ , узяті разом, можуть утворювати  $-(CH_2)_s-$ ,  $-CH_2Z-$ ,  $-ZCH_2CH_2-$  або  $CH_2CH_2Z-$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $X^a$  і  $R^2$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^3$  і мета відносно  $X^a$ , тоді  $R^2$  і  $R^3$ , узяті разом, можуть утворювати:

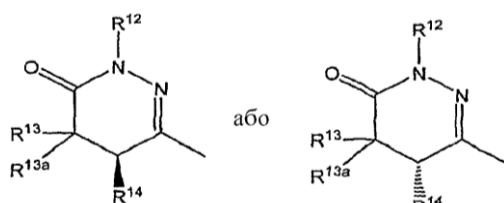


; переважно, коли  $R^2$  являє собою (i), (ii), (iv), (vi), (viii) або (ix). У деяких більш переважних варіантах втілення  $R^2$  являє собою (iv); або являє собою (i); більш переважно

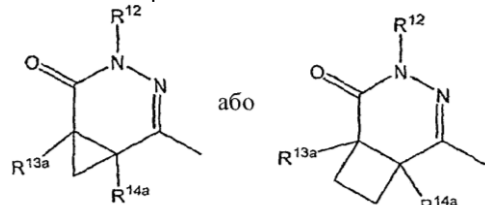


; або являє собою (iii) і один з  $R^{13}$  являє собою циклопропіл. В інших альтернативних переважних варіантах втілення  $R$  являє собою (vi), (viii) або (ix).

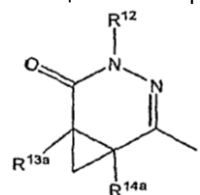
У деяких переважних варіантах втілення  $R^2$  являє собою:



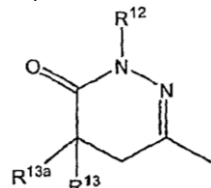
більш переважно



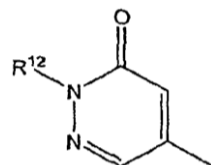
ще більш переважно



Альтернативно, у деяких варіантах втілення переважно, коли  $R^2$  являє собою:

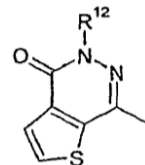


У деяких інших варіантах втілення  $R^2$  являє собою:



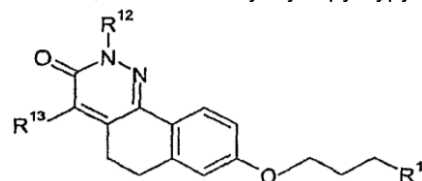
У наступних варіантах втілення даного винаходу  $R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)-R^1$ . У деяких варіантах втілення, коли  $X$  і  $X^a$  обидва являють собою  $CH$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні мета відносно групи  $Y-(CHR^4)-R^1$  або  $R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)-R^1$ . В інших варіантах втілення, коли  $X$  і  $X^a$  обидва являють собою  $CH$ , тоді  $R^2$  знаходиться в положенні мета або пара відносно групи  $Y-(CHR^4)-R^1$ . В інших варіантах втілення в сполученні з будь-якою з трьох  $R^2$  груп,  $R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою  $H$  або, кожен незалежно, являють собою  $C_1-C_6$ -алкіл або, кожен незалежно, являють собою арил, або, кожен незалежно, являють собою арилалкіл. В інших варіантах втілення  $R^2$ , групи  $R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного кільця, або вони можуть утворювати конденсоване тієнільне кільце, або вони можуть утворювати конденсоване піролільне кільце, або вони можуть утворювати конденсоване циклопентильне кільце, або вони можуть утворювати конденсоване циклогексильне кільце. Приклад

сполучення  $R^{13}$  і  $R^{14}$  з утворенням конденсованого тієнільного кільця включає наступну структуру:



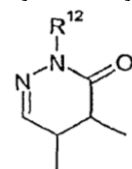
Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $\eta$  має значення 0. Деякі варіанти втілення включають такі сполуки, де  $n$  має значення 1. Інші варіанти втілення включають такі сполуки, де  $n$  має значення 2.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ , переважно  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  або  $C_1-C_6$ -алкіл, більш переважно  $F$ . В інших переважних варіантах втілення, коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2CH_2-$ . У деяких варіантах втілення  $R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1-C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ . В інших варіантах втілення,  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-(CH_2)_s-$ . Приклад включає сполуку, де  $s$  має значення 2, яка має наступну структуру:



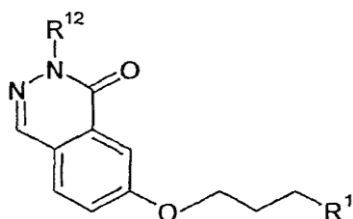
У деяких варіантах втілення даного винаходу,  $s$  має значення 2 або  $s$  має значення 3. В інших варіантах втілення,  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2Z-$  або  $CH_2CH_2Z-$ ; де  $Z$  являє собою  $O$ ,  $S(O)_y$ ,  $NR^{27}$ . Зокрема,  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2Z-$  або вони можуть об'єднуватися з утворенням  $CH_2CH_2Z-$ . У конкретних варіантах втілення  $Z$  являє собою  $O$ , а в інших варіантах втілення  $Z$  являє собою  $-S-$ .

У наступних варіантах втілення даного винаходу,  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $X^a$  і  $R^2$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^3$  і мета відносно  $X^a$ , у цьому випадку  $R^2$  і  $R^3$  об'єднуються з утворенням:



Приклад включає сполуку, яка має наступну структуру:





Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $R^4$  являє собою H, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкоксил, переважно H або необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. У деяких варіантах втілення  $R^4$  являє собою необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. У тих варіантах втілення, де  $R^4$  являє собою алкіл, він переважно є  $C_1$ - $C_3$ -алкілом, більш переважно  $C_1$ - $C_6$ -алкілом, при цьому ще більш переважним є метил.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки, де  $m$  має значення 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту. Зокрема,  $m$  має значення 1 або  $m$  має значення 2, або  $m$  має значення 3, або  $m$  має значення 4, або  $m$  має значення 5, або  $m$  може являти собою будь-яке сполучення з зазначених вище значень, включаючи 1 і 2; 1 і 3; 2 і 3; 1, 2 і 3; і т. д. Інші варіанти втілення включають такі сполуки, де  $m$  має значення 0, 1, 2, 3, 4 або 5, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю. Зокрема,  $m$  має значення 0 або  $m$  має значення 1, або  $m$  має значення 2, або  $m$  має значення 3, або  $m$  має значення 4, або  $m$  має значення 5, або  $m$  може являти собою будь-яке сполучення з зазначених вище значень, включаючи 0 і 1; 0 і 2; 0, 1 і 2; 1, 2 і 3; і т. д.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу,  $s$  має значення 2.

В інших переважних варіантах втілення даного винаходу  $R^{12}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, циклоалкіл, арил, арилалкіл або гетероарил, більш переважно H або гетероарил, при цьому гетероарил є ще більш переважним. Альтернативно,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил, арилалкіл або гетероарил є переважними у деяких варіантах втілення.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ , кожен незалежно, являють собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, більш переважно, коли щонайменше один з  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{13a}$ ,  $R^{13b}$ ,  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл. В інших альтернативних переважних варіантах втілення,  $R^{13a}$  і  $R^{13}$ , кожен незалежно, являють собою  $C_1$ - $C_3$ -алкіл; або  $R^{13a}$  і  $R^{14}$ , кожен незалежно, являють собою  $C_1$ - $C_3$ -алкіл.

В інших переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{13}$  і  $R^{14}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване фенільне, тієнільне, оксазолільне, піридинільне або  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільне кільце; або  $R^{13b}$  і  $R^{14}$ , або  $R^{13}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13b}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільне кільце; або  $R^{13}$  і  $R^{13a}$ , або  $R^{14}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкільне кільце; за умови, що не більше ніж одна пара з  $R^{13}$  і  $R^{14}$ ,  $R^{13b}$  і  $R^{14}$ ,  $R^{13}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13b}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ ,  $R^{13}$

$R^{13a}$ , і  $R^{14}$  і  $R^{14a}$  узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані або до яких вони приєднані, з утворенням кільця; і де конденсоване фенільне, тієнільне, піролільне, оксазолільне, піридинільне або циклоалкільне кільце необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ . Більш переважно,  $R^{13}$  і  $R^{14}$ ,  $R^{13b}$  і  $R^{14}$ , або  $R^{13}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13b}$  і  $R^{14a}$ , або  $R^{13c}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, через які вони зв'язані, утворюють конденсоване  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкільне кільце; або  $R^{13}$  і  $R^{13a}$  або  $R^{14}$  і  $R^{14a}$ , узяті разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкільне кільце; у цьому випадку циклоалкільне кільце являє собою  $C_3$ - $C_4$ -циклоалкільне кільце.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{14}$  являє собою гетероарил.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^2$  являє собою алкіл; в інших варіантах втілення  $R^{20}$  являє собою циклоалкіл, більш переважно циклобутил. У наступних варіантах втілення,  $R^{20}$  являє собою F, Cl,  $CF_3$ ,  $NR^{23}R^{24}$  або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою OR, циклоалкіл- $C_0$ - $C_4$ -алкіл або гетероциклоалкіл- $C_0$ - $C_4$ -алкіл, більш переважно  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою OR<sup>26</sup>.

У деяких інших переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{21}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , кожен незалежно, являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, а в інших переважних варіантах втілення даного винаходу,  $R^{26}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

У деяких переважних варіантах втілення даного винаходу щонайменше один з X і  $X^a$  являє собою CH, більш переважно X і  $X^a$ , кожний, являють собою CH.

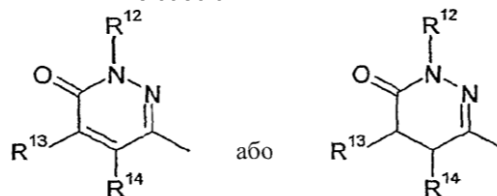
Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки формули I, де:

X і  $X^a$  являють собою CH;

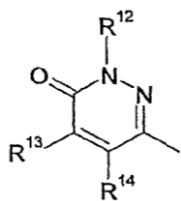
Y являє собою O;

$R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$  або 5-6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ; або  $R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$ , піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ; або  $R^1$  являє собою піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  являє собою



або  
 $R^2$  являє собою



$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2CH_2-$ ; або

$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(O)NR^{23}R^{24}$ ;

$R^4$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожен незалежно, являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{12}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил, де алкільна, фенільна і бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил, або

$R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, піролільного, цикlopентильного або циклогексильного кільця; де фенільне, тієнільне, піролільне, цикlopентильне або циклогексильне кільця необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, цикlopентильного або циклогексильного кільця;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHON$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, арилалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $C(-O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{21}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ ;

$R^{21}$  у кожному випадку незалежно являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл;

$R^{22}$  у кожному випадку незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

$R^{23}$  і  $R^{24}$  у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу й арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;

$R^{26}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

m має значення 3, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і m має значення 0 або 1, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0 або 1;

q має значення 0, 1 або 2.

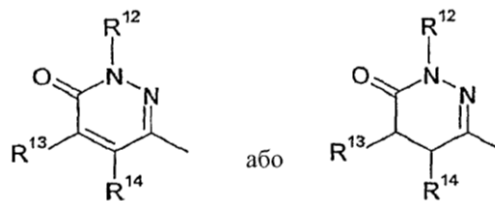
Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки формули I, де:

X являє собою N і  $X^a$  являє собою N або CH; або X і  $X^a$ , кожний, являють собою N; або X являє собою N і  $X^a$  являє собою CH;

Y являє собою O;

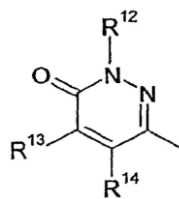
$R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$  або 5-6-членне гетероциклоалкільне кільце, яке містить 1 або 2 атоми азоту і необов'язково заміщене 1-3 групами  $R^{20}$ ; або  $R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$ , піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидинільна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ; або  $R^1$  являє собою піролідиніл або піперидиніл, де піролідинільна і піперидинільна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  являє собою



або

$R^2$  являє собою



$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I або  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^4$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2CH_2-$ ; або

$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ;

$R^4$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ,  $R^{10}$  і  $R^{11}$ , кожен незалежно, являють собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, де алкільна група необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{12}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил, де алкільна, фенільна і бензильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил, або  $R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, піролільного, цикlopентильного або циклогексильного кільця; де фенільне, тієнільне, піролільне, цикlopентильне або циклогексильне кільця необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ; або

$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил; або  $R^{13}$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням конденсованого фенільного, тієнільного, цикlopентильного або циклогексильного кільця;

$R^{20}$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $OR^{22}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NHON$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, необов'язково заміщений групою  $OR^{26}$ ,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл,  $C_2$ - $C_6$ -алкініл,  $C_3$ - $C_7$ -циклоалкіл, 3-7-членний гетероциклоалкіл, феніл, 5- або 6-членний гетероарил, арилалкіл,  $(=O)$ ,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$ ,  $OC(=O)R^{21}$ ,  $CC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=O)R^{21}$ ,  $NR^{27}C(=O)OR^{23}$ ,  $OC(=O)NR^{23}R^{24}$ ,  $NR^{27}C(=S)R^{21}$  або  $S(O)_qR^{21}$ ;

$R^{21}$  у кожному випадку незалежно являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або арилалкіл;

$R^{22}$  у кожному випадку незалежно являє собою залишок амінокислоти після видалення гідроксильної групи з карбоксильної групи;

$R^{23}$  і  $R^{24}$  у кожному випадку, кожен незалежно, вибрані з H,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу й арилу, або  $R^{23}$  і  $R^{24}$ , разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють 3-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене групою  $=O$ ;

$R^{26}$  являє собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, арил або алкіларил;

$R^{27}$  являє собою H або  $C_1$ - $C_6$ -алкіл;

m має значення 3, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і m має значення 0 або 1, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0 або 1;

q має значення 0, 1 або 2.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки формули I, де:

X і  $X^a$  являють собою CH;

Y являє собою O;

$R^1$  являє собою  $NR^{10}R^{11}$ , піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи  $Y-(CHR^4)_m-R^1$ ;

$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I,  $OR^{21}$ ,  $NR^{23}R^{24}$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C(=O)R^{21}$ ,  $CO_2R^{21}$  або  $C(=O)NR^{23}R^{24}$ ; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^1$  можуть об'єднуватися з утворенням  $-CH_2CH_2-$ ;

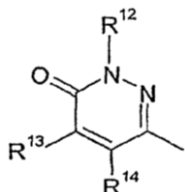
m має значення 3, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і m має значення 0 або 1, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

n має значення 0 або 1.

Зокрема, перший варіант втілення включає такі сполуки, де:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

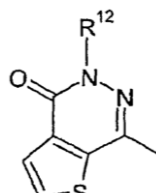
$R^2$  являє собою:



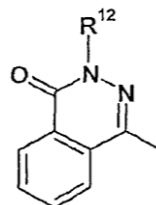
$R^{13}$  і  $R^{14}$  об'єднуються з утворенням кондензованого фенільного або тінільного кільця; і

m має значення 3.

В інших варіантах втілення,  $R^2$  являє собою:



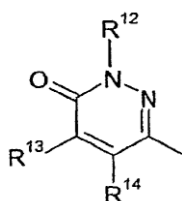
У наступних варіантах втілення,  $R^2$  являє собою:



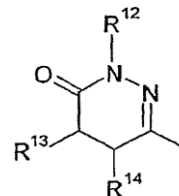
В другому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

$R^2$  являє собою:



або



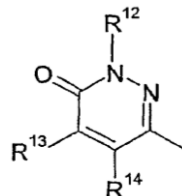
$R^{13}$  і  $R^{14}$  об'єднуються з утворенням кондензованого цикlopентильного або циклогексильного кільця; і

m має значення 3.

У третьому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

$R^2$  являє собою:



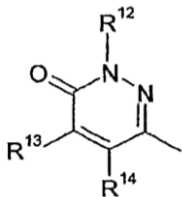
$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил;

m має значення 3.

У четвертому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  являють собою піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи приєднані за допомогою кільцевого атома вуглецю і кожна необов'язково заміщена 1-3 групами  $R^{20}$ ;

$R^2$  являє собою:



$R^4$  являє собою H;

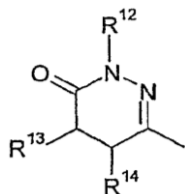
$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H,  $C_1$ - $C_6$ -алкіл, феніл або бензил;

m має значення 0 або 1.

У п'ятому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

$R^2$  являє собою:



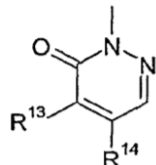
$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл або бензил;

$m$  має значення 3.

У шостому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

$R^2$  являє собою:



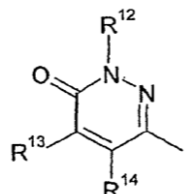
$R^{13}$  і  $R^{14}$  незалежно являють собою H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, феніл або бензил;

$m$  має значення 3.

У сьомому конкретному варіанті втілення:

$R^1$  приєднаний за допомогою атома азоту;

$R^2$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^3$ , і  $R^2$  являє собою:



$R^3$  і  $R^{14}$  об'єднуються з утворенням -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;  $m$  має значення 3.

Варіанти втілення даного винаходу включають такі сполуки формули I, де:

X і X<sup>a</sup> являють собою CH;

Y являє собою O;

$R^1$  являють собою NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>;

$R^2$  знаходиться в положенні пара відносно групи Y-(CHR<sup>4</sup>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>;

$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

$m$  має значення 3, коли  $R^1$  приєднаний через атом азоту, і  $m$  має значення 0 або 1, коли  $R^1$  приєднаний через атом вуглецю;

$n$  має значення 0 або 1.

Додаткові аспекти даного винаходу включають сполуки формули II, які включають варіанти втілення, описані вище для сполук формули I, як це є додатним. Наприклад, додаткові варіанти втілення включають сполуку формули II із переважними складовими фрагментами з груп R<sup>1</sup>; або R<sup>1</sup> і R<sup>13</sup>; або R<sup>1</sup>, R<sup>23</sup> і R<sup>24</sup> і т. д.

Наприклад, у деяких варіантах втілення сполук формули II:

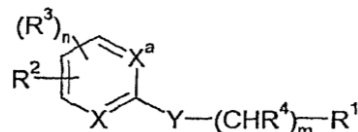
$R^1$  являють собою NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, піролідиніл або піперидил, де піролідинільна і піперидильна групи необов'язково заміщені 1-3 групами R<sup>20</sup>.

Наприклад, в інших варіантах втілення сполук формули II:

$R^3$  у кожному випадку незалежно являє собою H, F, Cl, Br, I, OR<sup>21</sup>, NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C(=O)R<sup>21</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>21</sup> або C(=O)NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>; або

коли  $R^3$  знаходиться в положенні орто відносно  $R^2$ , тоді  $R^3$  і  $R^{14}$  можуть об'єднуватися з утворенням -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

У деяких варіантах втілення, сполуки формули I\*:



вибрані з групи, яка складається з наступних сполук:

2-метил-6-{4-[(R)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

6-{3-хлор-443-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

2,6-диметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

2,6-диметил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

6-метил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

5-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

2-(6-метилпіридин-2-іл)-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

2-(3-метилпіридин-2-іл)-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;

6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-((R)-1-циклогексилпіролідин-3-ілокси)-  
феніл]-2H-піридазин-3-он:

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-2H-піридазин-3-он;  
6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
(R)-6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
(S)-6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-етил-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
5-метил-6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он, рацемат;  
5-метил-6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он, діастереомер;  
5-метил-6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он, діастереомер;  
5-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
5-метил-6-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
6-((R)-2-метил-4-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;  
2-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-6-феніл-2H-піридазин-3-он;  
6-метил-2-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-піридазин-3-он;  
2-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-фталазин-1-он;  
2-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-6-феніл-2H-піридазин-3-он;  
2-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-6-піридин-3-іл-2H-піридазин-3-он;  
4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-c]піридазин-7-он;  
3-метил-4-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он;  
3-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он;  
3-метил-4-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он;  
8-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-5,6-дигідро-2H-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
5-метил-6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-піридазин-3-он;  
5-етил-6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-піридазин-3-он;  
8-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-4,4a,5,6-тетрагідро-2H-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
6-[2-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-піридазин-3-он;  
6-[2-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2H-піридазин-3-он;  
6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он;  
6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он;

6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;  
 8-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-5,6-дигідро-3Н-бензо[*h*]цинолін-2-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-фторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;  
 8-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-4,4а,5,6-тетрагідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-фторфеніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метоксиметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[(R)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[(S)-2-метил-3-піперидин-1-ілпропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[(R)-2-метил-3-піперидин-1-ілпропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{3,5-дибром-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метоксиметил-5-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 2-метоксиметил-5-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 5-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-метилфеніл}-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-он;  
 4-метокси-2-метоксиметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-метокси-2-метоксиметил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-метокси-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-[3-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-[3-(циклобутилметиламіно)-пропокси]-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[3-(циклопентилметиламіно)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;

5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он, окремих ізомер;  
 5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он, окремих ізомер;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он, окремих ізомер;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он, окремих ізомер;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-етил-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-ізопропіл-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-(4-фторфеніл)-3,4-діазабіцикло [4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 6-[4-(2-гідрокси-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[(S)-2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[(R)-2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-((R)-2-гідрокси-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 5-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он;  
 5-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он і 6-циклопропіл-2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он; або стереоізомерних форм, сумішей стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятних солей таких сполук.  
 Більш переважно, вони вибрані з групи, яка складається з наступних сполук:  
 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;  
 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3-фторфеніл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;  
 6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;  
 5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;  
 5-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он;

2-ізопропіл-6-[4-(3-терідин-1-ілпропокси)-  
феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он;





2-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2,4а,5,6,7,7а-гексагідроциклопента[d]піридазин-1-он;

2-метил-4-[4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл]-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фталазин-1-он;

4-[4-[3-(бутилетиламіно)-пропокси]-феніл]-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фталазин-1-он;

трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іл)-феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти;

2-метил-4-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он;

4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-фталазин-1-он;

трет-бутиловий ефір 4-[4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти;

2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-6-[4-(1-метилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;

6-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он;

2-метил-8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;

8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-2-феніл-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;

2-бензил-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;

2-ізопропіл-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он;

2-метил-7-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-2Н-фталазин-1-он;

2-метил-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)-2Н-фталазин-1-он і

6-[3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл]-2-феніл-2Н-піридазин-3-он;

або стереоізомерних форм, сумішей стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятних солей таких сполук; при цьому сполука 6-[4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл]-2Н-піридазин-3-он або стереоізомерна форма, суміш стереоізомерних форм або фармацевтично прийнятна сіль такої сполуки є більш переважними.

У другому варіанті втілення сполуки формули I вибрані з Прикладів 22-38, 49-50 і 52-55. У третьому варіанті втілення сполуки вибрані з Прикладів 12 і 56-61. У четвертому варіанті втілення сполуки вибрані з Прикладів 1-3, 5-7, 9-11, 13-15, 18, 20, 39-48 і 81. У п'ятому варіанті втілення сполуки вибрані з Прикладів 51 і 62-74. У шостому варіанті втілення сполуки вибрані з Прикладів

4, 8, 16-17 і 19. У сьомому варіанті втілення сполуки вибрані з Прикладів 75-78. У восьмому варіанті втілення сполуки являють собою сполуки Прикладів 79 і 80.

В іншому аспекті, даний винахід спрямований на фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних вище. Як це використано в даній заявці, "фармацевтично прийнятні солі" включають солі сполук за даним винаходом, утворені зі сполучення таких сполук з нетоксичними кислотно- або основно-адитивними солями.

Кислотно-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, таких як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, сірчана, азотна і фосфорна кислота, а також органічних кислот, таких як оцтова, лимонна, пропіонова, винна, глутамінова, саліцилова, щавлева, метансульфонова, пара-толуолсульфонова, бурштинова і бензойна кислота, і подібних неорганічних і органічних кислот.

Основно-адитивні солі включають солі, утворені з неорганічних основ, таких як гідроксиди, карбонати, бікарбонати амонію і лужних і лужноземельних металів, і подібні, а також солі, утворені з основних органічних амінів, таких як аліфатичні й ароматичні аміни, аліфатичні діаміни, гідроксіалкаміни і подібні. Такі основи є корисними для одержання солей за даним винаходом і, таким чином, включають гідроксид амонію, карбонат калію, бікарбонат натрію, гідроксид кальцію, метиламін, діетиламін, етилендіамін, циклогексиламін, етаноламін і подібні.

На доповнення до фармацевтичноприйнятних солей, інші солі також включені в даний винахід. Вони можуть служити як проміжні сполуки в очищенні сполук, в одержанні інших солей або в ідентифікації і характеристиці сполук або проміжних сполук.

Фармацевтично прийнятні солі сполук за даним винаходом також можуть існувати у вигляді різних сольватів, наприклад, з водою, метанолом, етанолом, диметилформамідом, етилацетатом і т. п. Також можуть бути одержані суміші таких сольватів. Джерело для такого сольвату може бути з розчинника кристалізації, який невід'ємно присутній у розчиннику одержання або кристалізації або є випадковим для такого розчинника. Такі сольвати включені в обсяг даного винаходу.

Даний винахід також охоплює фармацевтично прийнятні проліки сполук, які розкриваються в даній заявці. Як це використано в даній заявці, "проліки" включають будь-які сполуки, які перетворюються в результаті метаболічних процесів в організмі суб'єкта в активну речовину, що має формулу, охоплювану даним винаходом. Оскільки проліки, як це відомо, підсилюють різні бажані якості фармацевтичних речовин (наприклад, розчинність, біодоступність, технологічність і т. д.), сполуки за даним винаходом можуть постачатися у формі проліків. Традиційні процедури для вибору й одержання придатних пролікарських похідних описані, наприклад, у Prodrugs, Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1992, що включений у дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті.

Зрозуміло, що сполуки за даним винаходом можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Таким чином, сполуки за даним винаходом включають як діастереомери, так і енантіомери. Сполуки звичайно одержують у вигляді рацематів, і їх зручно використовувати як такі, але також індивідуальні енантіомери можуть бути виділені або синтезовані традиційними способами, якщо це бажано. Такі рацемати й індивідуальні енантіомери і їх суміші складають частину даного винаходу.

З рівня техніки добре відомо, як одержати і виділити такі оптично активні форми. Конкретні стереоізомери можуть бути одержані шляхом стереоспецифічного синтезу з використанням енантімерно чистих або енантімерно збагачених вихідних речовин. Конкретні стереоізомери вихідних сполук або продуктів можуть бути розділені і виділені способами, відомими з рівня техніки, такими як розділення рацемічних форм, хроматографія з нормальною, оберненою фазою і хіральна хроматографія, перекристалізація, ферментативне розділення або фракціонування перекристалізація адитивних солей, утворених реагентами, використовуваними для цих цілей. Корисні способи розділення і виділення конкретних стереоізомерів описані в Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994, і Jacques, J. et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: New York, 1981, кожний з яких включає у дану заявку за допомогою посилання у всій їх повноті.

Також зрозуміло, що функціональні групи, присутні у сполуках формули I, можуть містити захисні групи. Наприклад, амінокислотні замісники в бічному ланцюзі сполуки формули I можуть бути заміщені захисними групами, такими як бензилоксикарбонільна або трет-бутоксикарбонільна група. Захисні групи відомі per se як хімічні функціональні групи, які можуть бути селективно приєднані до функціональних груп і видалені з функціональних груп, таких як гідроксильні групи і карбоксильні групи. Ці групи присутні в хімічній сполуці, щоб зробити таку функціональну групу інертною до умов хімічної реакції, які впливають на сполуку. Кожну з множини різних захисних груп можна використовувати в даному винаході. Переважні групи для захисту лактамів включають силільні групи, такі як трет-бутилдиметилсилільна (TBDMS), диметоксибензгидрильна (DMB), ацильна, бензильна (Bn) і метоксибензильна групи. Переважні групи для захисту гідроксигруп включають TBS, ацил, бензил, бензилоксикарбоніл (CBZ), трет-бутилоксикарбоніл (Boc) і метоксиметил. Багато інших стандартних захисних груп, використовуваних фахівцями в даній галузі, можна знайти в Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Для терапевтичних цілей, сполуки за даним винаходом можна вводити будь-якими способами, які забезпечують контактування активної речовини з ділянкою дії такої речовини в організмі суб'єкта. Сполуки можна вводити будь-якими доступними традиційними способами для вико-

ристання з фармацевтичними речовинами, або у вигляді окремих терапевтичних засобів, або в сполученні з іншими терапевтичними засобами, такими як, наприклад, аналгетики. Сполуки, використовувані в способах за даним винаходом, включаючи, наприклад, сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II, можна вводити будь-якими способами, які забезпечують контактування активних речовин з ділянкою(ділянками) дії таких речовин в організмі пацієнта. Сполуки за даним винаходом, переважно, вводять у терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювань і розладів, описаних у даній заявці, суб'єкту, який цього потребує.

Терапевтично ефективну кількість може легко визначити лікуючий лікар, що ставить діагноз, як фахівець у даній галузі, використовуючи традиційні методи. Ефективна доза варіює залежно від різних факторів, включаючи тип і ступінь розвитку захворювання або розладу, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність сполуки, яка вибрана, формування активної речовини з придатними ексципієнтами і шлях введення. Типово, сполуки вводять при низьких дозах, з поступовим їх збільшенням аж до досягнення бажаного ефекту.

Типові межі доз складають від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на день, при цьому переважна доза складає від близько 0,01 мг/кг до 10 мг/кг маси тіла на день. Переважна добова доза включає для дорослої людини близько 25, 50, 100 і 200 мг, і еквівалентну дозу для дитини. Сполуки можна вводити в одній або декількох уніфікованих дозованих формах. Уніфікована доза знаходиться в межах від близько 1 до близько 500 мг для введення від одного до чотирьох разів на день, переважно від близько 10 мг до близько 300 мг два рази на день. В альтернативному способі, що описує ефективну дозу, пероральна уніфікована доза являє собою таку, котра необхідна для досягнення рівня в сироватці крові від близько 0,05 до 20 мкг/мл в організмі суб'єкта і переважно від близько 1 до 20 мкг/мл.

Хоча сполуки за даним винаходом можна вводити у вигляді чистих хімічних речовин, переважним є надання активного інгредієнта у вигляді фармацевтичної композиції. Як правило, терапевтичні сполуки за даним винаходом можна вводити пацієнту окремо або в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. Відповідно, сполуки за даним винаходом, наприклад, сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II, переважно об'єднують з фармацевтичним носієм, вибраним залежно від вибраного шляху введення й згідно зі стандартною фармацевтичною практикою, як описано, наприклад, у Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA, 1980), розкриття якого включено в дану заявку за допомогою посилання у всій його повноті. Носій(носії) повинен бути прийнятним в тому розумінні, що він повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не здійснювати шкідливої дії для його реципієнта. Відносні кількості активного інгредієнта і носія можна визначити, наприклад, з урахуванням розчинності і хімічної природи сполук, вибра-

ного шляху введення й згідно зі стандартною фармацевтичною практикою.

Сполуки за даним винаходом можна формувати у фармацевтичну композицію шляхом змішування з одним або декількома фармацевтично прийнятними ексципієнтами. Ексципієнти вибирають з урахуванням вибраного шляху введення й згідно зі стандартною фармацевтичною практикою, як описано, наприклад, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Композиції можна формувати таким чином, щоб контролювати і/або сповільнювати вивільнення активної речовини(речовин), наприклад, у вигляді композицій зі швидким розчиненням, модифікованим вивільненням або уповільненим вивільненням. У таких композиціях контрольованого вивільнення або пролонгованого вивільнення можна використовувати, наприклад, біосумісні, біорозкладані лактидні полімери, лактидні/гліколідні співполімери, поліоксєтиленові-поліоксипропіленові співполімери або інші тверді або напівтверді полімерні матриці, відомі з рівня техніки.

Можуть бути одержані композиції для введення пероральним шляхом; парентеральним шляхом, включаючи внутрішньовенний, внутрішньом'язовий і підшкірний шляхи; місцевим або черезшкірним шляхом; шляхом введення через слизову, включаючи ректальний, вагінальний, сублінгвальний і букальний шляхи; офтальмологічним шляхом або шляхом інгаляції. Переважно, композиції одержують для перорального введення, зокрема, у формі таблеток, капсул або сиропів; для парентерального введення, зокрема, у формі рідких розчинів, суспензій або емульсій; для інтраназального введення, зокрема, у формі порошків, назальних крапель або аерозолів; або для місцевого введення, наприклад, у формі кремів, мазей, розчинів, суспензій, аерозолів, порошків і т. п.

Для перорального введення, таблетки, пігулки, порошки, капсули, драже і подібні препарати містять один або декілька з наступних інгредієнтів: розріджувачі або наповнювачі, такі як крохмаль або целюлоза; зв'язуючі, такі як мікрокристалічна целюлоза, желатини або полівінілпіролідони; розпушувачі, такі як крохмаль або похідні целюлози; мастильні речовини, такі як тальк або стеарат магнію; агенти ковзання, такі як колоїдний діоксид кремнію; підсолоджувачі, такі як сахароза або сахарин; або віддушки, такі як перцева м'ята або вишнева віддушка. Капсули можуть містити будь-який з перерахованих вище ексципієнтів і можуть додатково містити напівтвердий або рідкий носій, такий як поліетиленгліколь. Тверді пероральні лікарські форми можуть мати покриття з цукру, шелаку або ентєросолюбільних речовин. Рідкі препарати можуть бути у формі водного розчину або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів, еліксирів і т. д., або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для реструктурування водою або іншим придатним носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити традиційні добавки,

такі як поверхнево-активні речовини, суспендуючі речовини, емульгатори, розріджувачі, підсолоджувачі й віддушки, барвники і консерванти.

Композиції також можна вводити парентерально. Фармацевтичні форми, прийнятні для введення шляхом ін'єкції, включають, наприклад, стерильні водні розчини або суспензії. Водні носії включають суміші спиртів і води, забуферені середовища і т. п. Неводні розчинники включають спирти і гліколі, такі як етанол і поліетиленгліколь; олії, такі як рослинні олії; жирні кислоти й ефіри жирних кислот і т. п. Можуть бути додані інші компоненти, включаючи поверхнево-активні речовини; такі як гідроксипропілцелюлоза; агенти ізотонічності, такі як хлорид натрію; розчини для поповнення рідин і живильних речовин; розчини електролітів; речовини, що контролюють вивільнення активних сполук, такі як моностеарат алюмінію і різні співполімери; бактерицидні речовини, такі як хлорбутанол або фенол; буфери і подібні речовини. Парентеральні препарати можуть бути поміщені в ампулу, одноразові шприци або багатодозові флакони. Інші потенційно корисні системи парентеральної доставки для активних сполук включають частинки етиленвінілацетатного співполімеру, осмотичні насоси, імплантовні системи для інфузій і ліпосоми.

Інші можливі способи введення включають препарати для інгаляції, які включають такі засоби як сухий порошок, аерозоль або краплі. Вони можуть являти собою водні розчини, які містять, наприклад, поліоксєтилен-9-лауриловий ефір, глікохолат і деоксихолат або масляні розчини для введення у формі назальних крапель або у вигляді гелю для інтраназального застосування. Препарати для місцевого застосування надаються у формі мазі, крему або гелю. Типово ці форми включають носій, такий як вазелін, ланолін, стеариловий спирт, поліетиленгліколь або їх сполучення, а також або емульгатор, такий як лаурилсульфат натрію, або желеутворювальну речовину, таку як трагакант. Препарати, придатні для черезшкірного введення, можуть бути представлені у вигляді окремих пластирів, як у резервуарній, так і в мікрорезервуарній системі, адгезивної системи з контрольованою дифузією або матричної дисперсійної системи. Препарати для букального введення включають, наприклад коржі або пастилки і також можуть включати ароматизовану основу, таку як сахароза або аравійська камедь, і інші ексципієнти, такі як глікохолат. Препарати, придатні для ректального введення, переважно надають у вигляді уніфікованої дози у формі супозиторіїв, із твердим носієм, таким як масло какао, і можуть включати саліцилат.

Фармацевтичні набори, корисні, наприклад, для лікування болю, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки за даним винаходом і/або інших терапевтичних сполук, описаних у даній заявці, в одному або декількох стерильних контейнерах, також включені в обсяг даного винаходу. Стерилізацію контейнера можна здійснити з використанням традиційних методів стерилізації, добре відомих фахівцям у даній галузі. Стерильні контейнери для речовин можуть вклю-

чати окремі контейнери або один або декілька контейнерів з множиною відділень, як приклад можна вказати контейнер із двома відділеннями UNIVIAL™ (доступний від фірми Abbott Labs, Chicago, Illinois), як це бажано. Сполука за даним винаходом і/або інша терапевтична сполука, описана в даній заявці, можуть надаватися окремо або об'єднаними в єдину лікарську форму, як описано вище. Такі набори можуть також включати, якщо це бажано, один або декілька різних традиційних компонентів фармацевтичного набору, наприклад, таких як один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв, додаткові флакони для змішування компонентів і т. д., як повинно бути очевидно для фахівців у даній галузі. Інструкції, або у вигляді вкладишів, або у вигляді ярликів, які вказують якості компонентів, призначених для введення, що включають керівництво для введення і/або вказівки по змішуванню компонентів, також можуть бути включені в такий набір.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в способах зв'язування гістамінових рецепторів, більш переважно гістамінових рецепторів H<sub>3</sub>. Таке зв'язування можна здійснити шляхом контактування рецептора з ефективною кількістю сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II. Гістамінові рецептори можуть локалізуватися в центральній нервовій системі або можуть локалізуватися периферично до центральної нервової системи або на обох цих ділянках. Переважно, стадію контактування здійснюють у водному середовищі, переважно при фізіологічно релевантній іонній концентрації, pH і т. п.

В іншому аспекті, даний винахід спрямований на способи зв'язування гістамінових рецепторів, більш переважно гістамінових рецепторів H<sub>3</sub>, які включають стадію введення пацієнту, який потребує цього, ефективного кількості сполуки за даним винаходом, включаючи, наприклад, сполуку формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-яке їх сполучення.

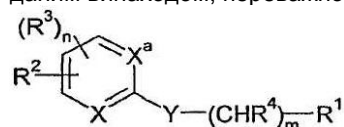
У деяких переважних аспектах, способи включають стадію введення зазначеному пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-якого їх сполучення.

У деяких переважних варіантах втілення, гістамінові рецептори являють собою гістамінові рецептори H<sub>3</sub>. У деяких більш переважних варіантах втілення, сполука зв'язується з гістаміновими рецепторами H<sub>3</sub> селективним чином порівняно з рецепторами H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> і/або H<sub>4</sub>. У деяких переважних варіантах втілення, гістамінові рецептори H<sub>3</sub> локалізовані в центральній нервовій системі. У деяких інших переважних варіантах втілення, сполука формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-яке їх сполучення демонструють активність відносно гістамінових рецепторів. У деяких переважних варіантах втілення, таке зв'язування здійснює агоністичну дію на активність канабіноїдних рецепторів. В інших переважних варіантах втілення, таке зв'язування здійснює антагоністичну дію на активність канабіноїдних рецепторів, більш переважно як нейтральний антагоніст. В інших переважних варіантах втілення, таке зв'я-

зування здійснює дію зворотного агоніста на активність канабіноїдних рецепторів.

В інших переважних варіантах втілення, сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-яке їх сполучення демонструють активність відносно гістамінових рецепторів *in vivo*. В альтернативних переважних варіантах втілення, сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-яке їх сполучення демонструють активність відносно гістамінових рецепторів *in vitro*.

У деяких інших переважних аспектах даного винаходу, забезпечуються способи лікування захворювання, розладу або стану, на яке можна впливати, модулювати або контролювати його через зв'язування гістаміну, переважно гістамінових рецепторів H<sub>3</sub>. Більш переважно, такі захворювання, розлади і/або стани вибрані з групи, яка включає нарколепсію або порушення циклу сну/неспанья, порушення харчування, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади пізнавальної здатності, збудження, розлади пам'яті і настрою, зміну настрою й уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), хворобу Альцгеймера/деменцію, шизофренію, біль, стрес, мігрень, хворобу руху, депресію, психіатричні розлади, епілепсію, шлунково-кишкові розлади, респіраторні розлади, запалення й інфаркт міокарда. Способи, представлені в даній заявці, включають введення суб'єкту, який потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки за даним винаходом, переважно сполуки формули:



більш переважно сполуки формули I, I\*, I\*\*, I(a-i) і/або II або будь-якого їх сполучення.

У деяких переважних варіантах втілення, розлад являє собою нарколепсію або порушення циклу сну/неспанья. Альтернативно, розлад, який має бути підданий лікуванню, являє собою розлад дефіциту уваги/гіперактивності.

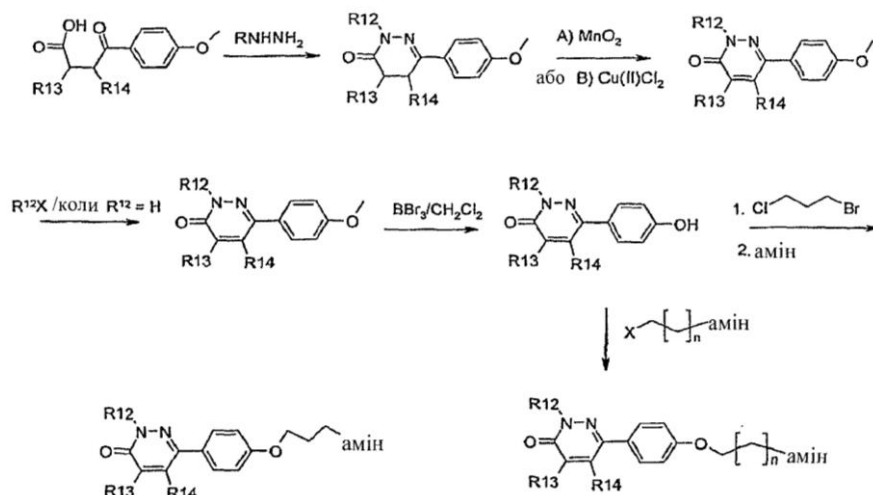
Як повинно бути зрозуміло фахівцям у даній галузі, різні модифікації і варіанти даного винаходу є можливими у світлі представлених вище вказівок. Тому повинно бути зрозуміло, що в рамках прикладеної формули винаходу даний винахід може бути здійснений на практиці іншим способом, відмінним від конкретно описаного в даній заявці, і обсяг даного винаходу включає всі такі варіанти.

#### Синтез

Сполуки за даним винаходом можна одержати різними способами, добре відомими фахівцям у даній галузі, включаючи, але не обмежуючи цим, способи, описані нижче, або шляхом модифікації цих способів із застосуванням стандартних технічних прийомів, відомих фахівцям в галузі органічного синтезу. Передбачається, що всі способи, розкриті в зв'язку з даним винаходом, можна здійснити в будь-якому масштабі, включаючи міліграмовий, грамівий, мультиграмовий, кілограмовий, мультикілограмовий або комерційний промисловий масштаб.

Загальні шляхи одержання прикладів, представлених у даній заявці, представлені на Схемах 1 і 2. Реагенти і вихідні речовини є комерційно доступними або фахівці в даній галузі можуть їх легко синтезувати з використанням добре відомих способів. Усі замісники в схемах синтезу, якщо не зазначене інше, мають значення, визначені вище.

Конденсація 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти або ефіру, або їх похідного з гідразином або N-заміщеним гідразиним похідним у розчиннику, такому як етанол або 2-пропанол, забезпечувала шлях до 4,5-дигідропіридазинонових проміжних сполук. Кетокислотні проміжні сполуки з заміщенням у 4- і 5-положенні (Приклади з  $R^{13/13a}$  і  $R^{14/14a}$ ) можуть бути легко одержані (Heterocycles, 2002, 57, 39; Indian J. Chem, 1977, 16B, 631; Chem Pharm Bull, 1980, 42, 1850; J. Med. Chem. 2003, 46, 2008). Піридазинони з  $R^{13/13a}$  і  $R^{14/14a}$ , конденсовані з гетероарилом або циклоалкілом, легко одержували з відповідних ангідридів. NH ( $N_2$ ) піридази-



На Схемі 1, приклади сполук, що розкриваються, можуть бути одержані шляхом конденсації проміжної кетокислоти, наприклад, 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти (або її ефірного похідного), з гідразиним або N-заміщеним гідразиним похідним у розчиннику, такому як етанол або 2-пропанол, з одержанням дигідропіридазинової проміжної сполуки. Кетокислотні проміжні сполуки, що не є комерційно доступними, можуть бути легко одержані й описані за допомогою способів, відомих з літератури. Кетокислотні проміжні сполуки з  $R^{13}$  або  $R^{14}$  групами в 4- або 5-положеннях або конденсованими арильними або гетероарильними групами описані в літературі (Heterocycles, 2002, 57, 39; Indian J. Chem, 1977, 16B 631; Chem Pharm Bull, 1980, 42, 1850; J. Med. Chem. 2003, 46, 2008). Положення  $N_2$  може бути заміщене алкільною або заміщеною алкільною групами з використанням

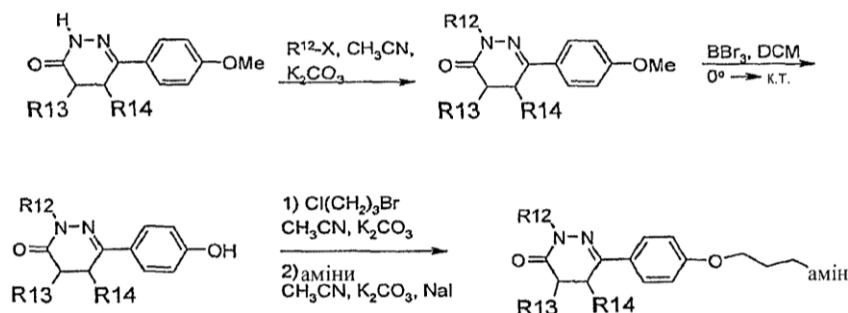
нони піддавали алкілуванню алкільними або заміщеними алкільними групами з використанням  $R^{12}$ -галогеніду, основи, наприклад,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  або NaH, в інертному розчиннику, такому як ДМФА або  $CH_3CN$ .

У випадках, коли  $R^{13}$  або  $R^{14}$  заміщений 4,5-дигідропіридазинон утворював суміш ізомерів, ізомери розділяли стандартними способами, відомими з рівня техніки. Проміжні сполуки, де  $R^{12}$  являє собою H, можуть бути перетворені в аналогі, де  $R^{12}$  являє собою арил або гетероарил, за допомогою стандартних реакцій сполучення з використанням паладію або міді, використовуючи придатний арил- або гетероарилгалогенід. 4,5-Дигідропіридазинон може бути окислений до ароматичного піридазину з використанням  $MnO_2$ ,  $CuCl_2$ , DDQ, оксиду селену, DMSO/основи або 3-нітробензолсульфонату натрію в присутності гідроксиду натрію.

Схема 1. Загальний синтез  $N_2$  H і заміщених прикладів

основи, наприклад,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$  або NaH, в інертному розчиннику, такому як ДМФА або  $CH_3CN$ . У випадках, коли  $R^{13}$  або  $R^{14}$  заміщений дигідропіридазинон утворює ізомери, індивідуальні ізомери можна розділити з використанням традиційних способів, відомих з рівня техніки.  $R^{13}$  арильні або гетероарильні групи можна ввести за допомогою стандартних реакцій сполучення з використанням паладію або міді, використовуючи придатний арил- або гетероарилгалогенід. Альтернативно, 4,5-положення може бути окислене до піридазинової проміжної сполуки з використанням, наприклад,  $MnO_2$ ,  $CuCl_2$ , DDQ або оксиду селену як окислювача. Азот може бути заміщений H або додатково заміщений з використанням способів, описаних раніше.

Схема 2. Загальний синтез 4,5-дигідро прикладів



Як показано на Схемах 1 і 2, проміжне метокси-піридину або дигідропіридину піддають деметилуванню з використанням  $\text{BBr}_3$  у дихлорметані з одержанням фенолу. Алкілювання фенолу бромхлорпропановою або дибромалкановою проміжною сполукою в придатному розчиннику, такому як ДМФА, ацетон, бутанон або  $\text{CH}_3\text{CN}$ , з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$  приводить до утворення галогенвмісної проміжної сполуки. Алкілювання галогенідної проміжної сполуки аміном дає цільові приклади дигідропіридазинів за даним винаходом. Можна використовувати інші придатні групи, що видаляються, такі як мезилати, як попередники амінів. Реакції Міцунобу з циклічними аміноєфірами, такими як 4-гідроксипіперидин, 3-гідроксипіролідін, або заміщеними аміноспиртами забезпечують одержання відповідних прикладів. Алкільні зв'язані місточковим зв'язком аналоги або лінкерну групу з гете-

роатомами можна легко одержати, наприклад, з метоксиінданонів, тетралонів, бензоциклогептанонів, дигідро-2Н-бензо[б]оксепінонів, дигідро-2Н-бензо[б]тієпінонів, хроманонів або тіохроманонів.

Як показано на Схемах 3 і 4, піридазинон або 4,5-дигідропіридазинон деметилували з використанням  $\text{BBr}_3$  у дихлорметані з одержанням фенольних проміжних сполук III і IIIa. Алкілювання фенольних проміжних сполук 3-бром-1-хлорпропаном або проміжною дибромсполукою у придатному розчиннику, такому як ДМФА, ацетон, бутанон або  $\text{CH}_3\text{CN}$ , з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$  давало відповідну алкіловану проміжну сполуку. Заміщення галогеніду аміном давало цільові приклади дигідропіридазинонів загальних структур V і Va.

Схема 3. Загальний синтез  $\text{R}^{12}$  Н і заміщених прикладів

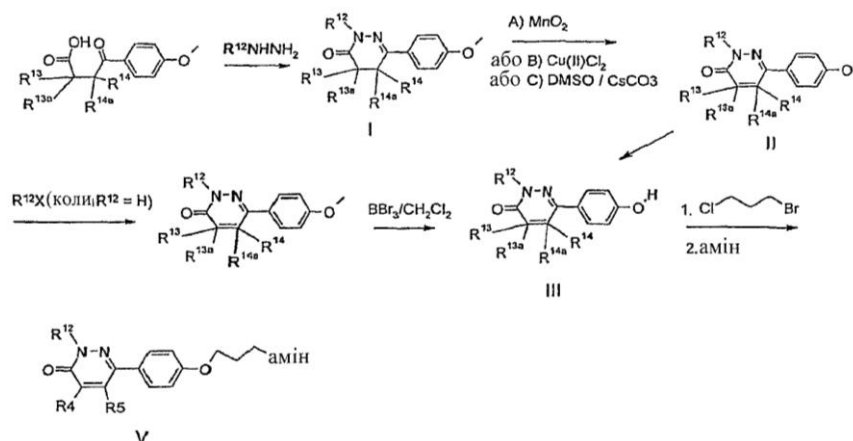
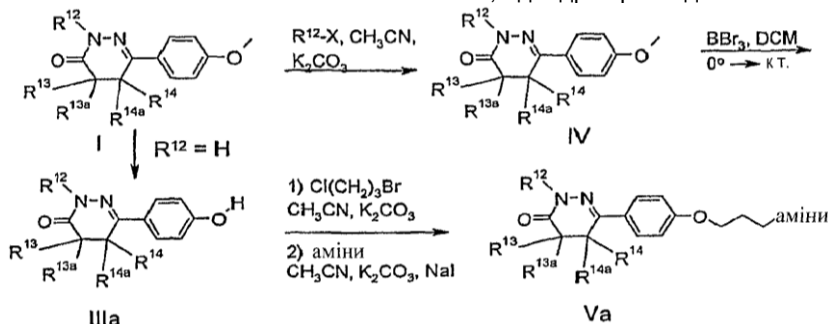


Схема 4. Загальний синтез 4,5-дигідро прикладів



Як показано на Схемі 5, фенольну проміжну сполуку піддавали сполученню в умовах реакції Міцунобу з гідроксипіперидинами, піролідинами або азепінами з одержанням піперидинових або

циклічних амінових похідних загальної структури VI. З використанням умов реакції, описаних раніше, були одержані приклади загальної структури VII.

Схема 5. Загальний синтез 4,5-дигідро прикладів

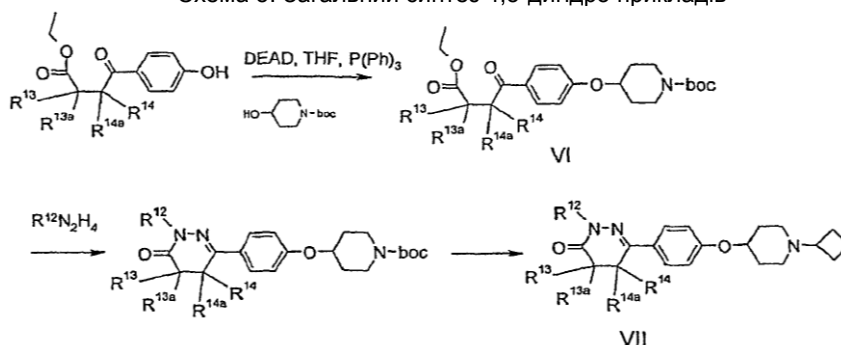
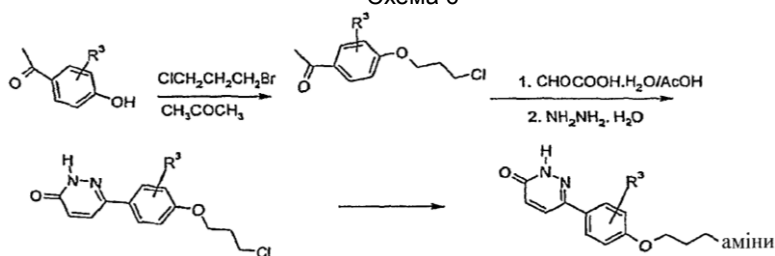


Схема 6 розкриває альдольну конденсацію, яка являє собою шлях до прикладів, де  $R^{12}$  являє собою Н. 4-Гідроксіацетофенон або його похідне піддавали конденсації з кетокислотою, напри-

клад, гліколевою кислотою в оцтовій кислоті, і здійснювали циклізацію з використанням гідразину з одержанням ароматичного піридазину (J. Med. Chem., 1989, 32, 528).

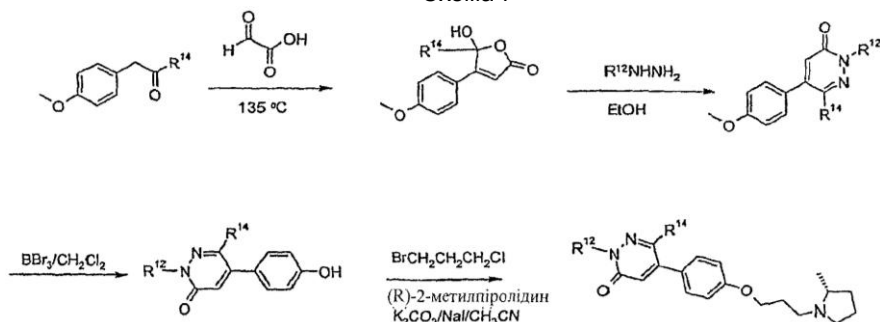
Схема 6



Приклади 5-арилпіридазинонів синтезували, як показано на Схемах 7 і 8. Конденсація 4-метоксифенілацетону ( $R^{14} = \text{Me}$ ) з гліоксиловою кислотою (Схема 7), з наступною циклізацією з

використанням гідразингідрату або N-заміщених гідразинових похідних забезпечували одержання 5-(4-метоксифеніл)-6-метил-2Н-піридазин-3-ону і N- $R^{12}$  прикладів (Farmaco, 1996, 51, 693-688).

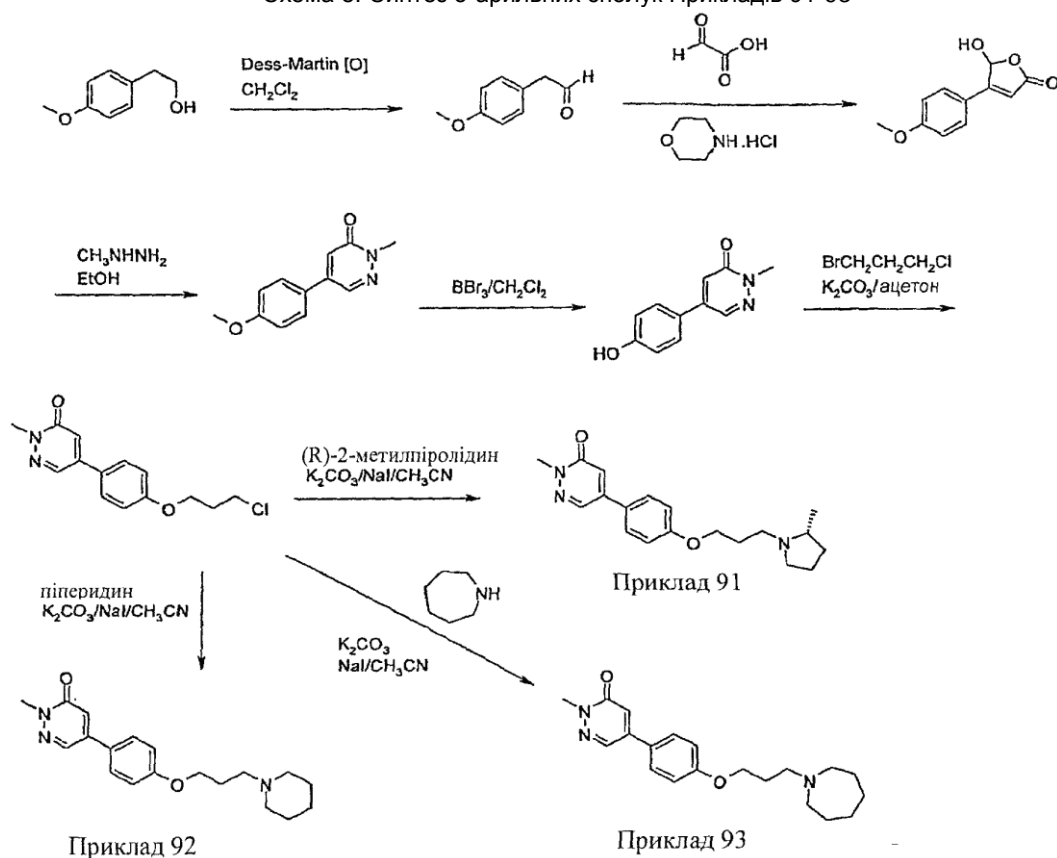
Схема 7



5-Арильні приклади, де  $R^{14}$  являє собою Н, були одержані, як показано на Схемі 8, виходячи з 4-метоксифенілацетальдегіду, з використанням умов, показаних на Схемі 7.



Схема 8. Синтез 5-арильних сполук Прикладів 91-93



Приклади азасполук ( $X = N$ ), де  $R^{13}$  і  $R^{13a}$ , кожний, являють собою метил, були одержані, як показано на Схемі 9, шляхом алкілювання 1-(6-хлорпіридин-3-іл)етанону за допомогою 4-гідрокси-N-Вос-піперидину і основи, такої як  $NaH$ , трет-бутоксид калію або  $KHMDS$ , у  $DMSO$ , ДМФА або ТГФ. Друга стадія алкілювання з використан-

ням біс(триметилсиліл)аміду калію в толуолі і, наприклад, етилового ефіру 2-бром-2-метилпропіонової кислоти давало кетоефірні проміжні сполуки VIII. Приклад 148 одержували, як показано на Схемі 9, з використанням умов, описаних раніше.

Схема 9

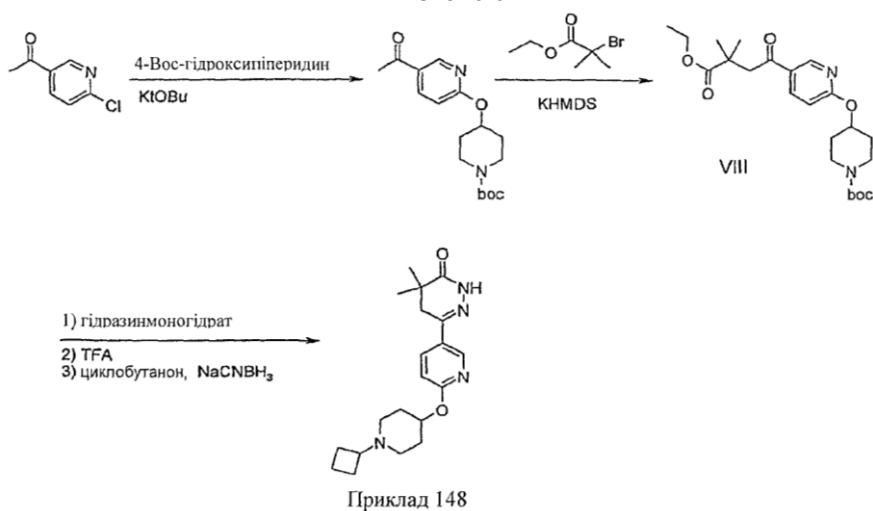


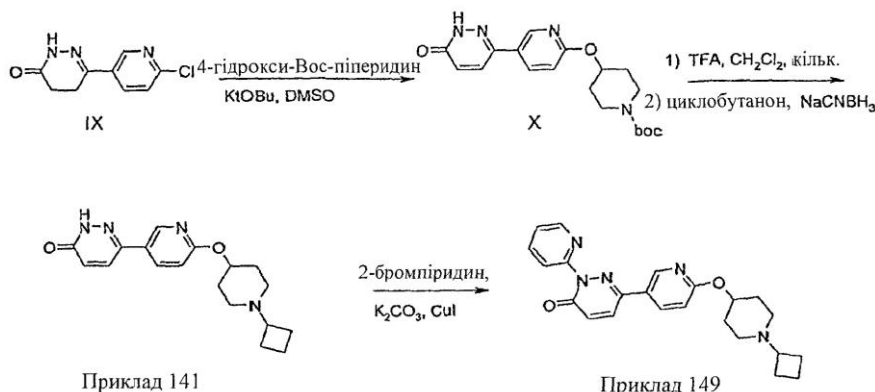
Схема 10 показує шлях до аза( $X=N$ ) прикладів, де  $R^{12}$  являє собою гетероарил (наприклад, Приклад 149 (6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-

ілокси)-піридин-3-іл]-2-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он). Проміжний 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он IX, одержаний з етил-

4-(4-хлор-3-піридил)-4-оксобутирату і гідазину в етанолі, піддавали алкілюванню за допомогою 4-гідрокси-Вос-піперидину і основи (KHMDS, DMSO) до проміжної сполуки X і перетворювали в Приклад 141 з використанням способів, описа-

них раніше. Обробка Прикладу 141 2-бромпіридином у присутності йодиду міді(I) дає Приклад 149. З використанням арилгалогенідів або гетероарилгалогенідів одержували приклади, де R<sup>12</sup> являє собою арил або гетероарил.

Схема 10



Приклади з містечковим зв'язком (Схема 11) були одержані з використанням метокситетралонів і гліколевої кислоти в альдольному синтезі. Утворення фенолу й алкілювання, як описано раніше, приводили до одержання N-заміщених прикладів. Альтернативно, використання β-тетралонів забезпечувало шлях до піридазинових регіоізомерів.

Схема 11

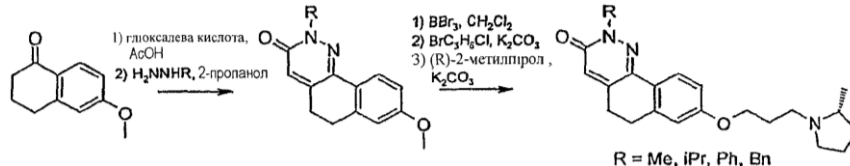
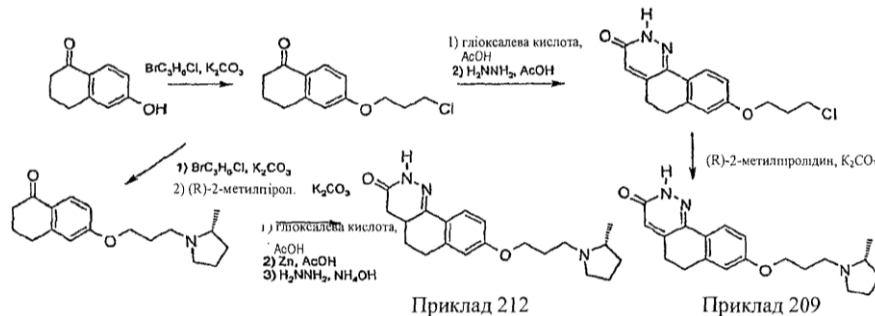


Схема 12 показує зв'язані містечковим зв'язком аналоги, де R<sup>12</sup> являє собою H, одержані шляхом зміни порядку проходження реакцій. Додавання Zn пилу в процедурі утворення альдолів/замикання кільця забезпечувало синтез дигідропіридазину в одному резервуарі.

Схема 12



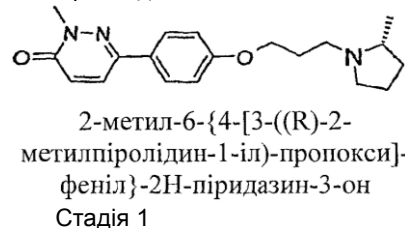
Даний винахід далі буде проілюстрований з посиланням на представлені нижче конкретні необмежуючі приклади. Фахівцям в галузі органічного синтезу можуть бути знайомі також і інші шляхи синтезу для одержання сполук за даним винаходом. Реагенти і проміжні сполуки, використовувані в даному винаході, є комерційно доступними або їх можна одержати згідно зі стандартними, відомими з літератури процедурами.

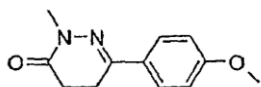
#### ПРИКЛАДИ

Інші відмітні ознаки даного винаходу будуть очевидні з представленого далі опису ілюстративних варіантів втілення, представлених як приклади нижче. Сполуки, представлені в даній заявці, мають активність на цільових ділянках, описаних у даній заявці, при концентраціях у ме-

жах від 0,1 нМ до 10 мкМ. Ці приклади представлені для ілюстрації даного винаходу і не призначені для його обмеження.

#### Приклад 1

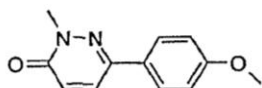




6-(4-метоксифеніл)-2-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 500-мл круглодонній колбі 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомасляну кислоту (27 г, 132 ммоль) і метилгідазин (7,3 г, 8,5 мл, 159 ммоль) у 2-пропанолі (150 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Розчинник концентрували до близько 50 мл, додавали простий ефір (~50 мл) і продукт збирали фільтруванням, промивали їх простим ефіром і сушили при зниженому тиску. Вихід 27 г (94%, чистота >95%), т. пл. 133-135°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,57 (м, 2H), 2,9 (м, 2H), 3,4 (с, 3H), 3,8 (с, 3H), 6,9 (д, 2H), 7,6 (д, 2H); MS  $m/z$  = 218 (M + H).

Стадія 2

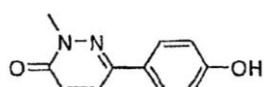


6-(4-метоксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он

Спосіб А: У 1-л круглодонній колбі 6-(4-метоксифеніл)-2-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он (27 г, 124 ммоль) і  $\text{MnO}_2$  (30 г, 345 ммоль) у ксилолі (250 мл) перемішували при сильному нагріванні зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через шар целіту. Ксилол концентрували й одержану жовту тверду речовину розтирали в порошок з простим ефіром/гексаном (1:2) і збирали з одержанням 20 г (75%, ВЕРХ чистота 98%) продукту. Шар целіту/ $\text{MnO}_2$  промивали за допомогою  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 9:1 ( $2 \times \sim 100$  мл), фільтрували і концентрували. Залишок розтирали в порошок із простим ефіром/гексаном (1:2) і збирали з одержанням другої партії (4 г, 15%, чистота 96%) загальний вихід 24 г (90%); т. пл. 109-110°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,75 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,0-7,05 (д, 2H, д, 1H), 7,82 (д, 2H), 8,01 (д, 1H); MS  $m/z$  = 216 (M + H).

Спосіб В: Суміш 6-(4-метоксифеніл)-2-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (3,27 г, 15 ммоль) і  $\text{Cu(II)Cl}_2$  (3,96 г, 2 екв., безводний, Acros) у 45 мл безводного ацетонітрилу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Аналіз ВЕРХ показав завершення реакції (час утримання (продукт) = 7,66 хвилин, час утримання (SM) = 7,88 хвилин). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в льодяну воду (~100 мл) і ацетонітрил видаляли при зниженому тиску. Одержану не зовсім білу тверду речовину відфільтровували, промивали водою і потім кристалізували з EtOH:Et<sub>2</sub>O з одержанням продукту (2,47 г, 76%).

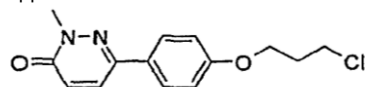
Стадія 3



6-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он

До 6-(4-метоксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону (10 г, 46,3 ммоль) у 15 мл DCM, охолодженому на бані лід-вода до ~5°C, додавали 93 мл  $\text{BBr}_3$  (2М розчин у DCM) протягом 5 хвилин. Льодяну баню видаляли і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані і повільно додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). По завершенні додавання DCM видаляли при зниженому тиску, додавали надлишкову кількість води і продукт збирали, промивали їх за допомогою MeOH (-20 мл) і сушили з одержанням 9,2 г продукту (98%); т. пл. 242-245°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,8 (с, 3H), 6,85 (д, 2H), 7,0 (д, 1H), 7,7 (д, 2H), 7,95 (д, 1H), 9,8 (с, 1H); MS  $m/z$  = 203 (M + H).

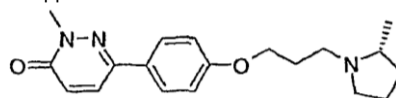
Стадія 4



6-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он

Фенол зі Стадії 3 (500 мг, 2,3 ммоль), 3-бром-1-хлорпропан (720 мг, 4,6 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (950 мг) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (25 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Одержане масло розчиняли в Et<sub>2</sub>O і промивали водою, розчином NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували. Продукт розтирали в порошок з Et<sub>2</sub>O-гексаном з одержанням 580 мг продукту (91%); т. пл. 186-187°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2,2 (т, 2H), 3,7 (с, 3H), 3,8 (т, 2H), 4,15 (т, 2H), 7,0-7,1 (м, 3H), 7,8 (д, 2H), 8,0 (д, 1H); MS  $m/z$  = 279 (M + H).

Стадія 5

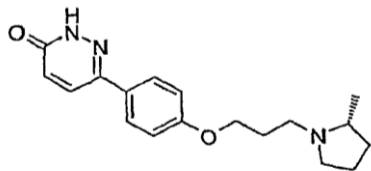


2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

6-[4-(3-Хлорпропокси)феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он (1,5 г, 5,4 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,2 г, 16,2 ммоль), NaI (805 мг, 5,4 ммоль) R-метилпіролідін HCl (1,3 г, 10,8 ммоль) у  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 мл) нагрівали в атмосфері  $\text{N}_2$  при 90°C протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали 2н розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 $\times$ ), розчином NaCl (1 $\times$ ), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували. Продукт очищали за допомогою ІSCO хроматографії (колонка з 80 г силікагелю, 95:5 DCM:MeOH). Фракції об'єднували і концентрували з одержанням 850 мг (48%) вільної основи. Сіль HCl одержували шляхом додавання розчину 1н HCl-простий ефір до розчину основи в простому ефірі. Продукт збирали і перекристалізовували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

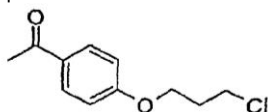
простого ефіру; т. пл. 183-185°C.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  1,38 (д, 3H), 1,62 (м, 1H), 1,92-1,31 (м, 3H), 3,4 (м, 3H), 3,7 (м, 1H), 3,7 (с, 3H), 4,15 (м, 2H), 7,0-7,17 (м, 3H), 7,8 (д, 2H), 8,0 (д, 1H), 10,1 (с, 1H); MS  $m/z$  = 328 (M + H).

Приклад 11



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

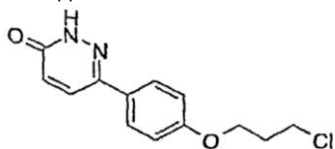
Стадія 1



1-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-етанон

Суміш 1-(4-гідроксифеніл)етанону (20,4 г, 150 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (62,1 г, 3,0 екв.) і 3-бром-1-хлорпропану (29,6 мл, 2,0 екв.) у  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (200 мл) нагрівали до 65°C протягом ночі. Суміш фільтрували, промивали ацетоном і концентрували досуха. Неочищений продукт розчиняли в 150 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , розчином  $\text{NaCl}$  і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . В результаті концентрування у вакуумі одержували продукт (31,5 г, вихід 99%); MS  $m/z$  = 213 (M + H).

Стадія 2

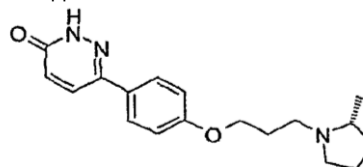


6-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он

Суміш продукту зі Стадії 1 (4,6 г, 1,0 екв.) і моногідрат гліоксалевої кислоти (4,6 г, 1,0 екв.) перемішували в 15 мл оцтової кислоти при 100°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали і до залишку додавали 25 мл води і охолоджували до

0°C, додаючи при цьому концентрований водний розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH 8. До одержаної суміші додавали гідрозингідрат (4,76 мл, 2 екв.) і нагрівали до 100°C протягом 1 години. Одержану тверду речовину фільтрували, промивали водою. Неочищену речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  і очищали колонковою хроматографією з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 10%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; т. пл. 191-3°C; MS  $m/z$  = 265 (M + H).

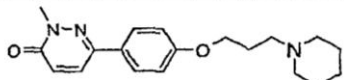
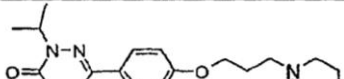
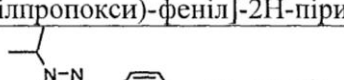
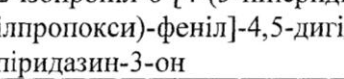
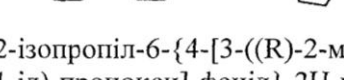
Стадія 3

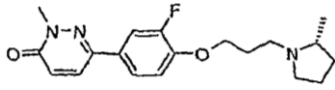
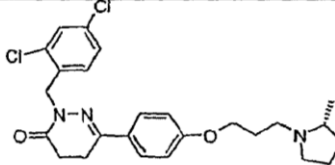
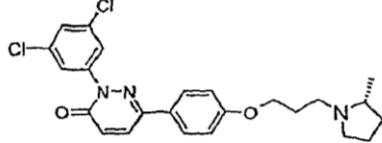
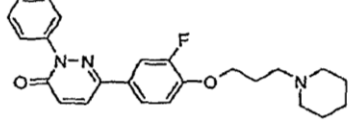
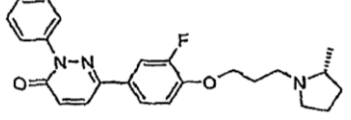
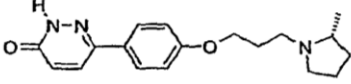
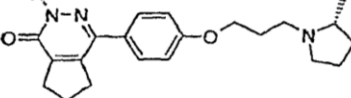


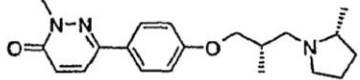
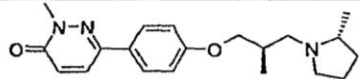
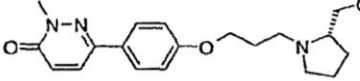
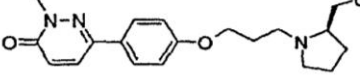
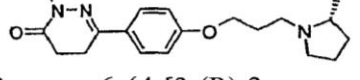
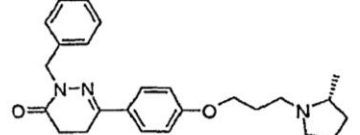
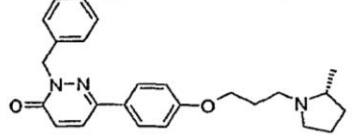
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

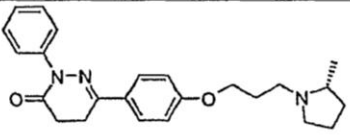
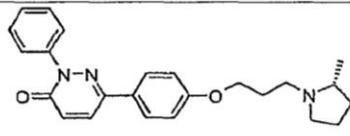
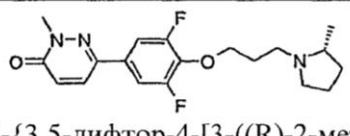
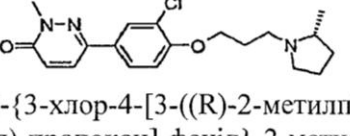
Суміш продукту зі Стадії 2 (5,5 г, 21 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,5 екв., 10,1 г), 100 мг  $\text{NaI}$  і гідрохлорид R-2-метилпіролідину (2 екв., 5,1 г) у 250 мл ацетонітрилу нагрівали до 80°C протягом 2 днів. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл) і концентрували. Залишок розчиняли в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали за допомогою ІССО ступінчастої хроматографії з використанням 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 5%  $\text{MeOH}$ :95%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :0,5 мл 2-амінопропану і потім до 10%  $\text{MeOH}$ :90%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :0,5 мл 2-амінопропану, з одержанням продукту. Продукт розчиняли в 15 мл  $\text{MeOH}$  і потім додавали 30 мл 0,5н розчину  $\text{HCl}$  у  $\text{EtOH}$ . Випарювання розчинника і кристалізація з  $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$  давали Приклад 11 у вигляді  $\text{HCl}$ -солі (2,65 г, 41%); т. пл. 240-2°C; MS  $m/z$  = 314 (M + H).

Наступні приклади одержували у вигляді  $\text{HCl}$ -солей, якщо не зазначене інше, з використанням способів Прикладу 1 і Прикладу 11. 4,5-Дигідро приклади одержували з використанням способу, описаного для Стадії 3, з використанням продукту зі Стадії 1.

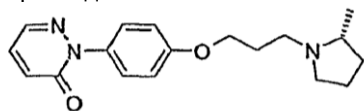
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
2	 <p>2-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	200-201	328 (M + H)
3	 <p>2-ізопропіл-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	118-122	356 (M + H)
4	 <p>2-ізопропіл-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	76-77	358 (M + H)
5	 <p>2-ізопропіл-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	60-64 (тарtrat)	356 (M + H)
6	 <p>2-етил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	58-62 (тарtrat)	342 (M + H)

7	 <p>6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он</p>	140-142	346(M + H)
8	 <p>2-(2,4-дихлорбензил)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	140-146	375 (M + H)
9	 <p>2-(3,5-дихлорфеніл)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	214-222	450 (M + H)
10	 <p>6-[3-фтор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2-феніл-2Н-піридазин-3-он</p>	230-232	408 (M + H)
81	 <p>6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-феніл-2Н-піридазин-3-он</p>	190-191	408 (M + H)
11	 <p>6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	240-2	314 (M + H)
12	 <p>4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]-піридазин-1-он</p>	147	354 (M + H)

13	 <p>2-метил-6-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	188-190	342 (M + H)
82	 <p>2-метил-6-{4-[(R)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	76-78	342 (M + H)
14	 <p>6-{4-[3-(S)-2-гідроксиметилпіролідин-1-іл]-пропокси}-феніл}-2-метил-2H-піридазин-3-он</p>	1169	344 (M + H)
15	 <p>6-{4-[3-(R)-2-гідроксиметилпіролідин-1-іл]-пропокси}-феніл}-2-метил-2H-піридазин-3-он</p>	166-7	344 (M + H)
16	 <p>2-метил-6-{4-[3-(R)-2-метилпіролідин-1-іл]-пропокси}-феніл}-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	145-147	330 (M + H)
17	 <p>2-бензил-6-{4-[3-(R)-2-метилпіролідин-1-іл]-пропокси}-феніл}-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	56-58	406 (M + H)
18	 <p>2-бензил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	228-130	404 (M + H)

19	 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-феніл-2Н-піридазин-3-он	213-215	392 (M + H)
20	 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-феніл-2Н-піридазин-3-он	82-86	390 (M + H)
84	 6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он	175-178 основа	364 (M + H)
85	 6-{3-хлор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2Н-піридазин-3-он	178 розкл.	362 (M + H)

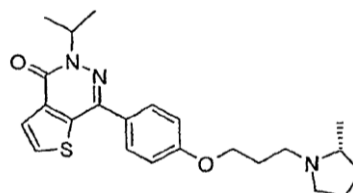
## Приклад 21



2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

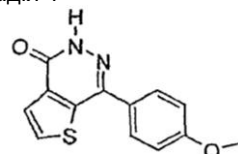
Суміш R-1-[3-(4-бромфенокси)-пропіл]-2-метилпіролідину (560 мг, 1,87 ммоль), 2Н-піридазин-3-ону (180 мг, 1,87 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (775 мг, 5,61 ммоль), порошку міді (120 мг, 1,87 ммоль) у піридині (75 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли на флуоросилі для елювання й очищення за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (95:5:1/DCM, МЕОН, ізопропіламін). Фракції, що містять чистий продукт, збирали і концентрували. Тверду речовину перекристалізовували з Et<sub>2</sub>O-гексану з одержанням 210 мг Прикладу 21 у вигляді білої твердої речовини; т. пл. 106-107°C. HCl-сіль одержували шляхом розчинення основи в МЕОН і додавання 1н Et<sub>2</sub>O-HCl; т. пл. 175-177°C (МЕОН-Et<sub>2</sub>O); MS m/z = 314 (M + H).

## Приклад 22



5-ізопропіл-7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

## Стадія 1



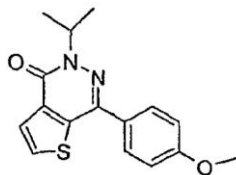
7-(4-метоксифеніл)-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

Розчин 3-тіофенкарбонової кислоти (10 г, 78 ммоль) у 250 мл ТГФ при 0°C в атмосфері N<sub>2</sub> додавали 2,0М LDA (2,2 екв., 86 мл) по краплях. Через 10 хвилин при 0°C додавали п-анісальдегід (10,6 мл, 1,12 екв.) і суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш перемішували протягом -14 годин, після чого додавали 100 мл льодяної води і розчинник випарювали. Водний розчин промивали за допомогою EtOAc (2×40 мл) і потім додавали KMnO<sub>4</sub> (2 екв., 12,4 г) по краплях при 0°C. Льодяну баню



видаляли і реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 3 годин. Тверду речовину збирали і промивали гарячою водою. Водний шар підкисляли до pH ~3, екстрагували за допомогою EtOAc (3×50 мл). Об'єднаний розчин EtOAc сушили й упарювали. Неочищену тверду речовину розчиняли в 50 мл EtOH і додавали по краплях  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1,5 екв., 1,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 3 годин і одержану тверду речовину збирали і промивали за допомогою EtOH з одержанням 3,6 г продукту (36%); MS  $m/z$  = 259 (M + H).

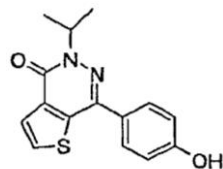
## Стадія 2



## 5-ізопропіл-7-(4-метоксифеніл)-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

До розчину продукту зі Стадії 1 у 10 мл ДМФА додавали  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 екв., 1,95 г) і 2-йодпропан (1,2 екв., 360 мкл). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 2 годин і потім фільтрували через целіт, промивали за допомогою  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (95:5). Фільтрат концентрували й очищали флеш-хроматографією на силікагелі ( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97:3) з одержанням 585 мг (65%) продукту; т. пл. 124-6°C; MS  $m/z$  = 301 (M + H).

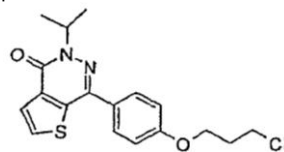
## Стадія 3



## 7-(4-гідроксифеніл)-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

Розчин продукту зі Стадії 2 (1,0 г, 3,3 ммоль) у 25 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охолоджували до 0°C і додавали по краплях  $\text{BBr}_3$  (1М у DCM, 16,7 мл). Льодяну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім виливали в 50 мл охолодженого льодом насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при перемішуванні. Одержану тверду речовину збирали, промивали водою (3×15 мл) і  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×15 мл) з одержанням продукту Стадії 3 (868 мг, 92%); т. пл. 256-257°C; MS  $m/z$  = 287 (M + H).

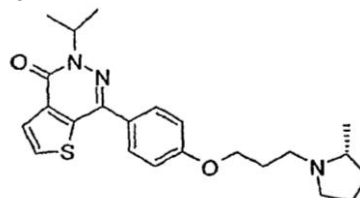
## Стадія 4



## 7-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

Розчин продукту Стадії 3 (858 мг, 3 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,24 г, 3,0 екв.) і 3-бром-1-хлорпропану (0,3 мл, 1,05 екв.) в ацетоні:ДМФА (25 мл:3 мл) нагрівали до 80°C протягом ночі. Суміш потім фільтрували, промивали ацетоном і концентрували досуха з одержанням продукту Стадії 4 (1,17 мг, 98% вихід); т. пл. 92-4°C; MS  $m/z$  = 363 (M + H).

## Стадія 5

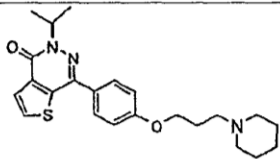
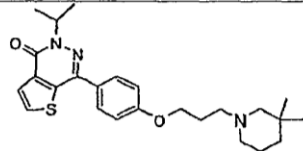
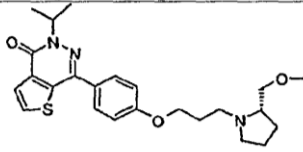
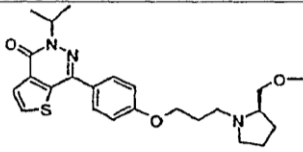
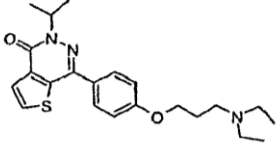
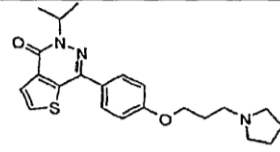


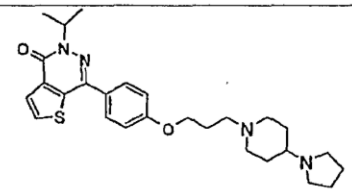
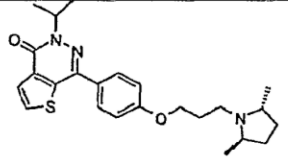
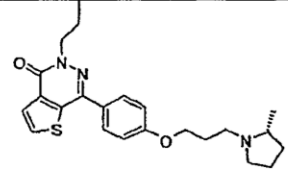
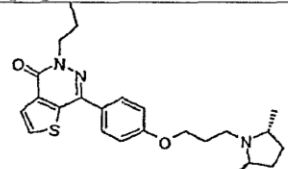
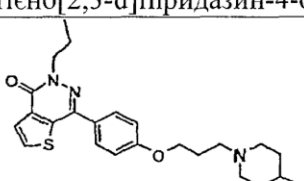
## 5-ізопропіл-7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он

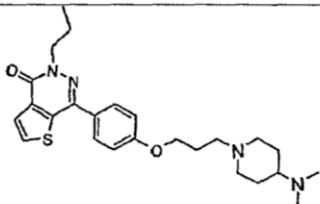
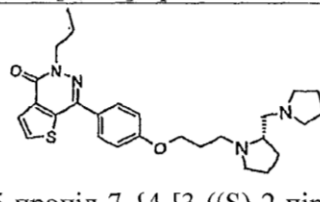
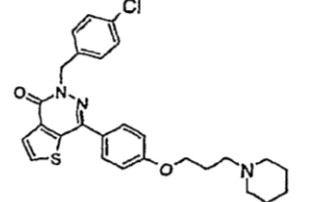
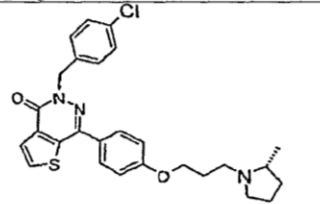
Суміш продукту Стадії 4 (109 мг, 0,3 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,5 екв., 145 мг), 50 мг  $\text{NaI}$  і гідрохлориду R-2-метилпіролідину (1,2 екв., 44 мг) у 10 мл ацетонітрилу нагрівали до 80°C протягом 2 днів. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×20 мл) і концентрували. Залишок розчиняли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали препаративною ТШХ або ступінчастою хроматографією на силікагелі ISCO ( $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :2-амінопропан; 5:95:0,5) з одержанням продукту. Продукт розчиняли в 5 мл  $\text{MeOH}$  і додавали 0,5 мл 1н розчину  $\text{HCl}$  у  $\text{EtOH}$ . Випарювання розчинника і кристалізація з  $\text{MeOH}:\text{Et}_2\text{O}$  давали  $\text{HCl}$ -сіль Прикладу 22 (5-ізопропіл-7-(4-(3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси)феніл)-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он) (52 мг, 42%); т. пл. 123-4°C; MS  $m/z$  = 412 (M + H).

Наступні приклади були одержані у вигляді солей  $\text{HCl}$  з використанням способів Прикладу 22.

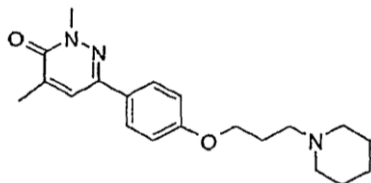
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS $m/z$
23	<p>7-{4-[3-(2,5-диметилпіролідин-1-іл)-пропокси]феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	158-159	426 (M + H)

24	 <p>5-ізопропіл-7-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	195-196	412 (M + H)
25	 <p>7-{4-[3-(3,3-диметилпіперидин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	100-102	440 (M + H)
26	 <p>5-ізопропіл-7-{4-[3-((S)-2-метоксиметилпіролідин-1-іл)пропокси]феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	83 розкл.	442 (M + H)
27	 <p>5-ізопропіл-7-{4-[3-((R)-2-метоксиметилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	9-96	442 (M + H)
28	 <p>7-[4-(3-діетиламінопропокси)-феніл]-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	188-190	400(M + H)
29	 <p>5-ізопропіл-7-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)-феніл]-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	144	398 (M + H)

30	 <p>5-ізопропіл-7-{4-[3-(4-піролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	283 розкл.	481 (M + H)
31	 <p>7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-ізопропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	106 розкл.	426 (M + H)
32	 <p>7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	151-153	412(M + H)
33	 <p>7-{4-[3-((2R,5R)-2,5-диметилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	84 розкл.	426 (M + H)
34	 <p>7-{4-[3-(4-метилпіперидин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-d]піридазин-4-он</p>	168-170	426 (M + H)

35	 <p>7-{4-[3-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)пропокси]-феніл}-5-пропіл-5Н-тієно[2,3-д]піридазин-4-он</p>	207-209	455 (M + H)
36	 <p>5-пропіл-7-{4-[3-((S)-2-піролідин-1-ілметилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-д]піридазин-4-он</p>	123 розкл.	481 (M + H)
37	 <p>5-(4-хлорбензил)-7-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-5Н-тієно[2,3-д]піридазин-4-он</p>	227-229	494 (M + H)
38	 <p>5-(4-хлорбензил)-7-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5Н-тієно[2,3-д]піридазин-4-он</p>	223-224	494 (M + H)

## Приклад 39



2,4-диметил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

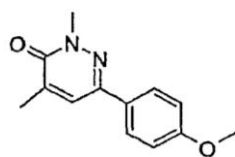
Розчин 2-метокси-4-оксо-4-(4'-метоксифеніл)масляної кислоти (2,22 г, 10 ммоль) і гідазингідрату (1,5 екв., 688 мкл) у 20 мл EtOH перемішували при 80°C протягом ночі. Розчинник видаляли і тверду речовину збирали і промивали холодним EtOH з одержанням 6-(4-

метоксифеніл)-4-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (2,05 г, 94%); т. пл. 203-6°C.

## Стадія 2

Суміш продукту зі Стадії 1 (6-(4-метоксифеніл)-4-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он; 1,96 г, 9 ммоль) і Cu(II)Cl<sub>2</sub> (2,48 г, 2 екв.) в ацетонітрилі (15 мл) нагрівали до 70°C протягом 2 годин. Реакцію гасили льодяною водою (~100 мл), одержану тверду речовину збирали і кристалізували з ізопропанолу з одержанням 1,42 г (73%) 6-(4-метоксифеніл)-4-метил-2Н-піридазин-3-ону; т. пл. 265-7°C; MS m/z = 217 (M + H).

## Стадія 3



6-(4-метоксифеніл)-2,4-диметил-2Н-піридазин-3-он

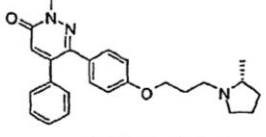
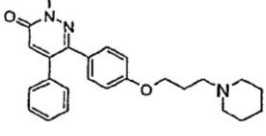
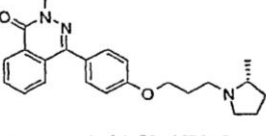
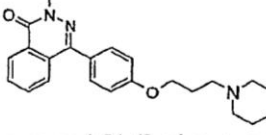
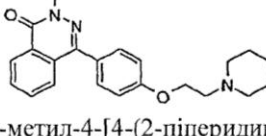
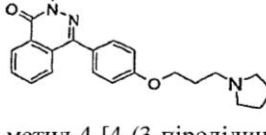
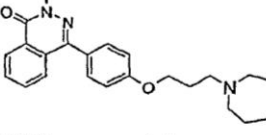
Продукт Стадії 2 (6-(4-метоксифеніл)-2,4-диметил-2Н-піридазин-3-он) одержували, як описано для Прикладу 22 Стадія 2, з використанням 6-(4-метоксифеніл)-4-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону, MeI і Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

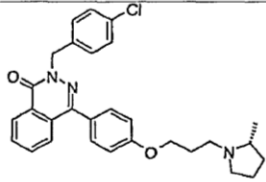
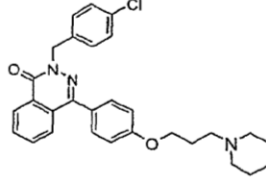
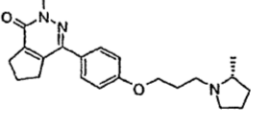
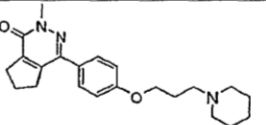
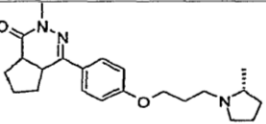
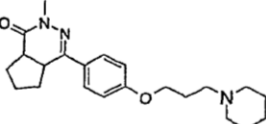
Приклад 39

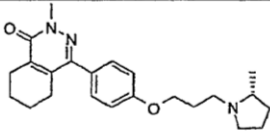
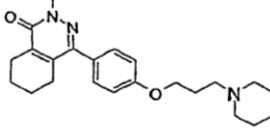
6-(4-(3-Хлорпропокси)-феніл)-2,4-диметил-2Н-піридазин-3-он одержували з продукту Стадії 3 і 3-бром-1-хлорпропану з використанням процедури, описаної для Прикладу 22 Стадія 4. Приклад 39 (2,4-диметил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он) одержували з використанням 6-(4-(3-хлорпропокси)-феніл)-2,4-диметил-2Н-піридазин-3-ону і піперидину способами, описаними для Прикладу 22 Стадія 5. Одержували гідрохлоридну сіль; т. пл. 222-3°C; MS m/z = 342 (M + H).

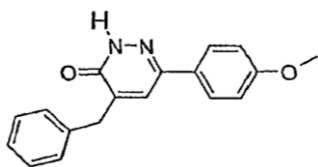
Наступні приклади у вигляді солей HCl одержували з використанням способів, описаних для Прикладу 1 і Прикладу 22.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
40	<p>2,4-диметил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	175-176	342 (M + H)
41	<p>2-ізопропіл-4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	54-155	370 (M + H)
42	<p>2-ізопропіл-4-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	197-198	370 (M + H)
43	<p>2-бензил-4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	190-192	418 (M + H)
44	<p>2-бензил-4-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	232-233	418 (M + H)
45	<p>4-бензил-2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	232-233	418 (M + H)
46	<p>4-бензил-2-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	186-187	418 (M + H)

47	 <p>2-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5-феніл-2Н-піридазин-3-он</p>	207-209	404 (M + H)
48	 <p>2-метил-5-феніл-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	212-214	404 (M + H)
49	 <p>2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-фталазин-1-он</p>	216-217	378 (M + H)
50	 <p>2-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он</p>	241-242	378 (M + H)
51	 <p>2-метил-4-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он</p>	253-254	364 (M + H)
52	 <p>2-метил-4-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он</p>	201-203	364 (M + H)
53	 <p>4-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-фталазин-1-он</p>	238-240	392 (M + H)

54	 <p>2-(4-хлорбензил)-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-фталазин-1-он</p>	217-218	489 (M + H)
55	 <p>2-(4-хлорбензил)-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-фталазин-1-он</p>	216-217	489 (M + H)
56	 <p>2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	212-214	368 (M + H)
57	 <p>2-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	214-216	368 (M + H)
58	 <p>2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2,4a,5,6,7a-гексагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	<50	370 (M + H)
59	 <p>2-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2,4a,5,6,7a-гексагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	<50	370 (M + H)

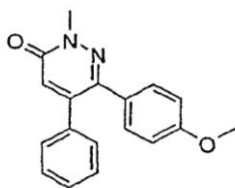
60	 <p>2-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фталазин-1-он</p>	156-158	382 (M + H)
61	 <p>4-{4-[3-(3-бутилетиламіно)-пропокси]-феніл}-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-фталазин-1-он</p>	196-198	382 (M + H)



4-бензил-6-(4-метоксифеніл)-2Н-піридазин-3-он

6-(4-Метоксифеніл)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он (1,65 г, 7,5 ммоль) у 15 мл EtOH нагрівали до 80°C, додаючи при цьому по краплях 20 мл 4% розчину KOH у EtOH. Через 5 хвилин додавали бензальдегід (1,0 екв. 0,76 мл) і суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали в льодяну воду (75 мл) і одержану тверду речовину збирали і кристалізували з EtOH з одержанням 1,67 г (76%) проміжної сполуки 4-бензил-6-(4-метоксифеніл)-2Н-піридазин-3-ону; MS m/z = 293 (M+H). Цю проміжну сполуку використовували для одержання Прикладу 45 і Прикладу 46.

#### Стадія 1



6-(4-метоксифеніл)-2-метил-5-феніл-2Н-піридазин-3-он

До суспензії NaN (12,8 ммоль, 512 мг) у DMSO (23 мл) додавали по краплях 4'-метокси-2-фенілацетофенон (12,8 ммоль, 2,89 г) у 10 мл толуолу в атмосфері аргону. Після 30 хвилин перемішування додавали етилбромацетат (1,4 мл, 1 екв.) у 10 мл толуолу і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили додаванням 2н розчину HCl (4 мл) і потім 60 мл води. Суміш екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі протягом ночі з одержанням 4,0 г (99%) етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-4-оксо-3-фенілмасляної кислоти.

#### Стадія 2

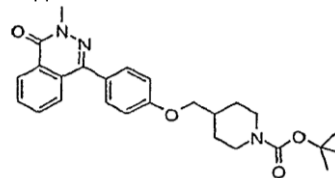
Розчин етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-4-оксо-3-феніл масляної кислоти (5,0 г, 16 ммоль) у EtOH:H<sub>2</sub>O (60 мл 1:1) перемішували, додаючи при цьому по краплях 10н розчин NaOH (16 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали і залишок розбавляли водою (50 мл) і екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20 мл). Водний шар потім підкисляли 3н розчином HCl до pH~2-3, екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30 мл). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> екстракти сушили над MgSO<sub>4</sub> і масло кристалізували з Et<sub>2</sub>O/MeOH з одержанням 4,5 г (99%) 4-(4-метоксифеніл)-4-оксо-3-фенілмасляної кислоти; т. пл. 157-9°C; MS m/z = 283 (M - H).

#### Стадія 3

Розчин 4-(4-метоксифеніл)-4-оксо-3-фенілмасляної кислоти (1,5 г, 5,28 ммоль) і гідразингідрату (1,5 екв., 363 мкл) у 20 мл EtOH перемішували при 80°C протягом ночі. Розчинник випарювали і тверду речовину фільтрували і потім промивали холодним EtOH з одержанням 6-(4-метоксифеніл)-5-феніл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (1,46 г, 99%); т. пл. 176-7°C; MS m/z = 281 (M + H).

Приклади 47 і 48 одержували з 6-(4-метоксифеніл)-5-феніл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону, як описано в Прикладі 39.

#### Приклад 62



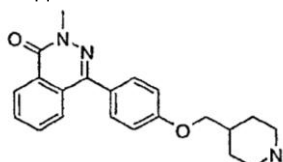
трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іл)-феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суспензію 4-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-фталазин-1-ону (252 мг, 1,0 ммоль) і трет-бутилового ефіру (4-бромметил)піперидин-1-карбонової кислоти (786 мг, 3 екв.) у 1 мл 4н розчину NaOH і 8 мл DMSO перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл), екстрагували за



допомогою EtOAc (3×10 мл) і об'єднані екстракти промивали розчином NaHCO<sub>3</sub>, розчином NaCl і сушили над MgSO<sub>4</sub>. Продукт очищали за допомогою ступінчастої хроматографії ISCO (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; MeOH) з одержанням 198 мг (50%) трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іл)-феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти; т. пл. 167-9°C; MS m/z = 450 (M + H).

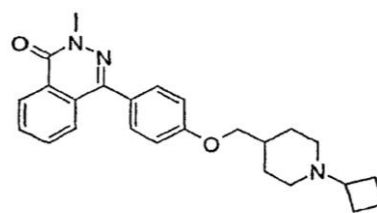
Приклад 63



2-метил-4-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он

Розчин Прикладу 62 (трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-4-оксо-3,4-дигідрофталазин-1-іл)-феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти) (180 мг, 0,4 ммоль) і 4н HCl (2 мл) у діоксані (5 мл) і воді (0,5 мл) нагрівали до 50°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали і продукт розтирали в порошок з Et<sub>2</sub>O з одержанням 117 мг (84%) Прикладу 63 (2-метил-4-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он) HCl; т. пл. 207-9°C; MS m/z = 350 (M+H).

Приклад 64

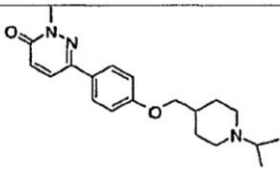
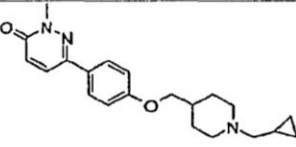
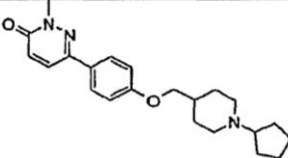
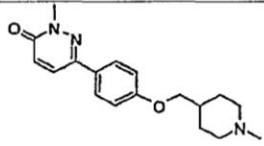


4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-фталазин-1-он

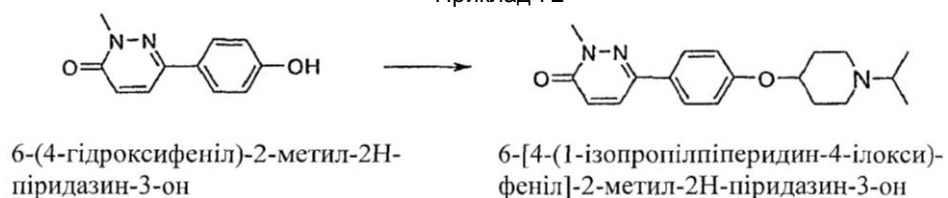
Розчин Прикладу 63 (2-метил-4-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-фталазин-1-он) (90 мг, 0,23 ммоль) і NaCNBH<sub>3</sub> у ДМФА:MeOH:AcOH (3 мл:6 мл:0,25 мл) перемішували в атмосфері N<sub>2</sub>, додаючи при цьому циклобутанон (81,7 мг, 5 екв.). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 1,5 години, гасили за допомогою 3 мл води, екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл), промивали розчином NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, сушили і концентрували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням 5% MeOH:95% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:0,5 мл ізопропіламіну. Фракції збирали, концентрували і продукт розчиняли в 5 мл MeOH і додавали 0,5 мл 1н розчин HCl у EtOH. Розчинник випарювали і HCl-продукт кристалізували з MeOH-Et<sub>2</sub>O з одержанням Прикладу 64 (4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-фталазин-1-он HCl) (53 мг, 57%); т. пл. 256-7°C; MS m/z = 404 (M + H).

Наступні приклади у вигляді солей HCl одержували з 6-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону з використанням процедур Прикладів 62-64. Приклад 65 являє собою основу.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
65	<p>трет-бутиловий ефір 4-[4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)феноксиметил]-піперидин-1-карбонової кислоти</p>	164-166	400 (M + H)
66	<p>2-метил-6-[4-(піперидин-4-ілметокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	249-251	300 (M + H)
67	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он</p>	250-252	354 (M + H)

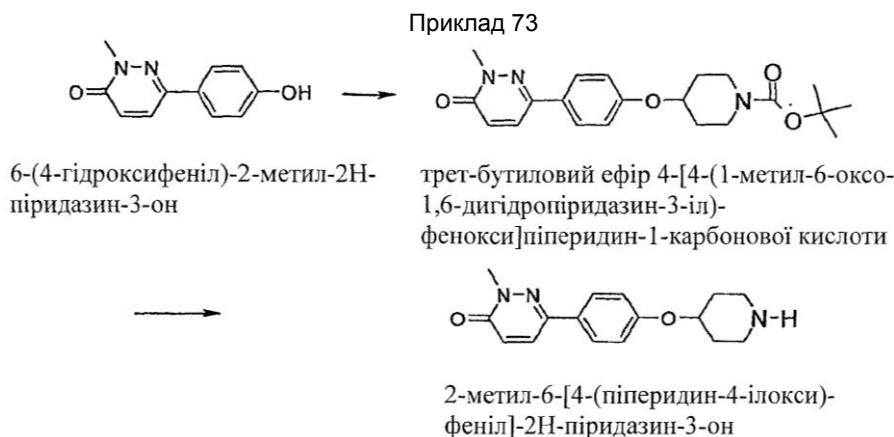
68	 6-[4-(1-ізопропілпіперидин-4-ілметокси)- феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он	187-189	342 (M + H)
69	 6-[4-(1-циклопропілметилпіперидин-4- ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин- 3-он	230-231	354 (M + H)
70	 6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4- ілметокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин- 3-он	250-251	368 (M + H)
71	 2-метил-6-[4-(1-метилпіперидин-4- ілметокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он	257-258	314 (M + H)

Приклад 72



До суміші 6-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону (500 мг, 2,6 ммоль), трифенілфосфіну (1,35 г, 5,2 ммоль), 4-гідрокси-N-іPr-піперидину (745 мг, 10,4 ммоль) у ТГФ (50 мл) додавали DEAD (1,1г, 6,5 ммоль) по краплях. Реакційну суміш перемішували при кімнатній те-

мпературі протягом ночі, потім концентрували. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (95:5; DCM:MeOH). HCl-сіль одержували додаванням розчину 1M Et<sub>2</sub>O HCl до метанольного розчину основи; т. пл. 108-110°C; MS m/z = 328 (M + H).



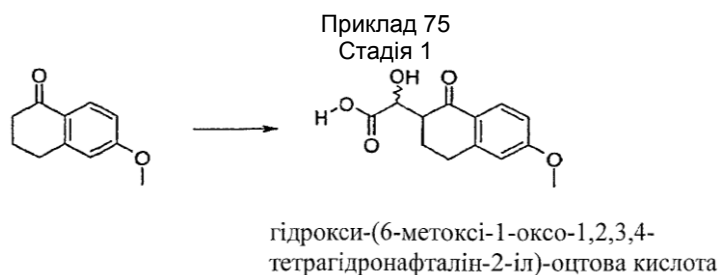
До розчину 6-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону (1,0 мг, 4,6 ммоль), трифенілфосфіну (1,44 г, 5,5 ммоль), 4-гідрокси-N-Вос-піперидину (1,1 мг, 5,5 ммоль) у ТГФ (40 мл) додавали по краплях DEAD (0,96 г, 5,5 ммоль) на льодяній бані. Баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, додавали Et<sub>2</sub>O (40 мл) і перемішували протягом 2 годин і тверді речовини видаляли фільтруванням. Розчин концентрували і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (95:5; DCM:MeOH). Одержаний

трет-бутиловий ефір 4-[4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-фенокси]піперидин-1-карбонової кислоти розчиняли в діоксані (5 мл) і додавали 4н розчин HCl у діоксані (4 мл) і перемішували протягом 2 годин. Розчин концентрували і додавали 2н розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 9. До водного розчину додавали твердий хлорид натрію до насичення, потім екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. HCl-сіль одержували додаванням розчину 1М HCl Et<sub>2</sub>O до метанольного розчину основи; т. пл. >210°C; MS m/z = 386 (M + H).



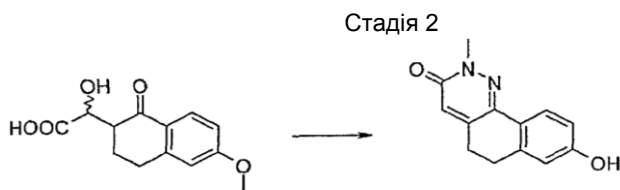
До розчину Прикладу 73 (0,25 г, 0,9 ммоль) і циклобутанону в MeOH (10 мл) додавали HOAc (0,5 мл), потім твердий ціаноборогідрид натрію (560 мг, 62,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, потім концентрували. Додавали розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували за допомо-

гою EtOAc (2×50 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, рували і концентрували. До залишку в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) додавали 1н розчин HCl/Et<sub>2</sub>O і концентрували. Приклад 74 перекристалізовували з CH<sub>3</sub>CN-Et<sub>2</sub>O з одержанням 180 мг білої твердої речовини; т. пл. 250-252°C; MS m/z = 340 (M + H).



Суміш 6-метоксі-1-тетралону (20 г, 114 ммоль) і моногідрату гліоксимої кислоти (10,5 г, 114 ммоль) нагрівали при 120°C у розплаві протягом 5 хвилин. Після невеликого охолодження обережно додавали EtOAc (100 мл). Осаджену

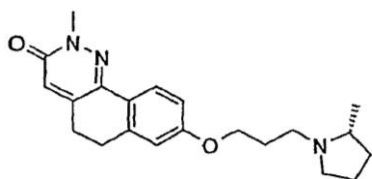
тверду речовину збирали з одержанням 8,5 г (30%) гідроксил-(6-метоксі-1-оксо-1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)-оцтової кислоти; т. пл. 212-214°C; MS m/z = 251 (M + H).



8-гідрокси-2-метил-5,6-дигідро-  
2H-бензо[h]цинолін-3-он

Розчин продукту зі Стадії 1 (700 мг, 2,8 ммоль) і N-метилгідразину (0,3 мл) у 2-пропанолі (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і тверду речовину розтирали в порошок з метанолом (2 мл), збирали і потім суспендували в метиленхлориді (2 мл) при 0°C. Повільно додавали по краплях  $\text{BBr}_3$  (10 мл розчину 1M у DCM, 10 ммоль) і льодяну баню видаляли. Через 3 години при температурі навколишнього середовища додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). DCM видаляли у вакуумі й одержану суспензію обережно нейтралізували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і промивали водою. Тверді речовини збирали з одержанням 8-гідрокси-2-метил-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-ону (175 мг, 27%) у вигляді білої твердої речовини; т. пл.  $>300^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 229$  (M + H).

#### Стадія 3

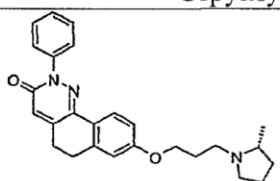
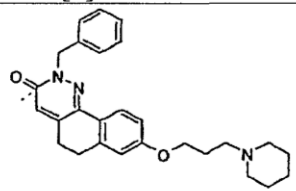
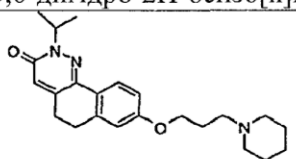


2-метил-8-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он

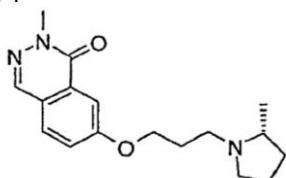
Суспензію продукту зі Стадії 2 (166 мг, 0,7 ммоль) 1-бром-3-хлорпропану (126 мг, 0,9 ммоль)

і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (110 мг, 0,8 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували протягом 18 годин при  $100^\circ\text{C}$ . Розчинник видаляли у вакуумі і тверді речовини розподіляли між EtOAc (10 мл) і водою (10 мл). Органічні шари промивали за допомогою EtOAc ( $2 \times 10$  мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник видаляли у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з використанням EtOAc/гексану як елюенту давала 196 мг проміжної сполуки 3-хлорпропілового ефіру (88%) у вигляді білої твердої речовини. Хлорвмісну проміжну сполуку суспендували (196 мг, 0,6 ммоль) в ацетонітрилі (4 мл) і додавали R-2-метилпіролідинтартрат (227 мг, 0,9 ммоль), KI (20 мг, 0,1 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (355 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при  $100^\circ\text{C}$  і розчинник видаляли у вакуумі. Тверді речовини розподіляли між  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) і водою (10 мл). Водний шар промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (95:5) як елюенту давала продукт у вигляді масла. HCl-сіль одержували з EtOH і 1M HCl у  $\text{Et}_2\text{O}$  з одержанням 130 мг (52%) Прикладу 75 у вигляді білої твердої речовини; т. пл.  $192-194^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 354$  (M + H).

Наступні приклади одержували у вигляді HCl-солей з використанням способів, описаних для Прикладу 75.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
76	 <p>8-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-2-феніл-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он</p>	140-142	416 (M + H)
77	 <p>2-бензил-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он</p>	206-208	438 (M + H)
78	 <p>2-ізопропіл-8-(3-піперидин-1-ілпропокси)-5,6-дигідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он</p>	250-252	354 (M + H)

Приклад 79  
Стадія 1



2-метил-7-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-2H-фталазин-1-он

Розчин 2-форміл-5-метоксибензойної кислоти (1,0 г, 6,10 ммоль) і метилгідазину (0,481 мл, 1,5 екв.) у етанолі (15 мл) перемішували при 85°C протягом 1,5 днів. Розчинник видаляли і тверду речовину збирали і промивали холодним EtOH з

одержанням 7-метил-2-метил-2H-фталазин-1-ону (780 мг); MS m/z=191 (M + H).

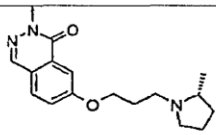
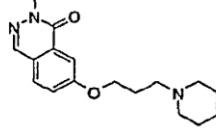
Стадія 2-3

7-(3-Хлорпропокси)-2-метил-2H-фталазин-1-он одержували з 7-метил-2-метил-2H-фталазин-1-ону з використанням процедури, описаної в Прикладі 22

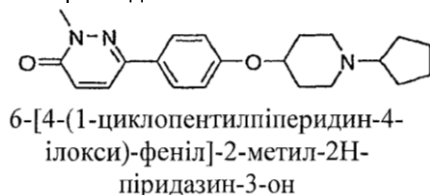
Стадія 3 і Стадія 4.

Гідрохлоридну сіль Прикладу 79 (2-метил-7-[3-(R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-2H-фталазин-1-он) одержували з використанням процедури, описаної в Прикладі 22 Стадія 5; т. пл. 252-3°C; MS m/z = 302 (M + H).

Наступні приклади одержували у вигляді HCl-солей з використанням способів Прикладу 79.

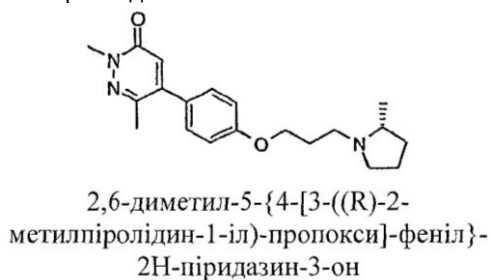
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
79	 2-метил-7-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-2Н-фталазин-1-он	252-253	302 (M + H)
80	 2-метил-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)-2Н-фталазин-1-он	251-252	302 (M + H)

Приклад 83

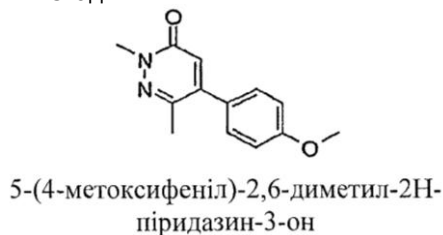


Цю сполуку одержували, використовуючи такий же спосіб, як у Прикладі 74, з використанням Прикладу 73 і цикlopentанону в MeOH (10 мл)/HOAc (0,5 мл) з наступним використанням твердого ціаноборогідриду натрію. Реакційну суміш перемішували протягом 4 годин, а потім концентрували. Додавали розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  і екстрагували за допомогою EtOAc (2×50 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували. Приклад 83 перекристалізовували з  $\text{CH}_3\text{CN}$ -Et<sub>2</sub>O з одержанням білої твердої речовини; т. пл. 129-132°C; MS m/z = 354 (M + H).

Приклад 86



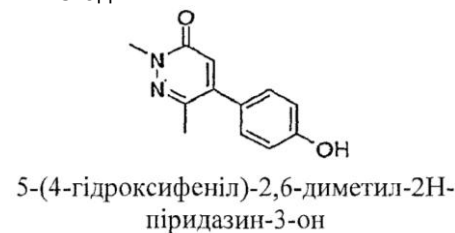
Стадія 1



Суміш 1-(4-метоксифеніл)пропан-2-ону (16,4 г, 100 ммоль) і гідрату гліоксалевої кислоти (9,20 г, 100 ммоль) нагрівали до 135°C протягом ночі, потім воду відганяли при 120°C протягом 2 годин. Залишок забирали для поглинання в 40 мл етанолу при перемішуванні, додаючи при цьому по

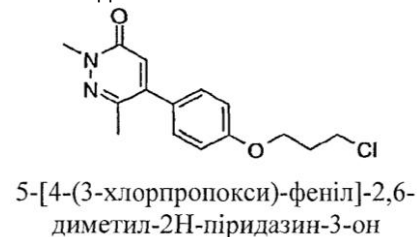
краплях метилгідразин (10,5 мл, 200 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 85°C протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок розчиняли в 200 мл метиленхлориду і промивали 5% розчином  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл), насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали хроматографією на силікагелі (2% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 5-(4-метоксифеніл)-2,6-диметил-2Н-піридазин-3-ону (4,2 г; MS m/z = 231 (M + H)).

Стадія 2



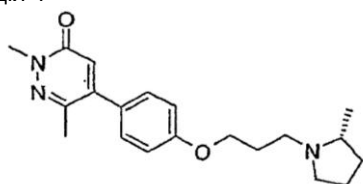
Розчин продукту зі Стадії 1 (3,2 г, 14 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) охолоджували до 0°C і додавали по краплях  $\text{VBz}_3$  (6,6 мл, 5,0 екв.). Льодяну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, після чого реакційну суміш виливали в 50 мл охолодженого льодом насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при перемішуванні. Одержану тверду речовину фільтрували і промивали водою (3×15 мл), потім Et<sub>2</sub>O (2×15 мл) з одержанням продукту Стадії 2 (0,66 г, 22%); MS m/z = 217 (M + H).

Стадія 3



Розчин продукту зі Стадії 2 (710 мг, 3,29 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,36 г, 3,0 екв.) і 3-бром-1-хлорпропану (0,39 мл, 1,2 екв.) у  $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (30 мл) нагрівали до 80°C протягом ночі. Суміш потім фільтрували, промивали ацетоном і концентрували досуха з одержанням продукту Стадії 3 (950 мг, 98%); MS m/z = 293 (M + H).

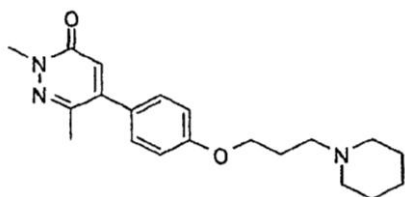
## Стадія 4



## 2,6-диметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Суміш продукту Стадії 3 (481 мг, 1,65 ммоль),  $K_2CO_3$  (3,5 екв., 795 мг), 50 мг NaI і гідрохлориду R-2-метилпіролідину (2,0 екв., 773 мг) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до 80°C протягом 2 днів. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали за допомогою  $CH_2Cl_2$  (2×20 мл) і концентрували. Залишок розчиняли в 30 мл  $CH_2Cl_2$  і промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$ , насиченим розчином NaCl, сушили за допомогою  $Na_2SO_4$  і потім концентрували. Залишок очищали препаративною ТШХ (10% MeOH:90%  $CH_2Cl_2$ :0,5 мл 2-амінопропану) з одержанням продукту. Продукт розчиняли в 10 мл MeOH і додавали 2,5 мл 1н розчину HCl у EtOH. Розчинники випарювали і продукт кристалізували з MeOH:Et<sub>2</sub>O з одержанням Прикладу 86 у вигляді солі HCl (231 мг, 41%); т. пл. 176-8°C; MS m/z = 342 (M + H).

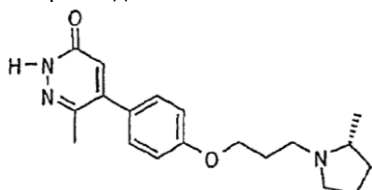
## Приклад 87



## 2,6-диметил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он

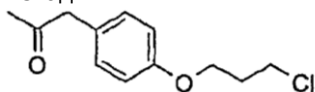
Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 86, використовуючи продукт Стадії 3 і піперидин, з одержанням гідрохлоридної солі; т. пл. 210-211°C; MS m/z = 342 (M + H).

## Приклад 88



## 6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

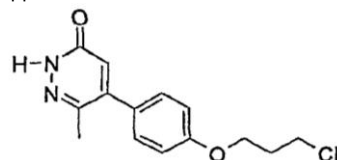


## 1-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-пропан-2-он

Розчин 4-гідроксифенілацетону (4,5 г, 30 ммоль) і карбонату калію (4,14 г, 3,0 екв.) у 50 мл

ацетону перемішували в атмосфері  $N_2$ , додаючи при цьому по краплях 1-бром-3-хлорпропан. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом ночі. Суміш потім фільтрували через целіт, промивали ацетоном і концентрували з одержанням 1-[4-(3-хлорпропокси)феніл]пропан-2-ону (6,3 г, вихід 93%); MS m/z = 227 (M + H).

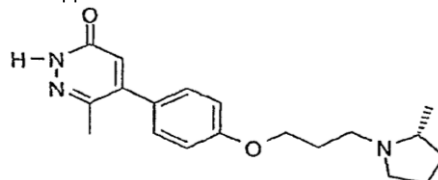
## Стадія 2



## 5-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он

5-[4-(3-Хлорпропокси)феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он одержували з продукту зі Стадії 1 з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 1.

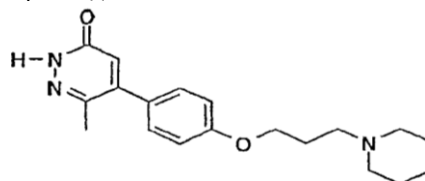
## Стадія 3



## 6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

6-Метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он(гідрохлоридну сіль одержували з 5-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-ону і гідрохлориду R-2-метилпіролідину з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 4; т. пл. 115°C (розкл.); MS m/z = 329 (M + H).

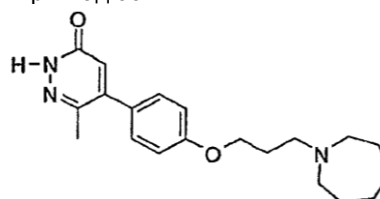
## Приклад 89



## 6-метил-5-{4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 88, використовуючи продукт Стадії 2 і піперидин, з одержанням гідрохлоридної солі; т. пл. 123 (розкл.) °C; MS m/z - 328 (M + H).

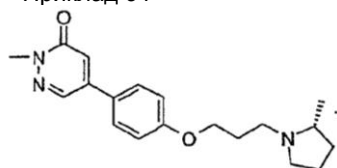
## Приклад 90



## 5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он

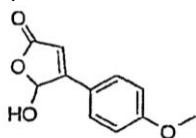
Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 88 з одержанням гідрохлоридної солі; т. пл. 204-6°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H).

Приклад 91



2-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1

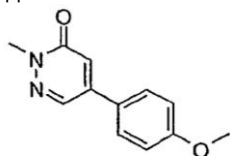


5-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-5Н-фуран-2-он

Розчин 4-метоксифенілетанолу (15,0 г, 98,2 ммоль) у 150 мл метиленхлориду перемішували при 0°C, додаючи при цьому невеликими порціями періодинан Dess-Martin (50 г, 1,2 екв.). Льодяну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім розбавляли метиленхлоридом (100 мл), промивали 10% розчином тіосульфату натрію, насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Продукт очищали з використанням хроматографії на силікагелі (100% гексан до 20%  $\text{EtOAc}$ /гексан) з одержанням 5,3 г (34%) 4-метоксифенілацетальдегіду.

Суспензію гідрату гліоксалевої кислоти (2,45 г, 26,6 ммоль) і морфолінгідрохлориду (3,28 г, 26,35 ммоль) у діоксані (25 мл) перемішували, додаючи при цьому воду (2 мл). Потім додавали гомогенний розчин і 4-метоксифенілацетальдегід (3,8 г, 25,3 ммоль) і розчин перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарювали, і відбувалося утворення твердої речовини після додавання 20 мл води. Тверду речовину збирали і промивали водою з одержанням 5,1 г (98%) продукту; MS  $m/z$  = 189 (M-17 + H).

Стадія 2

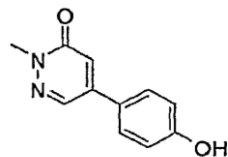


5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он

Суспензію 5-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-5Н-фуран-2-ону (2,06 г, 10 ммоль) у 30 мл етанолу перемішували, додаючи при цьому по краплях метилгідазин (0,78 мл, 1,5 екв.). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником при 85°C протягом 2 годин, потім розчинник випарювали при зниженому тиску з

одержанням твердої речовини, яку збирали і промивали холодним EtOH з одержанням 1,0 г (46%) 5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону; MS  $m/z$  = 217 (M + H).

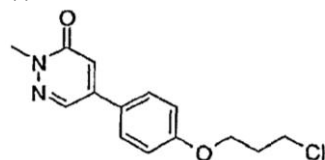
Стадія 3



5-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он

5-(4-Гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он одержували з 5-(4-метоксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону за допомогою  $\text{BBr}_3$  з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 2; т. пл. 296-8°C; MS  $m/z$  = 203 (M + H).

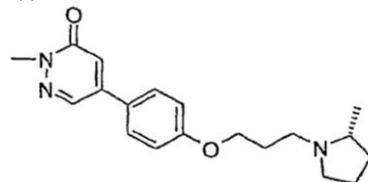
Стадія 4



5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он

5-[4-(3-Хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он одержували з 5-(4-гідроксифеніл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону за допомогою 1-бром-3-хлорпропану з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 3; т. пл. 90-91 °C; MS  $m/z$  = 279 (M + H).

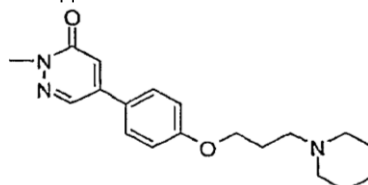
Стадія 5



2-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували у вигляді гідрохлоридної солі з 5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-ону і R-2-метилпіролідину з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 4; т. пл. 222-3°C; MS  $m/z$  = 328 (M + H).

Приклад 92



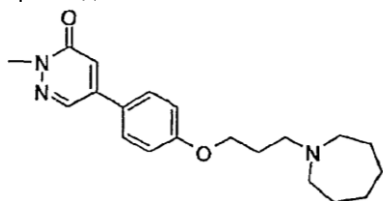
2-метил-5-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували у вигляді гідрохлоридної солі з використанням 5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-ону і піперидину, використовуючи процедуру,



описану в Прикладі 91 Стадія 5; т. пл. 253-4°C; MS m/z = 328 (M + H).

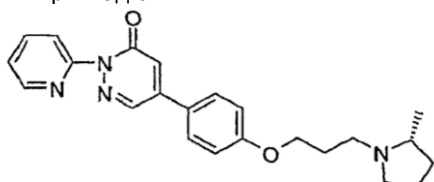
Приклад 93



5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он

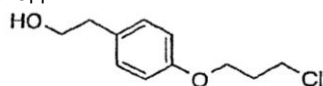
Цю сполуку одержували у вигляді гідрохлоридної солі з використанням 5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-метил-2Н-піридазин-3-ону й азепіну, використовуючи процедуру, описану в Прикладі 91 Стадія 5; т. пл. 247-8°C; MS m/z = 342 (M + H).

Приклад 94



5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

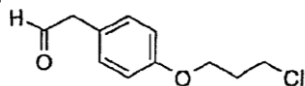
Стадія 1



2-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-етанол

Суміш 2-(4-гідроксифеніл)етанолу (13,82 г, 100,0 ммоль) і карбонату калію (34,0 г, 250,0 ммоль) у 125,0 мл ацетону перемішували, додаючи при цьому по краплях 1-бром-3-хлорпропан (24,0 г, 150,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом ночі і потім фільтрували через целіт, промивали ацетоном і концентрували. Залишок розчиняли в EtOAc (250 мл) і промивали 2н розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водою і насиченим розчином NaCl. Після сушіння над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розчин концентрували з одержанням 21 г продукту (98%); т. пл. 49-50°C; MS m/z = 197 (M - H).

Стадія 2

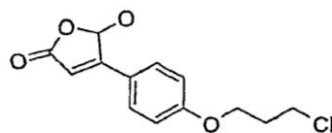


4-(3-хлорпропокси)-феніл-ацетальдегід

Розчин перйодинану Dess-Martin (20,4 г, 48,0 ммоль) у 200 мл метиленхлориду перемішували, додаючи при цьому по краплях 2-[4-(3-хлорпропокси)етанол (8,59 г, 40,0 ммоль) у 60,0 мл метиленхлориду через краплинну лійку. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, розбавляли простим ефіром (400 мл) і виливали в 200 мл розчину 1,3 M NaOH. Ефірний шар відокремлювали і проми-

вали розчином 1,3 M NaOH (100 мл), водою до pH 7 і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 20% Et<sub>2</sub>O у гексані з одержанням 6,75 г (79,3%) 4-(3-хлорпропокси)феніл]ацетальдегіду; MS m/z = 213 (M + H).

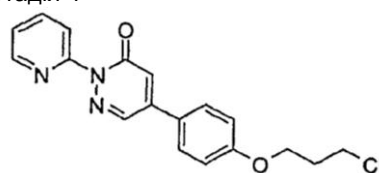
Стадія 3



4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-5-гідрокси-5Н-фуран-2-он

Суспензію гідрату глюксалевої кислоти (3,04 г, 33,1 ммоль) і морфолінгідрохлориду (4,09 г, 33,1 ммоль) у діоксані (48 мл) перемішували, додаючи при цьому 4,5 мл води. До гомогенного розчину потім додавали 4-(3-хлорпропокси)феніл]ацетальдегід (6,70 г, 31,5 ммоль) і розчин перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Розчинник випарювали і додавали 50 мл води. Тверду речовину збирали і промивали водою з одержанням 8,3 г продукту (98%); MS m/z = 251 (M-17 + H).

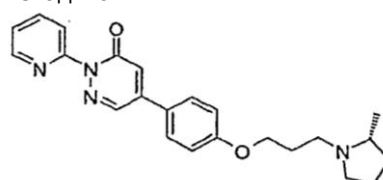
Стадія 4



5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

Розчин продукту зі Стадії 3 (8,0 г, 29,8 ммоль) і 2-гідразінопіридин (9,75 г, 3,0 ммоль) у 80 мл оцтової кислоти перемішували при 110°C протягом 24 годин. Розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії ISCO Combiflash з використанням 2% MeOH у метиле-нхлориді. Продукт кристалізували з EtOH і простого ефіру з одержанням 5,88 г (58%) 5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-5-гідрокси-5Н-фуран-2-ону; т. пл. 219-220°C; MS m/z = 391 (M + H).

Стадія 5

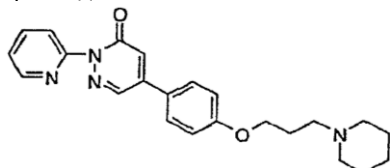


5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

Суміш продукту зі Стадії 4, солі R-2-метилпіролідинбензолсульфонові кислоти (12,0 г, 51,0 ммоль), карбонату калію (8,2 г, 59,0 ммоль) і йодиду натрію (50 мг, 0,334 ммоль) у 150,0 мл ацетонітрилу нагрівали до 80°C протя-

гом 24 годин. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали метиленхлоридом (2×20 мл) і концентрували. Залишок розчиняли в 100 мл метиленхлориду і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Залишок очищали за допомогою ступінчатої хроматографії на силікагелі ISCO з використанням 10%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з 0,5%  $i\text{PrNH}_2$  з одержанням продукту. Продукт розчиняли в  $\text{MeOH}$  і додавали 40,0 мл 1н розчину  $\text{HCl}$  у  $\text{EtOH}$  і концентрували досуха. Кристалізація з використанням  $\text{MeOH}$  і  $\text{CH}_3\text{CN}$  давала  $\text{HCl}$ -сіль (5,45 г, 75%); т. пл. 219-220°C;  $\text{MS m/z} = 391$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

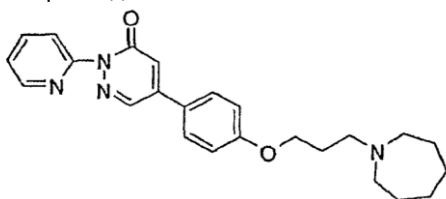
## Приклад 95



## 5-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 94 з одержанням  $\text{HCl}$ -солі; т. пл. 266-8°C;  $\text{MS m/z} = 391$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

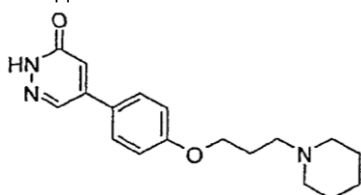
## Приклад 96



## 5-[4-(3-азепан-1-ілпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

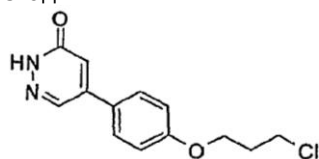
Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 94 з одержанням  $\text{HCl}$ -солі; т. пл. 230-2°C;  $\text{MS m/z} = 405$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

## Приклад 97



## 2-метил-5-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1



## 5-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

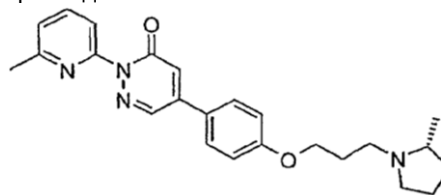
Розчин продукту Прикладу 94 Стадія 3 (2,0 г, 7,45 ммоль) і гідрозингідрату (0,59 г, 1,5 екв.) у 20 мл  $\text{EtOH}$  перемішували при 85°C протягом 2 го-

дин. Розчинник випарювали і тверду речовину збирали і промивали холодним  $\text{EtOH}$  з одержанням 1,2 г (61%) 5-[4-(3-хлорпропокси)феніл]-2Н-піридазин-3-ону; т. пл. 197-9°C;  $\text{MS m/z} = 265$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

## Стадія 2

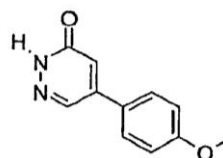
Цю сполуку одержували з продукту Стадії 1 (5,8 г, 17,0 ммоль) і піперидину з використанням процедури Прикладу 88. Одержували гідрохлоридну сіль продукту; т. пл. 249-250°C;  $\text{MS m/z} = 314$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

## Приклад 98



## 2-(6-метилпіридин-2-іл)-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

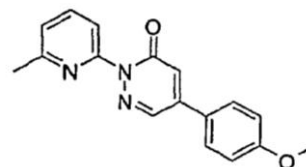
## Стадія 1



## 5-(4-метоксифеніл)-2Н-піридазин-3-он

Суспензію 5-гідрокси-4-(4-метоксифеніл)-5Н-фуран-2-ону (2,00 г, 9,7 ммоль) у 15 мл етанолу перемішували, додаючи при цьому по краплях гідразингідрат (0,97 г, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при 85°C протягом ночі і потім розчинник випарювали. Тверду речовину збирали і промивали холодним  $\text{EtOH}$  з одержанням 1,7 г (87%) 5-(4-метоксифеніл)-2Н-піридазин-3-ону;  $\text{MS m/z} = 203$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

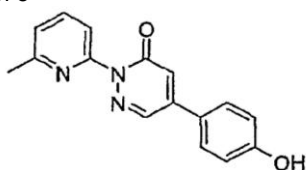
## Стадія 2



## 5-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-2Н-піридазин-3-он

Суміш продукту зі Стадії 1 (1,34 г, 6,62 ммоль), йодиду міді(І) (0,4 г, 2,0 ммоль) і карбонату калію (1,4 г, 9,9 ммоль) у ДМФА (15 мл) перемішували і дегазували за допомогою  $\text{N}_2$  протягом 3 хвилин. Потім додавали по краплях 2-бром-6-метилпіридин. Після перемішування при 120°C протягом ночі суміш фільтрували через целіт, промивали 50 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15% розчином  $\text{NH}_4\text{OH}$  (3×15 мл), водою, насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Залишок очищали за допомогою ступінчатої хроматографії ISCO (5%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням 5-(4-метоксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-2Н-піридазин-3-ону (0,30 г, 15%); т. пл. 167-8°C;  $\text{MS m/z} = 294$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Стадія 3



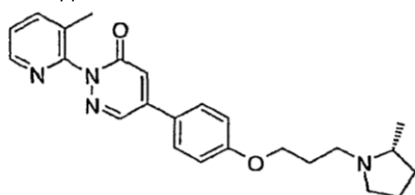
5-(4-гідроксифеніл)-2-(6-метилпіридин-2-іл)-2H-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням процедури, описаної для Прикладу 91 Стадія 3; MS m/z - 280 (M + H).

Стадія 4

Приклад 98 одержували з продукту Стадії 3 з використанням процедур, описаних у Прикладі 91 Стадія 4 і Стадія 5; т. пл. 118-120°C; MS m/z - 405 (M + H).

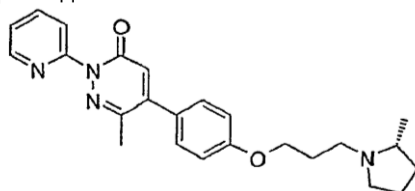
Приклад 99



2-(3-метилпіридин-2-іл)-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

Приклад 99 одержували у вигляді гідрохлоридної солі з використанням процедур, описаних у Прикладі 98; т. пл. 98-100°C; MS m/z = 405 (M + H).

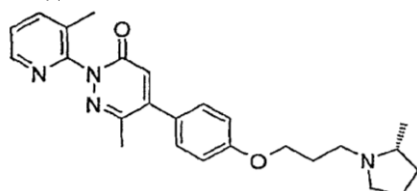
Приклад 100



6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2H-піридазин-3-он

Приклад 100 одержували у вигляді гідрохлоридної солі з використанням процедур, описаних для Прикладу 98; т. пл. 155-7°C; MS m/z = 405 (M + H).

Приклад 101



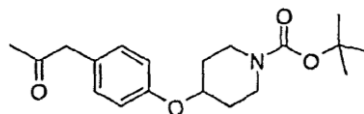
6-метил-2-(3-метилпіридин-2-іл)-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

Приклад 101 одержували у вигляді гідрохлоридної солі з використанням процедур, описаних

для Прикладу 98; т. пл. 106°C (розкл.); MS m/z = 419(M + H).

Приклад 102

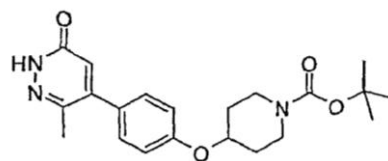
Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-оксопропіл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трифенілфосфіну (18,5 г, 70,6 ммоль) і 40% DEAD у толуолі (12,3 г, 70,6 ммоль) у 125,0 мл тетрагідрофурану охолоджували до 0°C в атмосфері N<sub>2</sub>, додаючи при цьому по краплях через краплинну лійку розчин 1-(4-гідроксифеніл)-пропан-2-ону (6,54 г, 43,6 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-оксипіперидин-1-карбонової кислоти (10,7 г, 53,2 ммоль) у 125,0 мл тетрагідрофурану. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі розчинник випарювали. Залишок перемішували в гексані/EtOAc, тверду речовину, що утворилася, фільтрували. Гексан/EtOAc розчин концентрували й очищали за допомогою ступінчатої хроматографії ISCO (гексан-20% EtOAc у гексані) з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(2-оксопропіл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (8,52 г, 59%).

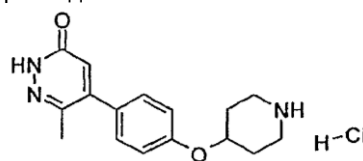
Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 4-[4-(2-оксопропіл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (7,01 г, 21,03 ммоль) і гідрату гліоксалевої кислоти (1,9 г, 21 ммоль) нагрівали до 100°C протягом 5 годин. Одержане темне густе масло перемішували в 30 мл EtOH, додаючи при цьому гідразингідрат (2,1 г, 42 ммоль). Після перемішування при 90°C протягом 5 годин, реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) з наступним розтиранням у порошок із простим ефіром з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (3,25 г, 46%); т. пл. 184-6°C; MS m/z = 386 (M+H).

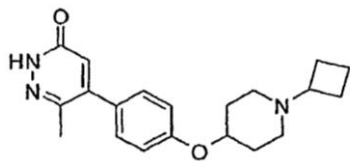
Приклад 102



6-метил-5-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он; гідрохлорид

Розчин продукту зі Стадії 2 (трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти) (7,6 г, 20 ммоль) у 30 мл діоксану і 3,0 мл води охолоджували до 0°C, додаючи при цьому по краплях 24 мл розчину 4М HCl у діоксані. Після перемішування при 50°C протягом 1 години розчинник випарювали. Білу тверду речовину розтирали в порошок із простим ефіром з одержанням 6-метил-5-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-ону-HCl (6,2 г, 92%); т. пл. 225-7°C; MS m/z = 286 (M + H).

Приклад 103

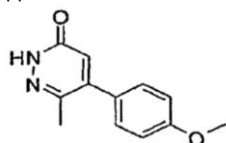


5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-6-метил-2Н-піридазин-3-он

Розчин Прикладу 102 (5,4 г, 18,9 ммоль), ціаноборогідриду натрію (2,4 г, 38 ммоль) і циклобутанону (6,6 г, 95 ммоль) у 40,0 мл ДМФА, 80,0 мл MeOH і 5,0 мл оцтової кислоти перемішували при 60°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили льодяною водою і розчинник випарювали. Залишок розбавляли за допомогою 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> (3×30 мл), водою (2×20 мл), розчином NaCl (30 мл) і сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищений продукт очищали Combiflash хроматографією (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> до 10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 0,5% iPrNH<sub>2</sub>, з одержанням продукту у формі вільної основи. Продукт потім розчиняли в MeOH і фільтрували. Потім додавали 30 мл 1н розчину HCl і розчин упарювали. Гідрохлоридну сіль кристалізували з MeOH і Et<sub>2</sub>O з одержанням Прикладу 103 у вигляді солі HCl (6,03 г, 90%); т. пл. 296-7°C; MS m/z = 340 (M + H).

Приклад 104

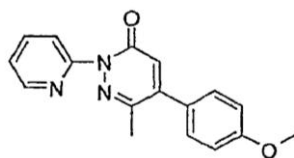
Стадія 1



5-(4-метоксифеніл)-6-метил-2Н-піридазин-3-он

5-(4-Метоксифеніл)-6-метил-2Н-піридазин-3-он одержували з 1-(4-метоксифеніл)пропан-2-ону і глюксалевої кислоти і гідазингідрату з використанням процедури, описаної в Прикладі 86 Стадія 1; т. пл. 255-256°C; MS m/z = 203 (M + H).

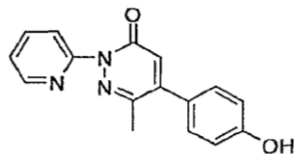
Стадія 2



5-(4-метоксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

5-(4-Метоксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он одержували з 5-(4-метоксифеніл)-6-метил-2Н-піридазин-3-ону і 2-бромпіридину в присутності йодиду міді з використанням процедури, описаної в Прикладі 98 Стадія 2; т. пл. 156-7°C; MS m/z = 294 (M + H).

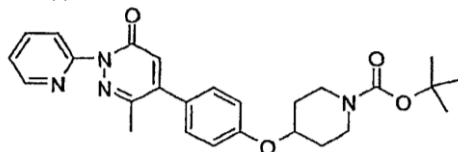
Стадія 3



5-(4-гідроксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

5-(4-Гідроксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он одержували з 5-(4-метоксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-ону і BBr<sub>3</sub> у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з використанням процедури, описаної в Прикладі 91 Стадія 3; т. пл. 252-4°C; MS m/z = 280 (M + H).

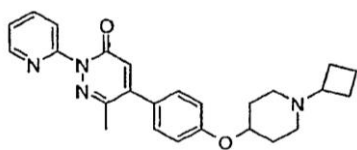
Стадія 4



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-6-оксо-1-піридин-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 5-(4-гідроксифеніл)-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-ону (97,7 г, 28 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (15 г, 55 ммоль) і карбонату цезію (18 г, 55 ммоль) у 75 мл ДМФА перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і концентрували. Неочищений продукт розбавляли за допомогою 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промивали 2н розчином NaCO<sub>3</sub>, водою, розчином NaCl, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Продукт очищали флеш-хроматографією (5% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) і розтирали в порошок з EtOAc і гексаном з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-метил-6-оксо-1-піридин-2-іл-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (6,7 г, 72%); MS m/z = 463 (M + H).

Приклад 104

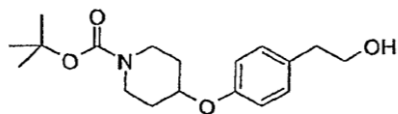


5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-6-метил-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням продукту зі Стадії 4 і процедур, описаних у Прикладі 103 Стадія 3 і Стадія 4; HCl-сіль; т. пл. 285-6°C; MS  $m/z$  = 417 (M + H).

Приклад 105

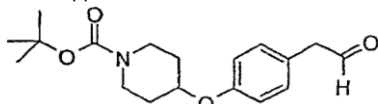
Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-гідроксіетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 2-(4-гідроксифеніл)етанолу (4,15 г, 30 ммоль), трет-бутилового ефіру 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти (10,51 г, 37,6 ммоль) і карбонату цезію (19,6 г, 60 ммоль) у 100 мл ДМФА перемішували при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і концентрували. Неочищений продукт розбавляли за допомогою 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивали 2Н розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водою, розчином NaCl, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Продукт очищали флеш-хроматографією (60% EtOAc у гексані) з одержанням ефіру 4-[4-(2-гідроксіетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (8,2 г, 59%); MS  $m/z$  = 222 (M-Вос + H).

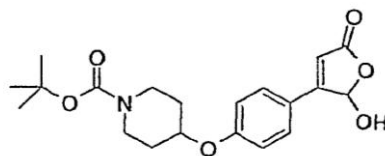
Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-оксоетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру 4-[4-(2-гідроксіетил)-фенокси]піперидин-1-карбонової кислоти (8,10 г, 25,2 ммоль) у 90 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охолоджували до 0°C, додаючи при цьому порціями періодинан Dess-Martin (11,2 г, 26,5 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, реакційну суміш розбавляли за допомогою 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  (5×100 мл), водою і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Флеш-хроматографія з використанням 60% Et<sub>2</sub>O у гексані давала 2,83 г (35%) трет-бутилового ефіру 4-[4-(2-оксоетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти; MS  $m/z$  = 220 (M-Вос + H).

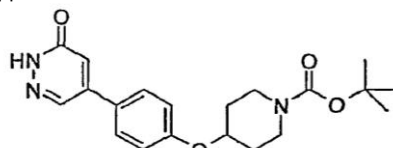
Стадія 3



трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-гідрокси-5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-гідрокси-5-оксо-2,5-дигідрофуран-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти одержували з трет-бутилового ефіру 4-[4-(2-оксоетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти і гідрату гліоксалевої кислоти з використанням процедури, описаної в Прикладі 94 Стадія 3; MS  $m/z$  = 275 (M-Вос + H).

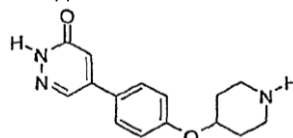
Стадія 4



трет-бутиловий ефір 4-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин продукту зі Стадії 3 (1,0 г, 2,7 ммоль) і гідрозингідрату (0,27 г, 5,3 ммоль) у 12 мл MeOH перемішували при 80°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник випарювали і тверду речовину фільтрували і промивали холодним EtOH з одержанням 0,63 г (57%) трет-бутилового ефіру 4-[4-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-фенокси]піперидин-1-карбонової кислоти; т. пл. 222-3°C; MS  $m/z$  = 372 (M + H).

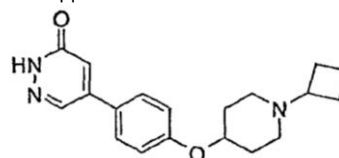
Приклад 105



5-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 102; т. пл. °C; MS  $m/z$  = 272 (M + H).

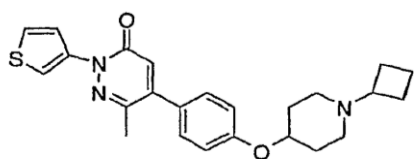
Приклад 106



5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували у вигляді HCl-солі з використанням процедури Прикладу 103; т. пл. 296-8°C; MS  $m/z$  = 326 (M + H).

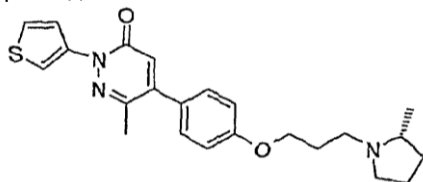
Приклад 107



5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-6-метил-2-тіофен-3-іл-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували у вигляді HCl-солі з використанням процедури Прикладу 104; т. пл. 277-9°C; MS  $m/z$  = 422 (M + H).

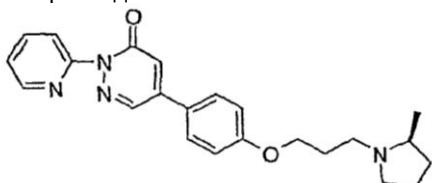
Приклад 108



6-метил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-тіофен-3-іл-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували у вигляді HCl-солі з використанням процедури Прикладу 98; т. пл. 212-3°C; MS  $m/z$  = 410 (M + H).

Приклад 109

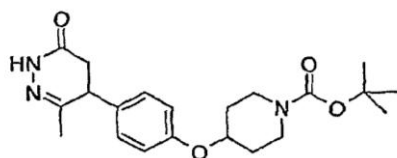


5-{4-[3-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

Приклад 109 одержували з використанням такої ж процедури, як у Прикладі 94, за винятком того, що використовували S-2-метилпіролідин HCl; т. пл. 218-220°C; MS  $m/z$  = 391 (M + H).

Приклад 110

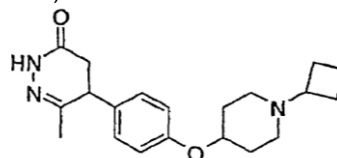
Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину проміжної сполуки з Прикладу 102 Стадія 1 (1,0 г, 3,0 ммоль) у ТГФ (10 мл) при -78°C в атмосфері  $N_2$  додавали по краплях KHMDS (0,5M у толуолі, 9,0 мл). Через 30 хвилин при -78°C додавали по краплях етилбромацетат (0,75 г, 4,5 ммоль). Через 1 годину при -78°C реакцію гасили 1N розчином HCl (4,0 мл), розбавляли за допомогою 20 мл EtOAc і шари розділяли. EtOAc шар промивали 5% розчином  $NaHCO_3$ , розчином NaCl, потім сушили над  $Na_2SO_4$  і кон-

центрували. До неочищеної твердої речовини в 10 мл EtOH додавали гідразингідрат (0,22 г, 0,45 ммоль) і реакційну суміш потім перемішували при 85°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали і тверду речовину фільтрували і промивали холодним EtOH з одержанням 0,65 г (56%) трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-4-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти; т. пл. 165-7°C; MS  $m/z$  = 288 (M-Boc + H).

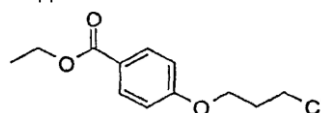


5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-6-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Приклад 110 одержували з продукту Стадії 1 з використанням процедур, описаних у Прикладі 102 і Прикладі 103; т. пл. 178-9°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H).

Приклад 111

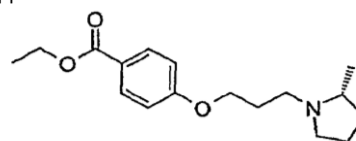
Стадія 1



етиловий ефір 4-(3-хлорпропокси)-бензойної кислоти

Суспензія етилового ефіру 4-оксибензойної кислоти (5,0 г, 30 ммоль), 1-бром-3-хлорпропану (7,1 г, 45 ммоль) і карбонату калію (14 г, 100 ммоль) у 50 мл ацетону з використанням процедури, описаної в Прикладі 88 Стадія 1, давала продукт у вигляді прозорого масла.

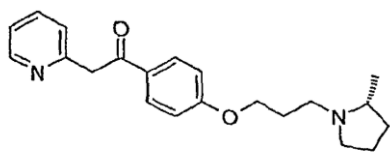
Стадія 2



етиловий ефір 4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-бензойної кислоти

Суміш продукту зі Стадії 1 (6,5 г, 27 ммоль), R-2-метилпіролідинбензолсульфонової кислоти (16 г, 67 ммоль), карбонату калію (11 г, 80 ммоль) і йодиду натрію (50 мг, 0,3 ммоль) у 100 мл ацетонітрилу перемішували при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали за допомогою  $CH_2Cl_2$ , об'єднували і концентрували. Залишок розчиняли в  $CH_2Cl_2$ , промивали насиченим розчином  $NaHCO_3$ , водою, насиченим розчином NaCl, потім сушили над  $Na_2SO_4$  з одержанням 7,5 г (96%) етилового ефіру 4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]бензойної кислоти; MS  $m/z$  = 292 (M + H).

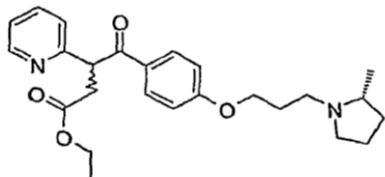
Стадія 3



1-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-ілетанон

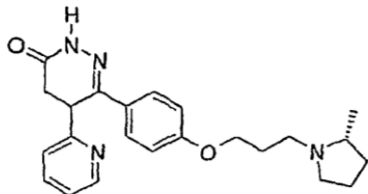
Розчин продукту зі Стадії 2 (4,0 г, 14 ммоль) і 2-метилпіридину (2,6 г, 27 ммоль) у 60 мл ТГФ охолоджували до 0°C, потім додавали по краплях LiHMDS (1,0М, 27 ммоль). По завершенні додавання реакційну суміш перемішували при 45°C протягом ночі. Реакцію гасили льодяною водою, екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл), об'єднували, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Флеш-хроматографія з використанням 10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> давала продукт (3,7 г, 78%); т. пл. 40-42°C; MS m/z = 339 (M + H).

#### Стадія 4



етиловий ефір 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксо-3-піридин-2-ілмасляної кислоти

Суміш гідриду натрію (0,092 г, 3,8 ммоль) у 10 мл DMSO перемішували в атмосфері N<sub>2</sub>, додаючи при цьому по краплях продукт зі Стадії 3 (1,0 г, 3,8 ммоль) у 5,0 мл DMSO. Після перемішування реакційної суміші протягом 30 хвилин додавали по краплях розчин етилбромацетату (0,64 г, 8,83 ммоль) у 6,0 мл толуолу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш потім гасили розчином NH<sub>4</sub>Cl і розчинник випарювали. Залишок екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл), об'єднували, промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розчином NaCl потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням 10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту (0,65 г, 52%).



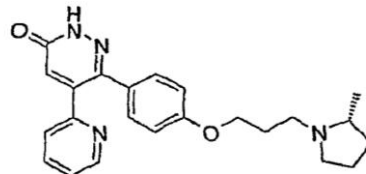
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчин ефірної проміжної сполуки (етиловий ефір 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-феніл]-4-оксо-3-піридин-2-ілмасляної кислоти) (9,2 г, 22 ммоль) і гідазингидрату (2,2 г, 43 ммоль) у 150 мл EtOH перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі.

Флеш-хроматографія з використанням 15% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з 0,5% iPrNH<sub>2</sub> з наступною обробкою продукту 1н розчином HCl у EtOH давала гідрохлорид

6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (6,1 г, 71%); т. пл. 133°C (розкл.); MS m/z = 393 (M + H).

#### Приклад 112

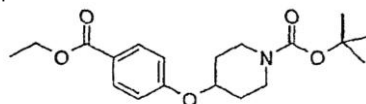


6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-5-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

До суміші Прикладу 111 (0,39 г, 1,0 ммоль) у 4,0 мл води додавали 3-нітробензолсульфонат натрію (0,18 г, 0,78 ммоль) і NaOH (0,12 г, 3,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100°C, додаючи при цьому 2,5 мл EtOH для одержання гомогенної реакційної суміші. Через 2 години при 100°C реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 2н розчин HCl для доведення pH до ~6, потім реакційну суміш екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20 мл), потім промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, насиченим розчином NaCl і потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 10% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і 0,5% iPrNH<sub>2</sub> з одержанням продукту. Гідрохлоридну сіль одержували шляхом обробки вільної основи 1н розчином HCl у EtOH (0,14 г, 35%); т. пл. 234°C (розкл.); MS m/z = 391 (M + H).

#### Приклад 113

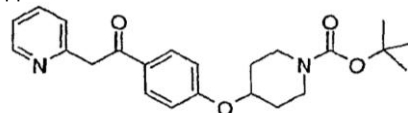
##### Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-(4-етоксикарбонілфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий ефір 4-(4-етоксикарбонілфенокси)піперидин-1-карбонової кислоти одержували з етилового ефіру 4-оксибензойної кислоти і трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти з використанням процедури, описаної в Прикладі 103 Стадія 1; т. пл. 76-78°C; MS m/z = 350 (M + H).

##### Стадія 2

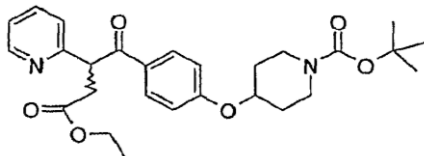


трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-піридин-2-ілацетил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру 4-(4-етоксикарбонілфенокси)піперидин-1-карбонової кислоти (3,5 г, 10 ммоль) і 2-метилпіридин (1,9 г, 2,0 ммоль) у 50 мл ТГФ перемішували при 0°C, додаючи при цьому по краплях LiHMDS (1,0М, 22 мл). Реакційну суміш перемішували при 45°C

протягом ночі, потім гасили льодяною водою і розчинник випарювали. Залишок екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 30$  мл) і об'єднали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шари промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували з одержанням продукту; т. пл.  $138-140^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 397$  ( $M + H$ ).

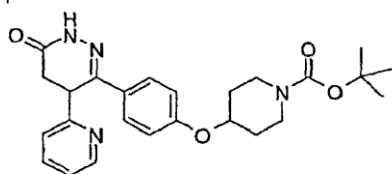
## Стадія 3



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбоніл-2-піридин-2-ілпропіоніл)-фенокс]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш гідриду натрію (0,21 г, 8,8 ммоль) у 10 мл DMSO перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$ , додаючи при цьому по краплях трет-бутиловий ефір 4-[4-(2-піридин-2-ілацетил)-фенокс]-піперидин-1-карбонової кислоти (3,50 г, 8,83 ммоль) у 15 мл DMSO. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин етилбромацетату (1,47 г, 8,83 ммоль) у 8,0 мл толуолу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і розчинник випарювали. Залишок екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 20$  мл), об'єднували, промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$  і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищений продукт очищали хроматографією Combiflash ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до 1% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням продукту (4,0 г, 94%); т. пл.  $118-120^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 483$  ( $M + H$ ).

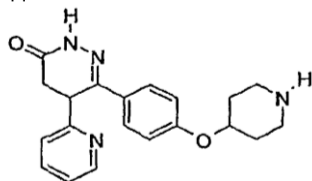
## Стадія 4



трет-бутиловий ефір 4-[4-(6-оксо-4-піридин-2-іл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокс]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин продукту зі Стадії 3 (4,0 г, 8,3 ммоль) і гідразингідрату (0,83 г, 16 ммоль) у 30 мл EtOH перемішували при  $90^\circ\text{C}$  протягом ночі. Жовту суспензію концентрували до ~15 мл EtOH. Тверду речовину збирали і промивали холодним EtOH з одержанням продукту (2,05 г, 55%); т. пл.  $213-214^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 395$  ( $M - \text{iBu} + H$ ).

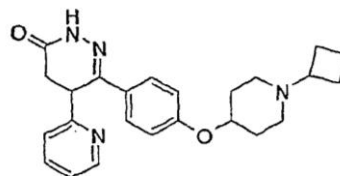
## Приклад 113



6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-5-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з продукту Стадії 4 з використанням процедур, описаних у Прикладі 102 Стадія 3; MS  $m/z = 351$  ( $M + H$ ).

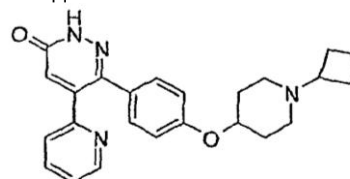
## Приклад 114



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

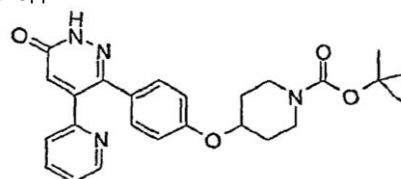
Цю сполуку одержували з використанням процедури Прикладу 103; т. пл.  $199^\circ\text{C}$  (розкл.); MS  $m/z = 405$  ( $M + H$ ).

## Приклад 115



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

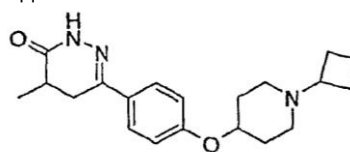


трет-бутиловий ефір 4-[4-(6-оксо-4-піридин-2-іл-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-фенокс]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш продукту Прикладу 113 Стадія 4 (0,3 г, 0,67 ммоль) і карбонату цезію (0,65 г, 2 ммоль) у 4,0 мл DMSO нагрівали на повітрі при  $150^\circ\text{C}$  протягом 0,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  мл) і об'єднували.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  розчин промивали насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищений продукт кристалізували з MeOH і простого ефіру з одержанням Вос-продукту; т. пл.  $210-2^\circ\text{C}$ ; MS  $m/z = 449$  ( $M + H$ ).

6-[4-(1-Циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он одержували з продукту Стадії 1 з використанням процедур, описаних у Прикладі 102 Стадія 3 і Прикладі 103; т. пл.  $203^\circ\text{C}$  (розкл.); MS  $m/z = 403$  ( $M + H$ ).

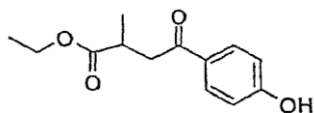
## Приклад 116



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4-метил-5-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

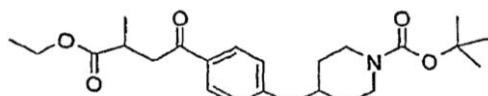




етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-2-метил-4-оксомасляної кислоти

Розчин 4-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксомасляної кислоти (10 г, 45 ммоль) і 150 мл 48% HBr у 20 мл AcOH нагрівали до 100°C протягом 48 годин. Розчинник випарювали і додавали EtOH (3×30 мл) і упарювали з одержанням етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-2-метил-4-оксомасляної кислоти (9,96 г, 93%); MS  $m/z$  = 259 (M + 23).

Стадія 2

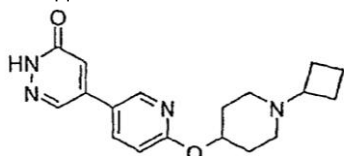


трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілбутирил)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілбутирил)-фенокси]піперидин-1-карбонової кислоти одержували з використанням процедури, описаної в Прикладі 102 Стадія 1; MS  $m/z$  = 442 (M + 23).

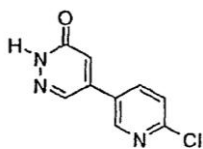
Кінцевий продукт 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)феніл]-4-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он-HCl одержували з трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбонілбутирил)фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти з використанням процедур, описаних у Прикладі 102 Стадія 3 і Прикладі 103; т. пл. 257-9°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H).

Приклад 117



5-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1



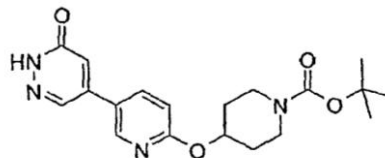
5-(6-хлорпіридин-3-іл)-2Н-піридазин-3-он

4,5-Дихлорпіридазин-6-он (10 г, 60,6 ммоль) і 57% мас. йодистоводневої кислоти у воді (80 мл, 1,0 ммоль) нагрівали до 150°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, тверду речовину промивали тіосульфатом натрію. Неочищений продукт розтирали в порошок з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :MeOH (1:1) і фільтрували з одержанням 5-йод-2Н-піридазин-3-ону (4,64 г, 35%).

Суміш 5-йод-2Н-піридазин-3-ону (4,64 г, 21 ммоль) і 30% формальдегіду у воді нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й одержану тверду речовину фільтрували з одержанням 2-гідрометил-5-йод-2Н-піридазин-3-ону (5,2 г, 99%).

Суміш 2-гідрометил-5-йод-2Н-піридазин-3-ону (1,15 г, 4,56 ммоль) і 2-хлор-5-піридинборонової кислоти (0,72 г, 4,57 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)-паладію(0) (0,53 г, 0,46 ммоль) і карбонату калію (1,89 г, 13,7 ммоль) у 30 мл 1,2-диметоксітану і 10 мл води дегазували протягом 3 хвилин, потім нагрівали до 85°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і промивали етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, концентрували і розтирали в порошок із простим ефіром з одержанням 5-(6-хлорпіридин-3-іл)-2Н-піридазин-3-ону (0,4 г, 36%); MS  $m/z$  = 208 (M + H).

Стадія 2

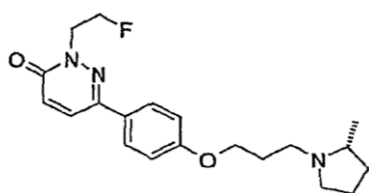


трет-бутиловий ефір 4-[5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин 5-(6-хлорпіридин-3-іл)-2Н-піридазин-3-ону (73 мг, 0,35 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (140 мг, 0,70 ммоль) у 2,7 мл DMSO перемішували, додаючи при цьому по краплях KOtBu у 2-метил-2-пропанолі (1,0М, 14,4 мл). Після перемішування при 110°C протягом ночі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 2 мл води. Суміш екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×10 мл), екстракти об'єднували і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищений продукт очищали за допомогою препаративної ТШХ із використанням 10% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з одержанням 71 мг (54%) трет-бутилового ефіру 4-[5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-4-іл)-піридин-2-ілокси]піперидин-1-карбонової кислоти; MS  $m/z$  = 273 (M-Вос - H).

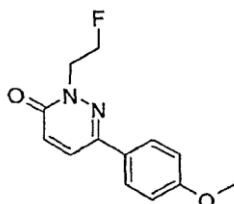
Приклад 117 у формі гідрохлориду одержували з продукту Стадії 2 з використанням процедур, описаних у Прикладі 102 Стадія 3 і Прикладі 103; т. пл. 232-4°C; MS  $m/z$  = 327 (M + H).

Приклад 118



2-(2-фторетил)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

Стадія 1



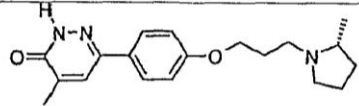
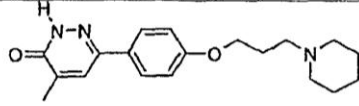
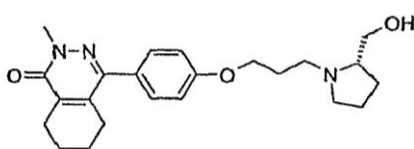
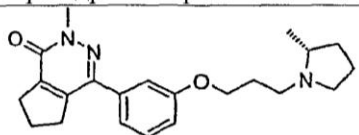
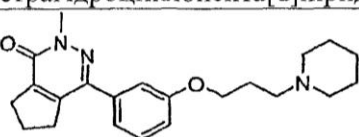
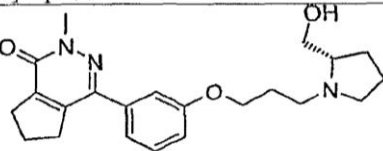
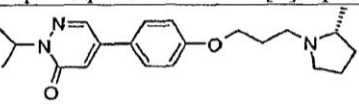
2-(2-фторетил)-6-(4-метоксифеніл)-2H-піридазин-3-он

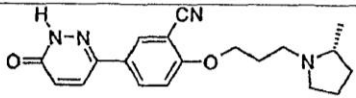
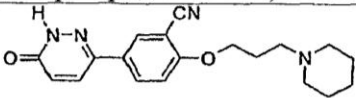
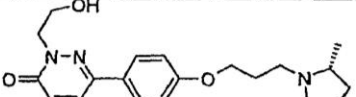
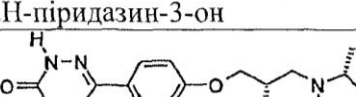
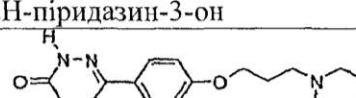
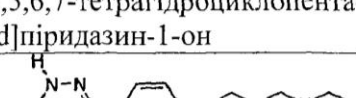
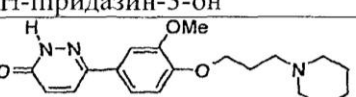
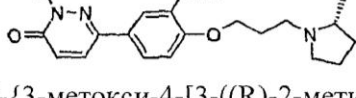
Суміш 6-(4-метоксифеніл)-2H-піридазин-3-ону (170 мг, 0,83 ммоль), 1-бром-2-фторетану (122,5 мг, 1,5 екв.), NaI (20 мг) і карбонату цезію (553 мг, 2,0 екв.) у 5 мл CH<sub>3</sub>CN нагрівали до 70°C протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували і концентрували. Продукт очищали хроматографією ISCO Combiflash з використанням 50% гексану і EtOAc з одержанням 2-(2-фторетил)-6-(4-метоксифеніл)-2H-піридазин-3-ону (200 мг, 97%); MS m/z = 349 (M + H).

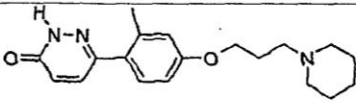
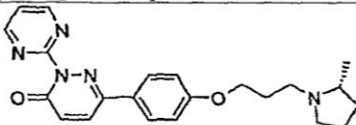
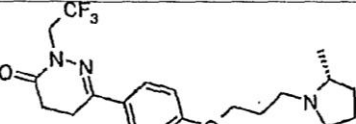
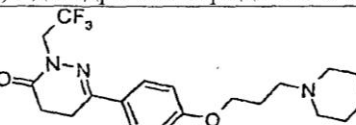
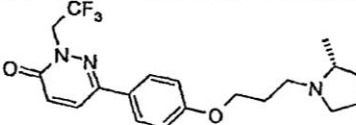
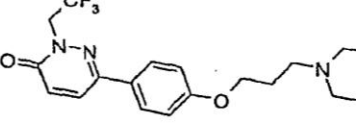
Приклад 118 у формі гідрохлориду одержували з продукту Стадії 1 з використанням процедур, описаних у Прикладі 1 і Прикладі 86; т. пл. 135-6°C; MS m/z = 360 (M + H).

Наступні сполуки одержували у вигляді HCl-солей, якщо не зазначене інше, з використанням способів Прикладу 1, Прикладу 11 або Прикладу 91.

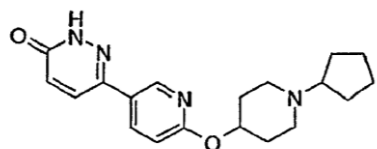
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
119	<p>6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	252-3	332 (M + H)
120	<p>6-[3-фтор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он</p>	240-2	332 (M + H)
121	<p>4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]феніл}-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	201-3	330 (M + H)

122	 <p>4-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	207-8	328 (M + H)
123	 <p>4-метил-6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он</p>	227-9	328 (M + H)
124	 <p>4-{4-[3-((S)-2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-5,6,7,8-тетрагідро-2H-фталазин-1-он</p>	120-2	398 (M + H)
125	 <p>2-метил-4-{3-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	172-4	368 (M + H)
126	 <p>2-метил-4-[3-(піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	189-190	368 (M + H)
127	 <p>4-{3-[3-((S)-2-гідроксиметилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-метил-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он</p>	193-4	384 (M + H)
128	 <p>2-ізопропіл-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	251-3	356 (M + H)

129	 <p>2-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрил</p>	>200 розкл. основа	339 (M + H)
130	 <p>2-[3-(піперидин-1-іл)-пропокси]-5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-бензонітрил</p>	207-9 основа	339 (M + H)
131	 <p>2-(2-гідроксіетил)-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	95-98 основа	358 (M + H)
132	 <p>6-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	163-7 основа	328 (M + H)
133	 <p>4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента-[d]піридазин-1-он</p>	134 розкл. основа	354 (M + H)
134	 <p>6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	186 розкл. основа	314 (M + H)
135	 <p>6-[3-метокси-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	175 розкл. основа	344 (M+H)
136	 <p>6-{3-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	148 розкл. основа	344 (M + H)

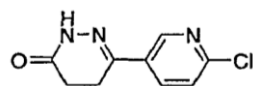
137	 6-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он	114 розкл. основа	328 (M + H)
138	 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піримідин-2-іл-2Н-піридазин-3-он	>200 тратрат	392 (M + H)
168	 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он	76-78 основа	398 (M + H)
169	 6-{4-[3-піперидин-1-ілпропокси]-феніл}-2-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он	87-89 основа	398 (M + H)
170	 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-(2,2,2-трифторетил)-2Н-піридазин-3-он	121-123 основа	396 (M + H)
171	 6-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2-(2,2,2-трифторетил)-2Н-піридазин-3-он	128-130 основа	396 (M + H)

Приклад 139



6-[6-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1

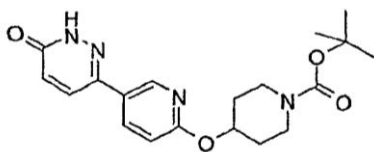


6-(6-хлорпіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

До етил-4-(4-хлор-3-піридил)-4-оксобутирату (5 г, 20,7 ммоль) у етанолі (30 мл) додавали гідразинмоногідрат (964 мкм, 31 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 80°C реакційну суміш концентрували до половини об'єму й одержану жовту тверду речовину відфільтровували і

сушили з одержанням 3,4 г продукту (77%); MS  $m/z = 210$  (M + H).

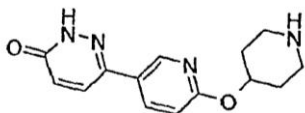
Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (3 г, 14,4 ммоль) у DMSO (40 мл) додавали 4-гідрокси-Вос-піперидин (2,9 г, 14,4 ммоль) з наступним додаванням 1М КtOBu (19 мл). Після перемішування протягом ночі при 100°C на відкритому повітрі реакційну суміш охолоджували, розбавляли дихлорметаном і промивали декілька разів водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 4,9 г неочищеного продукту (92%); MS  $m/z = 373$  (M + H).

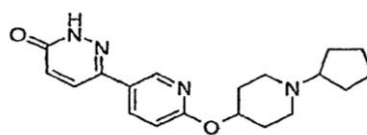
Стадія 3



6-[6-(піперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

До трет-бутилового ефіру 4-[5-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (4,9 г, 13,2 ммоль) у діоксані (30 мл) додавали 4н розчин HCl/діоксан (6,6 мл, 3 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 60°C реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням 4 г продукту у вигляді HCl-солі (кількісний); MS  $m/z = 327$  (M + H).

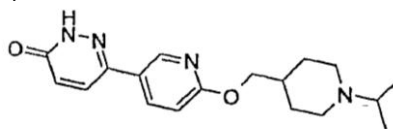
Стадія 4



6-[6-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

До гідрохлориду 6-[6-(піперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-ону (407 мг, 1,18 ммоль) у суміші ДМФА (5 мл), метанолу (15 мл) і оцтової кислоти (250 мкл) додавали циклопентанон (314 мкл, 3,54 ммоль) з наступним додаванням ціаноборогідриду натрію (371 мг, 5,9 ммоль). Після перемішування при 60°C протягом 2 годин реакційну суміш концентрували, розподіляли між дихлорметаном/ін розчином карбонату натрію, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням препаративної ТШХ на пластинках (9:1 дихлорметан:метанол) (25%); т. пл. 233-237°C; MS  $m/z = 341$  (M + H).

Приклад 140



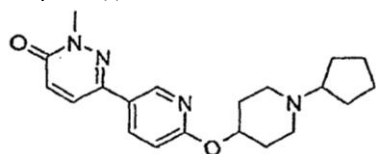
6-[6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

До продукту зі Стадії 1 Прикладу 139 (115 мг, 0,55 ммоль) у DMSO (5 мл) додавали (1-ізопропанолпіперидин-4-іл)метанол (130 мг, 0,83 ммоль) і 1М КtOBu (1,1 мл, 1,1 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 100°C реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином декілька разів, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали препаративною ТШХ на пластинках з одержанням 64 мг продукту (35%); т. пл. 188-191 °C; MS  $m/z = 329$  (M + H).

Наступні приклади одержували з використанням способів Прикладу 139

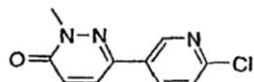
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS $m/z$
141	<p>6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он</p>	217-219	327 (M + H)
142	<p>6-[6-(1-ізопропілпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он</p>	195-197	315 (M + H)

Приклад 143



6-[6-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он

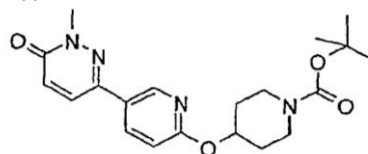
Стадія 1



6-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-2Н-піридазин-3-он

До 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (1,03 г, 4,93 ммоль) у DMSO (40 мл) додавали йодметан (460 мкл, 7,4 ммоль) і карбонат цезію (3,2 г, 9,86 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 100°C на відкритому повітрі реакційну суміш охолоджували, розбавляли дихлорметаном, промивали декілька разів водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 835 мг продукту (79%); MS m/z = 222 (M + H).

Стадія 2



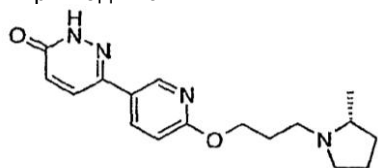
трет-бутиловий ефір 4-[5-(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-2Н-піридазин-3-ону (3 г, 13,6 ммоль) у толуолі (50 мл) додавали 4-гідрокси-Вос-піперидин (2,7 г, 13,6 ммоль) і *l*M KtOBu (16,3 мл, 16,3 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 80°C реакційну суміш концентрували, розподіляли між дихлорметаном/1Н розчином карбонату натрію, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали колонковою хроматографією (99:1 дихлорметан:метанол) з одержанням 2,7 г продукту (51%); MS m/z = 387 (M + H).

Приклади 143-145 синтезували з використанням Прикладу 139 Стадія 3 і Стадія 4 (видалення захисту і відновне амінування) і Прикладу 143 Стадія 1 (алкілювання).

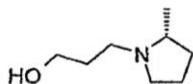
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
143	 6-[6-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он	154-157	355 (M + H)
144	 6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2-метил-2Н-піридазин-3-он	175-180	341 (M + H)
145	 6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2-ізопропіл-2Н-піридазин-3-он	113-115	369 (M + H)

## Приклад 146



6-{6-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-піридин-3-іл}-2Н-піридазин-3-он

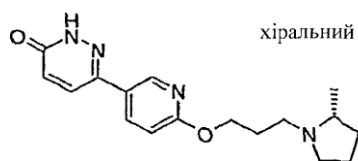
## Стадія 1



3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропан-1-ол

До 3-хлор-1-пропанолу (1,00 г, 10,6 ммоль) у 2-бутаноні (10,00 мл) додавали гідрохлорид R-2-метилпіролідину (1,93 г, 15,9 ммоль), карбонат калію (3,65 г, 26,44 ммоль) і йодид калію (1,76 г, 10,6 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 100°C реакційну суміш фільтрували, розподіляли між дихлорметаном/водою, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 495 мг продукту (33%); MS m/z = 144 (M + H).

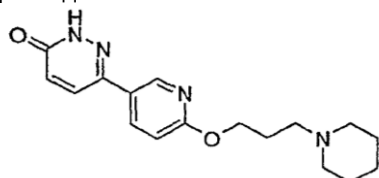
## Стадія 2



6-{6-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-піридин-3-іл}-2Н-піридазин-3-он

До 6-(6-хлорпіридин-3-іл)-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (599 мг, 2,86 ммоль) (стадія 1 Приклад 139) у DMSO (15 мл) додавали 3-(K)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропан-1-ол (495 мг, 3,46 ммоль) і 1M K<sub>2</sub>O<sup>t</sup>Bu (5,72 мл). Після перемішування протягом ночі при 110°C на відкритому повітрі реакційну суміш охолоджували і виливали у воду, екстрагували дихлорметаном, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням препаративної ТШХ на пластинках (9:1 дихлорметан:метанол) з одержанням 68 мг; т. пл. 178-181°C; MS = m/z 315 (M + H).

## Приклад 147

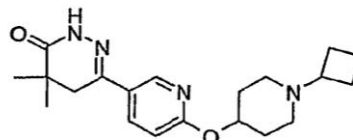


6-[6-(3-піперидин-1-ілпропокси)-піридин-3-іл]-2Н-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням проміжної сполуки зі Стадії 1 Прикладу 139 і 3-

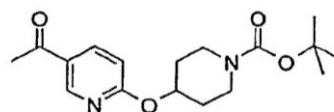
піперидин-1-ілпропанолу, використовуючи способи, описані для Прикладу 146; т. пл. 155-158°C; MS m/z = 315 (M + H).

## Приклад 148



6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

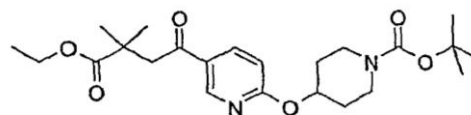
## Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-(5-ацетилпіридин-2-ілокси)-піперидин-1-карбонової кислоти

До 4-гідрокси-Вос-піперидину (1,55 г, 7,71 ммоль) у DMSO (12 мл) додавали 1M K<sup>t</sup>O<sup>t</sup>Bu (8,36 мл), з наступним додаванням 1-(6-хлорпіридин-3-іл)етанону (1,00 г, 6,43 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 100°C реакційну суміш виливали у воду, екстрагували дихлорметаном, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (7:3 гексан:етилацетат) з одержанням 0,5 г продукту (25%); MS m/z = 321 (M + H).

## Стадія 2

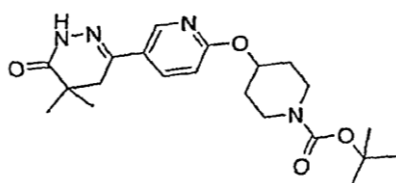


трет-бутиловий ефір 4-[5-(3-етоксикарбоніл-3-метилбутирил)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До трет-бутилового ефіру 4-(5-ацетилпіридин-2-ілокси)-піперидин-1-карбонової кислоти (1,36 г, 4,24 ммоль) у ТГФ (15 мл) при -78°C додавали 0,5M біс(триметилсиліл)амід калію в толуолі (17 мл) і перемішували протягом 30 хвилин, а потім додавали етиловий ефір 2-бром-2-метилпропіонової кислоти (1,25 мл, 8,49 ммоль) при -78°C. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакцію гасили 1н розчином HCl, екстрагували дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (7:3 гексан:етилацетат) з одержанням 0,458 г продукту (25%); MS m/z = 435 (M + H).

## Стадія 3

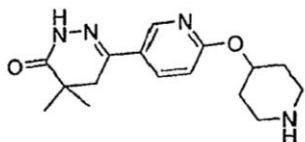




трет-бутиловий ефір 4-[5-(5,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До трет-бутилового ефіру 4-[5-(3-етоксикарбоніл-3-метилбутирилпіридин-2-ілокси)піперидин-1-карбонової кислоти (0,318 г, 0,732 ммоль) у 2-пропанолі (8 мл) додавали гідразинмоногідрат (2 мл). Після перемішування протягом ночі при 120°C реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном/водою, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 0,235 мг продукту (80%); MS m/z = 403 (M + H).

Стадія 4

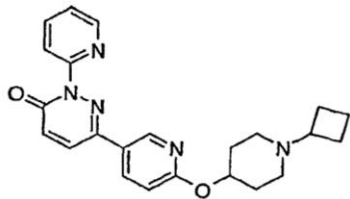


4,4-диметил-6-[6-(піперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

До трет-бутилового ефіру 4-[5-(5,5-диметил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-піридин-2-ілокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,340 г, 0,845 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали TFA (0,700 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ~3 годин реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням продукту у вигляді TFA солі (кількісний); MS m/z = 303 (M + H).

Приклад 148 одержували з використанням продукту зі Стадії 4 і циклобутанону, використовуючи процедуру Прикладу 139 Стадія 4; т. пл. 240-245; MS m/z = 357 (M + H).

Приклад 149



6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

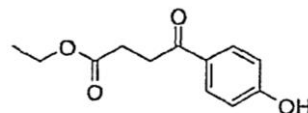
Стадія 1

До сполуки Прикладу 141 (0,509 г, 1,56 ммоль) у ДМФА (8 мл) додавали карбонат калію (0,431 г, 3,12 ммоль), 2-бромпіридин (0,223 мл, 2,34 ммоль) і йодид міді(I) (0,0297 г, 0,156 ммоль). Після перемішування при 150°C протягом 4 годин реакційну суміш охолоджували, розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт

очищали з використанням препаративної ТШХ на пластинках (9:1 дихлорметан:метанол), розчиняли в метанолі з додаванням 1н розчину HCl у простому ефірі (~2 мл), концентрували і перекристалізовували з метанолу/простого ефіру у вигляді HCl-солі з одержанням 0,223 мг продукту (33%); т. пл. 261-262°C; MS m/z = 404 (M + H).

Приклад 150

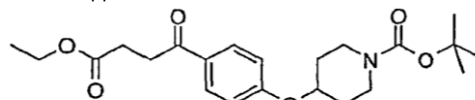
Стадія 1



етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-4-оксомасляної кислоти

До етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомасляної кислоти (4,5 г, 19,0 ммоль) додавали 48% розчин HBr (50 мл). Після перемішування протягом ночі при 120°C реакційну суміш концентрували і додавали декілька разів етанол і концентрували з одержанням 4,18 г продукту (94%); MS m/z = 223 (M + H).

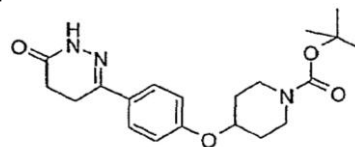
Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До трифенілфосфіну (2,48 г, 9,48 ммоль) у ТГФ (25 мл) додавали 40% мас/мас, розчин DEAD у толуолі (4,00 мл, 8,95 ммоль) і реакційну суміш охолоджували при 0°C, а потім додавали суміш 4-гідрокси-Вос-піперидину (1,44 г, 7,14 ммоль) і етилового ефіру 4-(4-гідроксифеніл)-оксомасляної кислоти (1,3 г, 5,8 ммоль) у ТГФ (25 мл). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували і продукт очищали з використанням колонки Single Step (7:3 гексан: етил ацетат) з одержанням 2,17 г продукту (91%); MS m/z - 406 (M + H).

Стадія 3

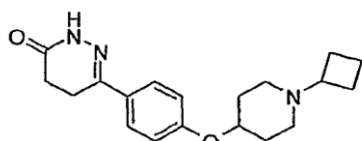


трет-бутиловий ефір 4-[4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (2,68 г, 6,61 ммоль) у 2-пропанолі (25 мл) додавали гідразинмоногідрат (0,662 г, 13,2 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 120°C реакційну суміш концентрували, розподіляли між дихлорметаном/водою, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували у

вакуумі з одержанням 2,18 г продукту (88%); MS  $m/z$  - 374 (M + H).

Приклад 150



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Трифторацетат 6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону одержували з використанням умов, описаних для Прикладу 148 Стадія 4.

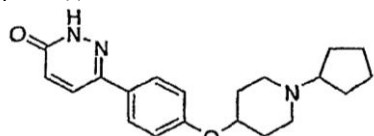
До трифторацетату 6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (6,50 г,

23,8 ммоль) у ДМФА (10 мл), метанолі (50 мл) і оцтовій кислоті (2 мл) додавали циклобутанон (5,33 мл, 71,3 ммоль) і ціаноборогідрид натрію (7,47 г, 119 ммоль) порціями. Після перемішування при 60°C протягом 4 годин реакційну суміш концентрували, розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (9:1 дихлорметан:метанол) і перекристалізовували з хлороформу/простого ефіру з одержанням 2,2 г продукту (40%); т. пл. 196-198°C; MS  $m/z$  - 328 (M + H).

Приклади 151-153 синтезували з використанням процедур Прикладу 150.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS $m/z$
150	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	196-198	328 (M + H)
151	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3-фторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	195-197	346 (M + H)
152	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	157-158	356 (M + H)
153	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3-фторфеніл]-4,4-диметил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	147-149	374 (M + H)

## Приклад 154



6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он

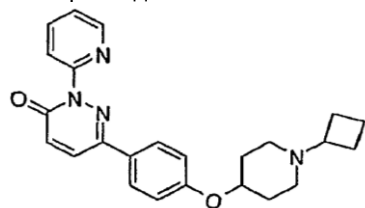
До сполуки Прикладу 150 (130 мг, 3,81 ммоль) у DMSO (3 мл) додавали карбонат цезію (248 мг, 7,61 ммоль). Після перемішування при

130°C протягом 2 годин на відкритому повітрі реакційну суміш фільтрували, розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням препаративної ТШХ на пластинах (9:1 дихлорметан:метанол) з одержанням 48 мг продукту (37%); т. пл. 211-213°C; MS m/z = 340 (M + H).

Приклади 155-156 синтезували з використанням способів, описаних для Прикладу 154.

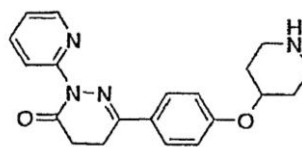
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
154	 6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он	211-213	340 (M + H)
155	 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он	215-220	326 (M + H)
156	 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3-фторфеніл]-2H-піридазин-3-он	236-238	344 (M + H)

## Приклад 157



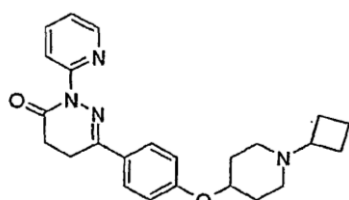
До сполуки Прикладу 150 (1,50 г, 4,58 ммоль) у DMSO (20 мл) додавали карбонат калію (1,90 г, 13,7 ммоль), 2-бромпіридин (0,872 г, 9,16 ммоль) і йодид міді(І) (0,0872 г, 0,458 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 150°C на відкритому повітрі реакційну суміш фільтрували, розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (9:1 дихлорметан:метанол), розчиняли в метанолі і додавали 1н розчин HCl/простий ефір (~2 мл), концентрували і продукт перекристалізовували з метанолу/простого ефіру у вигляді HCl-солі з

одержанням 53 мг; т. пл. >240°C (розкл.); MS m/z = 403 (M + H).

Приклад 158  
Стадія 1

6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

До трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-карбоксипропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбоної кислоти (1,34 г, 3,55 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) додавали 2-гідразінопіридин (1,94 г, 17,8 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 120°C реакційну суміш концентрували у вакуумі і продукт очищали з використанням колонки Single Step (9:1 дихлорметан:метанол) з одержанням 295 мг; MS m/z = 351 (M + H).

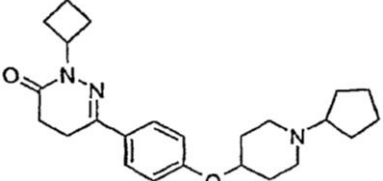
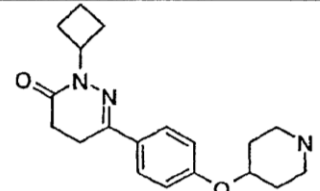
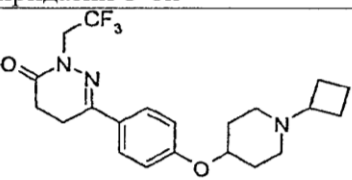
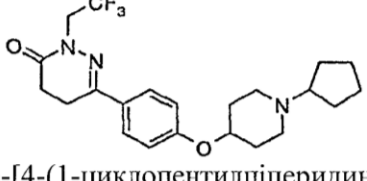


6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

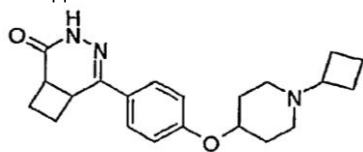
Приклад 158 синтезували з продукту Стадії 1 шляхом відновного амінування, описаного для Прикладу 150, і утворення HCl-солі; т. пл. 263-265; MS m/z = 405 (M + H).

Приклади 159-167 одержували з використанням способів, описаних для Прикладів 150-157.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
159	<p>6-[4-((R)-1-циклогексилпіролідін-3-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	184-6	342 (M + H)
160	<p>6-[4-((R)-1-циклогексилпіролідін-3-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	200-2	340 (M + H)
161	<p>6-[4-((R)-1-циклобутилпіролідін-3-ілокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он</p>	--	311 (M + H)
162	<p>6-[4-((R)-1-циклопентилпіролідін-3-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	--	328 (M + H)
163	<p>2-циклобутил-6-[4-((R)-1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	120-123	382 (M + H)

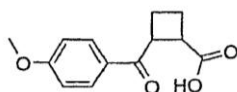
164	 <p>2-циклобутил-6-[4-((R)-1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	100-104	396 (M + H)
165	 <p>2-циклобутил-6-[4-піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	168-170	328 (M + H)
166	 <p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	146-147	410 (M + H)
167	 <p>6-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2-(2,2,2-трифторетил)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он</p>	225-227	424 (M + H)

## Приклад 172



5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.2.0]окт-4-єн-2-он

## Стадія 1

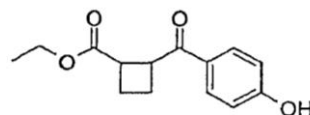


2-(4-метоксибензоїл)-циклобутанкарбонова кислота

До 3-оксабіцикло[3.2.0]гептан-2,4-діону (8,00 г, 63,4 ммоль) у ТГФ (90,00 мл) при -78°C додавали 0,500М п-анізилмагнійбромід (133 мл, 66,6 ммоль) у ТГФ (90 мл) по краплях. Після перемішування при -78°C протягом 2 годин реакцію гасили льодяною водою і концентрували. Водний

шар підкисляли і білу тверду речовину відфільтровували і сушили з одержанням 9,72 г продукту (65%); MS m/z = 233 (M - H).

## Стадія 2

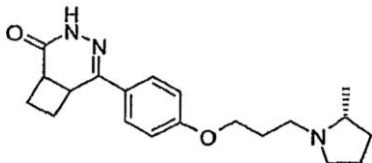


етиловий ефір 2-(4-гідроксибензоїл)-циклобутанкарбонової кислоти

До 2-(4-метоксибензоїл)-циклобутанкарбонової кислоти (10,28 г, 43,88 ммоль) додавали 48% розчин бромистого водню у воді (50 мл) і оцтовій кислоті (50 мл). Після перемішування протягом ночі при 120°C реакційну суміш концентрували, перемішували з етанолом декілька разів і продукт очищали з використанням колонки Single Step (7:3 гексан:етилацетат) з одержанням 7,70 г продукту (71%); MS m/z = 247 (M - H).

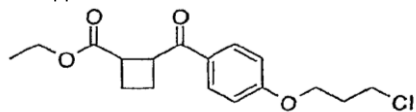
Приклад 172 у вигляді солі HCl синтезували з продукту Стадії 2 з використанням процедур, описаних для Прикладу 150; т. пл. 285-288°C; MS  $m/z$  = 354 (M + H).

Приклад 173



5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-дізабіцикло[4.2.0]окт-4-ен-2-он

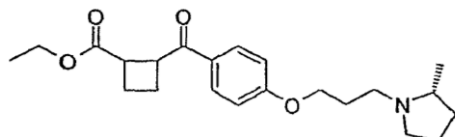
Стадія 1



етиловий ефір 2-[4-(3-хлорпропокси)-бензоїл]-циклобутанкарбонової кислоти

До етилового ефіру 2-(4-гідроксибензоїл)-циклобутанкарбонової кислоти (0,55 г, 2,20 ммоль) в ацетоні (10 мл) додавали карбонат калію (0,91 г, 6,58 ммоль) і 1-бромхлорпропан (0,26 мл, 2,63 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 70°C реакційну суміш фільтрували, розподіляли між дихлорметаном/водою, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (9:1 гексан:етилацетат) з одержанням 0,30 г продукту (42%); MS  $m/z$  = 325 (M + H).

Стадія 2

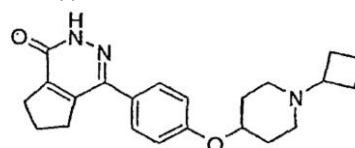


етиловий ефір 2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-бензоїл}-циклобутанкарбонової кислоти

До етилового ефіру 2-[4-(3-хлорпропокси)-бензоїл]-циклобутанкарбонової кислоти (0,300 г, 0,924 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл) додавали (R)-2-метилпіролідін, сіль бензолсульфонової кислоти (0,337 г, 1,38 ммоль), карбонат калію (0,383 г, 2,77 ммоль) і йодид калію (0,153 г, 0,924 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 80°C реакційну суміш фільтрували, розбавляли дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням колонки Single Step (5% метанол/дихлорметан) з одержанням 0,213 г продукту (62%); MS  $m/z$  = 374 (M+H).

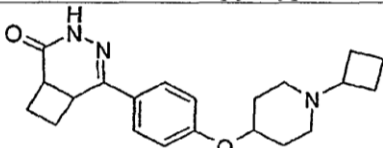
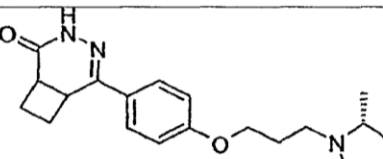
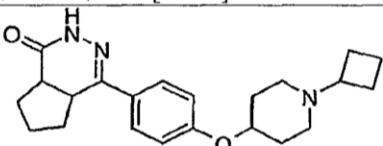
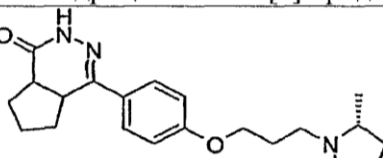
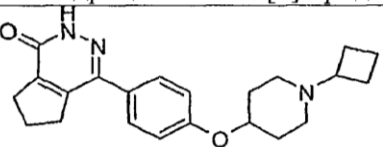
Приклад 173 синтезували з використанням способів, описаних для Прикладу 1 і Прикладу 11.

Приклад 176

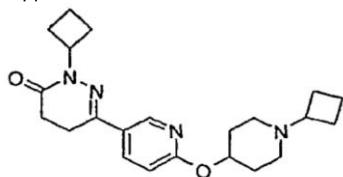


4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[d]піридазин-1-он

До сполуки Прикладу 174 (0,500 г, 1,36 ммоль) у DMSO (5 мл) додавали карбонат цезію (0,887 г, 2,72 ммоль). Після перемішування протягом ночі при 140°C на відкритому повітрі реакційну суміш виливали у воду, екстрагували дихлорметаном, промивали водою/насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували. Продукт очищали з використанням препаративної ТШХ на пластинках (9:1 дихлорметан:метанол); т. пл. 210-213°C; MS  $m/z$  = 366 (M + H).

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
172	 <p>5-[1-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.2.0]окт-4-ен-2-он</p>	285-288	354 (M + H)
173	 <p>5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.2.0]окт-4-ен-2-он</p>	218-220	342 (M + H)
174	 <p>4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2,4а,5,6,7,7а-гексагідроциклопента[д]піридазин-1-он</p>	>255 розкл.	368 (M + H)
175	 <p>4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2,4а,5,6,7,7а-гексагідроциклопента[д]піридазин-1-он</p>	218-219	356 (M + H)
176	 <p>4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-2,5,6,7-тетрагідроциклопента[д]піридазин-1-он</p>	210-213	366 (M + H)

Приклад 177



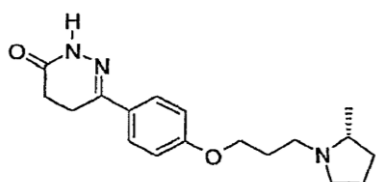
2-циклобутил-6-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-піридин-3-іл]-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

Цю сполуку одержували з використанням етил-4-(4-хлор-3-піридил)-4-оксобутирату і цик-

лобутилгідрозину з використанням способів, описаних для Прикладів 139 і 143; т. пл. 146-49; MS m/z = 384 (M + H).

Приклад 178

Спосіб А

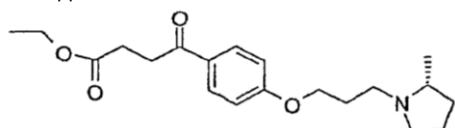


6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1

Етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-4-оксомасляної кислоти (3,0 г, 13,5 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (4,2 г, 27 ммоль) і  $K_2CO_3$  (5,6 г, 41 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш фільтрували, концентрували й очищали хроматографією на силікагелі з одержанням 3,2 г продукту (80%).

Стадія 2

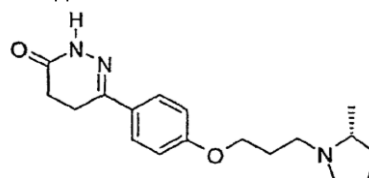


етиловий ефір 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомасляної кислоти

Продукт зі Стадії 1 (3,1 г, 10,4 ммоль), R-2-метилпіролідин · HCl (2,5 г, 21 ммоль), KI (0,9 г) і  $K_2CO_3$  (4,1 г, 2,9 ммоль) в ацетонітрилі (75 мл)

перемішували при 90°C протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і концентрували. Залишок розчиняли в  $Et_2O$  (75 мл) і промивали водою і розчином NaCl, сушили ( $MgSO_4$ ) і концентрували до одержання масла; MS  $m/e$  = 348 (M + H).

Стадія 3



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

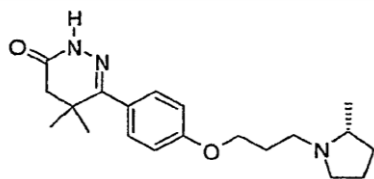
Продукт зі Стадії 2 (3,0 г, 8,6 ммоль) і гідрозингідрат (0,33 г, 10 ммоль) у ізопропанолі (50 мл) перемішували при 95°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували і продукт перекристалізовували з EtOAc-гексану; т. пл. 142-45; MS  $m/z$  = 316 (M + H).

Приклади в наступній Таблиці синтезували з використанням умов, описаних для Прикладу 178, виходячи з етилового ефіру 4-(4-гідроксифеніл)-2,2-диметил-4-оксомасляної кислоти або етилового ефіру 4-(3-фтор-4-гідроксифеніл)-4-оксомасляної кислоти.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS $m/z$
179	<p>4,4-диметил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	140-2 основа	344 (M + H)
180	<p>6-{3-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	132-3 основа	334 (M + H)
181	<p>6-[3-фтор-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	164-166 основа	334 (M + H)

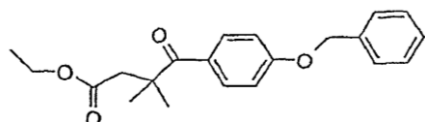


## Приклад 182



5,5-диметил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

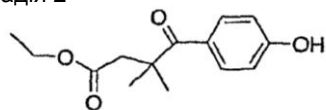
## Стадія 1



етиловий ефір 4-(4-бензилоксифеніл)-3,3-диметил-4-оксомасляної кислоти

До (4-бензилоксифеніл)-триметилсиланілоксіацетонітрилу (3,0 г, 9,63 ммоль) у ТГФ (100 мл) в атмосфері азоту додавали LDA (7,2 мл розчину 2М у ТГФ) при  $-72^{\circ}\text{C}$ . Через 0,5 години додавали по краплях метил 3-метилбут-2-еноат (1,23 мл, 10,1 ммоль) у 1 ТГФ (15 мл). Реакційну суміш перемішували при  $0^{\circ}\text{C}$  протягом 4 годин і потім додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . ТГФ видаляли при зниженому тиску, додавали  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 мл) і промивали насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , водою, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували з одержанням масла. Масло розчиняли в ТГФ (50 мл) і додавали по краплях TBAF (10,1 мл розчину 1М у ТГФ) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування протягом 12 годин при кімнатній температурі реакційну суміш концентрували, розчиняли в  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали водою, розчином  $\text{NaCl}$  і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Продукт очищали хроматографією на силікагелі (10-20%  $\text{EtOAc}$ /гексан) з одержанням 1,5 г; т. пл.  $72-73^{\circ}\text{C}$ .

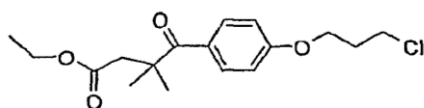
## Стадія 2



етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-3,3-диметил-4-оксомасляної кислоти

Продукт зі Стадії 1 (1,25 г, 3,83 ммоль) і 10% Pd/C (0,3 г) у MeOH (50 мл) гідрували в апараті Парра доти, поки аналіз ТШХ не показав завершення реакції. Суміш фільтрували, концентрували з одержанням масла і використовували безпосередньо на наступній стадії; MS  $m/z$  = 204 (M-OMe).

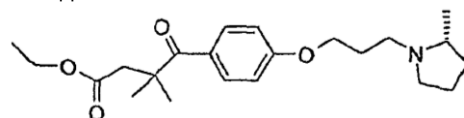
## Стадія 3



етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-3,3-диметил-4-оксомасляної кислоти

Продукт зі Стадії 2 (1,0 г, 4,2 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (1,0 г, 8 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували, концентрували з одержанням масла й очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (10%  $\text{EtOAc}$ /гексан) з одержанням 0,7 г.

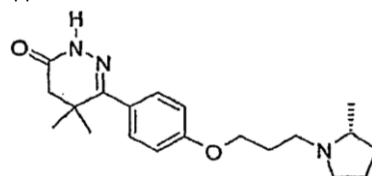
## Стадія 4



етиловий ефір 3,3-диметил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомасляної кислоти

Продукт зі Стадії 3 (0,75 г, 2,4 ммоль), R-2-метилпіролідин-сіль бензолсульфонової кислоти (1,0 г, 5 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 г, 7 ммоль) і KI (0,1 г) в ацетонітрилі (25 мл) нагрівали при  $90^{\circ}\text{C}$  протягом 2 днів. Реакційну суміш фільтрували, концентрували, розчиняли в  $\text{Et}_2\text{O}$  і промивали водою, розчином  $\text{NaCl}$  і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) з одержанням 0,7 г продукту у вигляді масла; MS  $m/z$  = 376 (M + H).

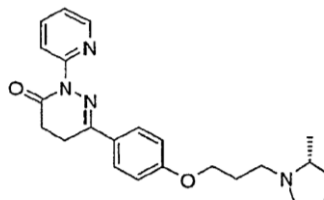
## Стадія 5



5,5-диметил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

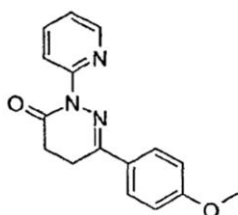
Продукт зі Стадії 4 (0,75 г, 2,1 ммоль) і гідразингідрат (2,0 мл) в ацетонітрилі (25 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували і продукт перекристалізовували з використанням  $\text{Et}_2\text{O}$ -гексану з одержанням 600 мг продукту (71%); т. пл.  $118-121^{\circ}\text{C}$ ; MS  $m/z$  = 344 (M + H).

## Приклад 183



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

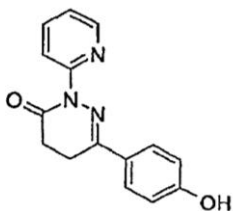
## Стадія 1



6-(4-метоксифеніл)-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 1-горлій круглодонній колбі, оснащений пасткою Діна-Старка і холодильником, 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомасляну кислоту (5,0 г, 20 ммоль), 2-гідразінопіридин (3,9 г, 36 ммоль) і п-толуолсульфонову кислоту (0,3 г) у 100 мл бензолу нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин, видаляючи при цьому воду. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали рівний об'єм Et<sub>2</sub>O і продукт збирали; т. пл. > 300°C. Цю тверду речовину розчиняли в HOAc (50 мл) і нагрівали при 100°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в EtOAc і промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, розчином NaCl і сушили (MgSO<sub>4</sub>). Розчинник концентрували з одержанням в'язкого масла; MS m/z = 282 (M + H).

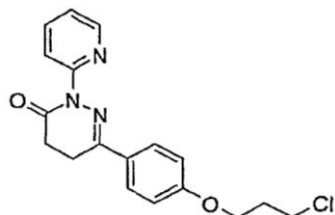
#### Стадія 2



6-(4-гідроксифеніл)-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

До продукту зі Стадії 1 (1,25 г, 4,4 ммоль) у DCM (30 мл) додавали BBr<sub>3</sub> (30 мл, 1M у DCM) по краплях при 0°C. Після перемішування 4 годин при кімнатній температурі суміш охолоджували до 0-5°C на льодяній бані, додаючи при цьому по краплях насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Додавали додаткову кількість води і DCM видаляли при зниженому тиску. Тверду речовину збирали і сушили з одержанням 1,1г (93%) жовто-коричневої твердої речовини; т. пл. > 220°C; MS m/z = 268 (M + H).

#### Стадія 3

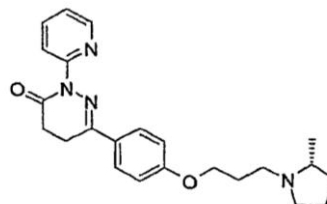


6-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Продукт зі Стадії 3 (5,0 г, 20 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (5,9 г, 37,4 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,8 г, 56 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) нагрівали до тем-

ператури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували з одержанням в'язкого масла. Продукт розчиняли в EtOAc і промивали водою, розчином NaCl і сушили (MgSO<sub>4</sub>). Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (95/5/1 DCM/MeOH/ізопропіламін) з одержанням 3,7 г темного масла; MS m/z = 344 (M + H).

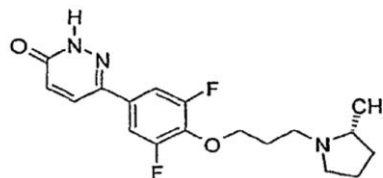
#### Стадія 4



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

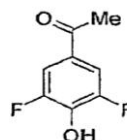
Продукт зі Стадії 3 (3,7 г, 10,8 ммоль), R-2-метилпіролідін-сіль бензолсульфонової кислоти (5,24 г, 21,5 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,46 г, 32,3 ммоль) і KI (0,9 г) в ацетонітрилі (50 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і концентрували. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO (95/5/1 DCM/MeOH/ізопропіламін). Фракції концентрували і HCl-сіль одержували з використанням 2M HCl/простий ефір і перекристалізовували з CH<sub>3</sub>CN/простого ефіру; т. пл. 203-205°C; MS m/z = 393 (M + H).

#### Приклад 184



6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

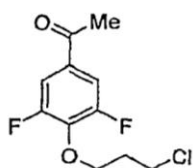
#### Стадія 1



1-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)етанон

Суміш 1-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)етанону (12 г, 64,5 ммоль) і 48% водного розчину HBr (32 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 30 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли водою і водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням 1-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)етанону (10 г, 91%); т. пл. 141-143°C; MS m/z = 171 (M - H).

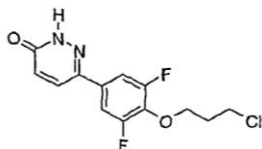
#### Стадія 2



### 1-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]етанон

Суміш 1-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)етанону (8,1 г, 47 ммоль), 3-бром-1-хлорпропану (14,7 г, 93 ммоль) і  $K_2CO_3$  (21,3 г, 154 ммоль) в ацетоні (120 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску, потім розподіляли між водою і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом з одержанням 1-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]етанону (12,9 г, кількісний вихід); MS  $m/z$  = 249 (M + H).

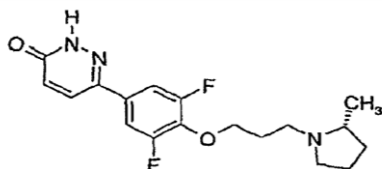
#### Стадія 3



### 6-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-2Н-піридазин-3-он

Суміш 1-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]етанону (11 г, 44,7 ммоль) і моногідрату гліоксалевої кислоти (4,2 г, 46,5 ммоль) в оцтовій кислоті (16 мл) перемішували при 100°C протягом 4 годин. Оцтову кислоту випарювали при зниженому тиску і розбавляли водою потім охолоджували до 0°C і нейтралізували за допомогою гідроксиду амонію до pH 8. До одержаної суміші додавали гідразинмоногідрат (4,3 мл, 86 ммоль) і нагрівали при 100°C протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і тверду речовину фільтрували, потім сушили з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт розтирали в порошок послідовно з 5% водним розчином бікарбонату натрію і із сумішшю метиленхлориду, метанолу, простого ефіру і гексану з одержанням відносно чистого продукту. Продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 120 г силікагелю) хроматографії з використанням від 2 до 8% метанолу в метиленхлориді з одержанням 6-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-2Н-піридазин-3-ону (7,9 г, 59%); MS  $m/z$  = 301 (M + H).

#### Стадія 4

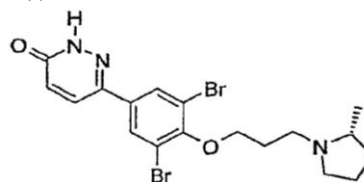


### 6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Суміш 6-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-2Н-піридазин-3-ону (7,9 г, 26,3 ммоль),  $K_2CO_3$  (12,7 г, 91,9 ммоль), NaI (144 мг, 0,96 ммоль) і бензолсульфонату R-

метилпіролідинію (13,4 г, 55,3 ммоль) у  $CH_3CN$  (200 мл) нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 35 годин. Суміш фільтрували через целіт, концентрували при зниженому тиску і розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ) і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 120 г силікагелю) хроматографії з використанням 2 → 5% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 0,25% гідроксиду амонію в метиленхлориді, з одержанням 6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-ону (4,3 г). Продукт осаджували з використанням суміші етанолу й ацетонітрилу з одержанням чистого продукту (0,5 г); т. пл. 169-170°C; MS  $m/z$  = 350 (M + H).

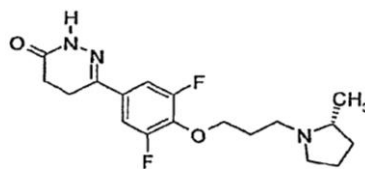
#### Приклад 185



### 6-{3,5-дибром-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

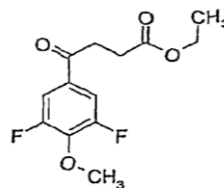
Приклад 185 синтезували з використанням процедури Прикладу 184; т. пл. 165-167°C; MS  $m/z$  = 472 (M + H).

#### Приклад 186



### 6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

#### Стадія 1

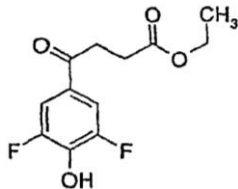


### етиловий ефір 4-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-4-оксопентаноївої кислоти

Суміш 1,3-дифтор-2-метоксibenзолу (2,5 г, 17,3 ммоль) і етилсукцинілхлориду (4,29 г, 26 ммоль) у 1,2-дихлоретані (25 мл) охолоджували до 0°C. Повільно додавали хлорид алюмінію (8 г, 60,1 ммоль) при 0°C, потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і гасили за допомогою льоду і 2Н водного розчину HCl при 0°C. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очи-

шали за допомогою ISCO (колонка з 80 г силікагелю) хроматографії з використанням 8,5% EtOAc у гексані з одержанням етилового ефіру 4-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти (2,9 г 61%),

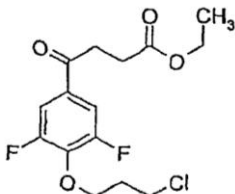
Стадія 2



етиловий ефір 4-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти

Суміш етилового ефіру 4-(3,5-дифтор-4-метоксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти (2,9 г, 10,6 ммоль) і 48% водного розчину HBr (15 мл) в оцтовій кислоті (30 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 8 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й обробляли три рази етанолом і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеної речовини. Неочищену речовину розчиняли в метиленхлориді і промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням етилового ефіру 4-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-4-оксомаєляної кислоти (2,5 г, 92%); MS m/z = 257 (M + H).

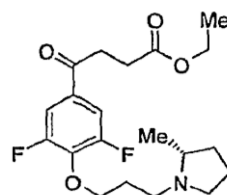
Стадія 3



етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-4-оксомаєляної кислоти

Суміш етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-4-оксомаєляної кислоти (2,5 г, 9,6 ммоль), 3-бром-1-хлорпропану (1,9 мл, 18,5 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 г, 28,9 ммоль) в ацетоні (25 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску, потім розподіляли між водою і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 80 г силікагелю) хроматографії з використанням від 10 до 12,5% EtOAc у гексані з одержанням етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-4-оксомаєляної кислоти (3,1 г, 96%).

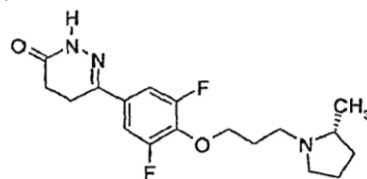
Стадія 4



етиловий ефір 4-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти

Суміш етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-3,5-дифторфеніл]-4-оксомаєляної кислоти (5 г, 14,9 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,2 г, 52,1 ммоль), NaI (220 мг, 1,4 ммоль) і бензол сульфату (R)-метил пірол ідинію (8 г, 33 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (110 мл) нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 36 годин. Реакційну суміш концентрували і розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної речовини (чистота 96%). Неочищену речовину очищали за допомогою ISCO (колонка з 80 г силікагелю) хроматографії з використанням 2% → 9% метанолу, що містить 0,1% гідроксиду амонію в метиленхлориді. Виділену речовину розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували. Виділену речовину розчиняли з використанням суміші метиленхлориду, простого ефіру і гексану з одержанням етилового ефіру 4-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти (3,97 г, 70%, чистота 99%); MS m/z = 384 (M + H).

Стадія 5

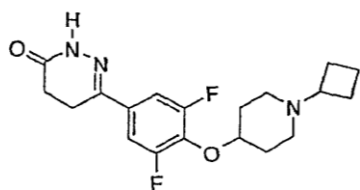


6-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Суміш етилового ефіру 4-{3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти (3,97 г, 10,4 ммоль) і гідрозинмоногідрату (1 мл, 20,7 ммоль) у ізопропанолі (25 мл) нагрівали при 110°C протягом 17 годин. Ізопропанол випарювали при зниженому тиску і розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної речовини. Неочищену речовину очищали за допомогою ISCO (80 г) хроматографії з використан-

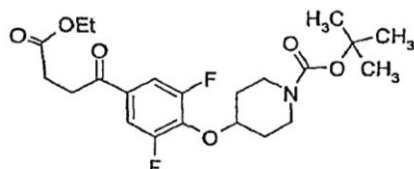
ням 2 → 8% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 0,2% гідроксиду амонію в метиленхлориді. Виділену речовину розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Чисту речовину кристалізували з використанням суміші метиленхлориду, простого ефіру і гексану з одержанням 6-[3,5-дифтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (2 г, 55%, чистота 98%); т. пл. 102-104°C; MS  $m/z$  = 352 (M + H).

#### Приклад 187



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

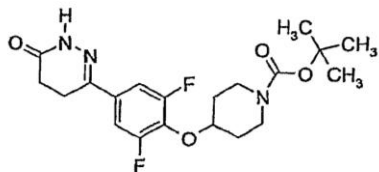
#### Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-2,6-дифторфенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину трифенілфосфіну (5,79 г, 22,1 ммоль) у ТГФ (35 ммоль) додавали 40% мас/мас. DEAD у толуолі (10 мл, 15 ммоль). Суміш охолоджували до 0°C і додавали по краплях суміш етилового ефіру 4-(3,5-дифтор-4-гідроксифеніл)-4-оксомасляної кислоти (Приклад 186, Стадія 2) (3,8 г, 14,7 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (3,6 г, 18 ммоль) у ТГФ (35 мл) в атмосфері аргону. По завершенні додавання охолоджувальну баню видаляли і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою ISCO (120 г) хроматографії з використанням від 15 до 30% EtOAc у гексані з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-2,6-дифторфенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (3,21 г, вихід 49%).

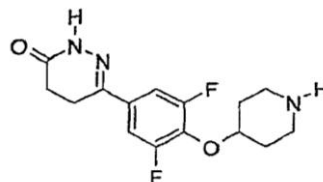
#### Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[2,6-дифтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-2,6-дифторфенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (3,21 г, 7,27 ммоль) і гідазинмоногідрату (0,7 мл, 14,1 ммоль) у ізопропанолі (20 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом ночі. Ізопропанол концентрували при зниженому тиску і розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної речовини. Неочищену речовину очищали за допомогою ISCO (колонка з 80 г силікагелю) хроматографії з використанням від 15 до 60% EtOAc у гексані з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[2,6-дифтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,42 г, 14%).

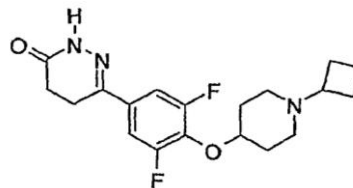
#### Стадія 3



6-[3,5-дифтор-4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчин трет-бутилового ефіру 4-[2,6-дифтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,42 г, 1 ммоль) у метиленхлориді (5 мл) обробляли трифтороцтовою кислотою (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і TFA концентрували при зниженому тиску з одержанням 6-[3,5-дифтор-4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (0,35 г, кількісний вихід); MS  $m/z$  = 310 (M + H).

#### Стадія 4

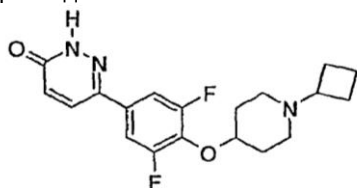


6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчин 6-[3,5-дифтор-4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (350 мг, 1,1 ммоль) у суміші ДМФА (2 мл) і MeOH (9 мл) перемішували в атмосфері аргону. Послідовно додавали циклобутанон (0,38 мл, 5 ммоль), ціаноборогідрид натрію (0,53 г, 8,45 ммоль) і оцтову кислоту (0,4 мл, 7 ммоль) і перемішували при 60°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розподіляли між водним розчином їм карбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (40 г) хроматографії з використанням 2  $\rightarrow$  5% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 0,2% гідроксиду амонію в метиленхлориді. Виділений продукт розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням чистого продукту. Чистий продукт кристалізували з використанням суміші метиленхлориду, етанолу, простого ефіру і гексану з одержанням 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (вихід 110 мг); т. пл. 162-164°C; MS  $m/z$  = 364 (M + H).

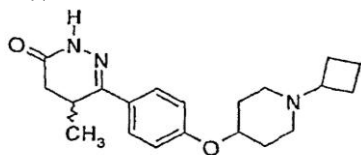
#### Приклад 188



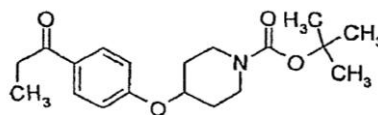
6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-2Н-піридазин-3-он

Суміш 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (137 мг, 0,37 ммоль) і карбонату цезію (232 мг, 0,71 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) нагрівали при 130°C протягом 45 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між водою і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 40 г силікагелю) хроматографії з використанням 2%  $\rightarrow$  8% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 0,2% гідроксиду амонію в метиленхлориді. Виділений продукт розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували. Продукт кристалізували з використанням суміші етанолу, етилацетату, простого ефіру і гексану з одержанням 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-2Н-піридазин-3-ону (40 мг, 29%); т. пл. 195-197°C; MS  $m/z$  = 362 (M + H).

#### Приклад 189



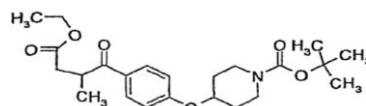
6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он  
Стадія ]



трет-бутиловий ефір 4-(4-пропіонілфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трифенілфосфіну (22,4 г, 85,2 ммоль) і 40% мас/мас. DEAD у толуолі (12,6 мл, 79,9 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплях суміш п-пропіофенолу (8 г, 53,3 ммоль) і трет-бутилового ефіру 4-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (12,9 г, 63,9 ммоль) у ТГФ (75 мл) при 0°C. По завершенні додавання охолоджувальну баню видаляли і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою ISCO (колонка з 120 г силікагелю) хроматографії з використанням від 5 до 30% EtOAc у гексані з одержанням неочищеного продукту (12 г). Продукт знову обробляли трифенілфосфіном і 40% мас/мас. DEAD у толуолі, і після завершення обробки реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Неочищений залишок розтирали в порошок із сумішшю метиленхлориду і гексану, фільтрували, фільтрат концентрували при зниженому тиску й очищали за допомогою ISCO (колонка з 120 г силікагелю) хроматографії з використанням від 5 до 30% EtOAc у гексані з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(4-пропіонілфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти (10 г, 56%).

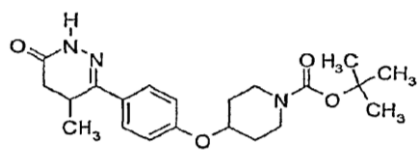
#### Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбоніл-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин етилового ефіру 4-(4-пропіонілфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти (5 г, 15 ммоль) у тетрагідрофурані (40 мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплях діізопропіламід літію (розчин 2М у ТГФ) (8 мл, 16,4 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували знову до 0°C, додавали по краплях етилбромацетат (1,8 мл, 16 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин і потім гасили водним розчином 1М HCl кислоти при 0°C. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбоніл-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (5,8 г, 92%); MS  $m/z$  = 364 (M-55).

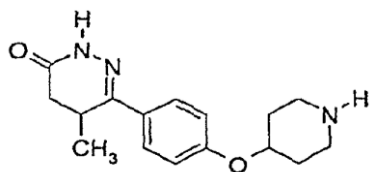
#### Стадія 3



трет-бутиловий ефір 4-[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш неочищеного трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбоніл-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (9 г, 21,4 ммоль) і гідазинмоногідрату (3,58 мл, 71,6 ммоль) у ізопропанолі (70 мл) нагрівали при 90°C протягом 2 днів і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 120 г силікагелю) хроматографії з використанням від 2 до 5% метанолу в метиленхлориді з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (4,4 г, 53%); MS  $m/z$  = 388 (M + H).

Стадія 4

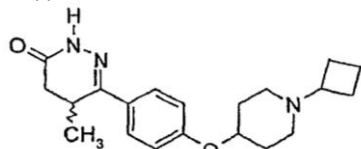


5-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчин трет-бутилового ефіру 4-[4-(4-метил-6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (1 г, 2,5 ммоль) у метиленхлориді при кімнатній температурі обробляли трифтороцтовою кислотою (3 мл, 38,9 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. TFA випарювали при зниженому тиску з одержанням 5-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (0,35 г, 47%); MS  $m/z$  - 288 (M + H).

Стадія 5

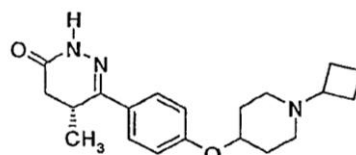


6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Розчин 5-метил-6-[4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (3,2 мг, 11 ммоль) у суміші ДМФА (4 мл) і MeOH (20 мл) перемішували в атмосфері аргону. Послідовно до-

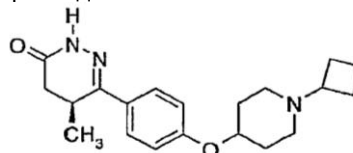
давали циклобутанон (4,2 мл, 56 ммоль), ціаноборогідрид натрію (7 г, 111 ммоль) і оцтову кислоту (1,5 мл, 26 ммоль) і перемішували при 60°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску потім гасили розчином 1М карбонату натрію при 0°C і екстрагували два рази метиленхлоридом з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 40 г силікагелю) хроматографії з використанням 2 → 5% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 0,2% гідроксиду амонію в метиленхлориді. Виділений продукт розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували і концентрували з одержанням чистого продукту. Чистий продукт кристалізували із суміші EtOAc, етанолу, простого ефіру і гексану з одержанням 6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-3,5-дифторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (640 мг, 17%); т. пл. 163-165°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H).

Приклад 190



(R)-6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Приклад 191



(S)-6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Рацемічну суміш Прикладу 189 (660 мг) розділяли на два енантіомери за допомогою хіральної хроматографії з використанням chiralPak і 0,1 % діетиламіну в метанолі.

Приклад 190: R(-)-6-[4-(циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он; т. пл. 188-190°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H); Hg 365 = -29,2, Конц. ~0,1 г/мл.

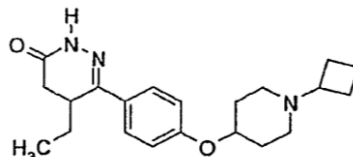
Приклад

191:

S(+)-6-[4-

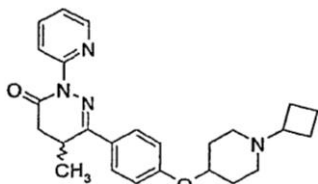
(циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он; т. пл. 188-190°C; MS  $m/z$  = 342 (M + H); Hg 365 = +30,5, Конц. ~0,1 г/мл.

Приклад 192



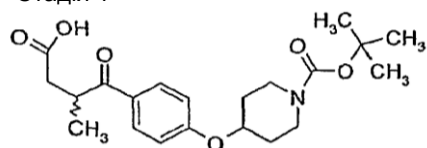
Приклад 192 синтезували з 1-(4-метоксифеніл)бутан-1-ону з використанням процедур Прикладу 189; т. пл. 152-154°C; MS m/z = 356 (M + H).

Приклад 193



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1

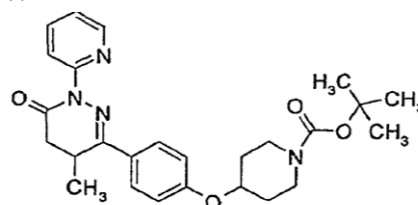


трет-бутиловий ефір 4-[4-{3-карбокси-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-етоксикарбоніл-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (Приклад 189, Стадія 2) (5,7 г, 14 ммоль) і 1н розчину NaOH (18 мл) у метанолі нагрівали при 65°C протягом 1 години. Метанол випарювали при зниженому тиску і розбавляли водою потім охолоджували до 0°C. Водний шар обережно нейтралізували лимонною кислотою й екстрагували два рази метиленхлоридом з одержанням неочищеного трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-карбокси-2-

метилпропіоніл)фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (4,3 г, 81%); MS m/z = 390 (M - 1).

Стадія 2



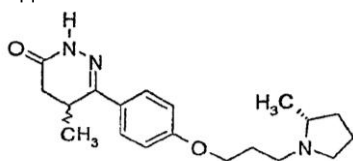
трет-бутиловий ефір 4-[4-(4-метил-6-оксо-1-піридин-2-іл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 4-[4-(3-карбокси-2-метилпропіоніл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (4,3 г, 11 ммоль) і 2-гідразінопіридину (1,5 г, 14 ммоль) у ізопропанолі (45 мл) нагрівали в мікровхвильовому реакторі (300 Вт) при 160°C протягом 150 хвилин. Ізопропанол випарювали при зниженому тиску і розтирали в порошок із простим ефіром (150 мл) з одержанням оранжевої твердої речовини (3 г). Фільтрат концентрували й очищали за допомогою ISCO (колонка з 80 г силікагелю) хроматографії з використанням від 1,5 до 3,5% метанолу в метиленхлориді з одержанням трет-бутилового ефіру 4-[4-(4-метил-6-оксо-1-піридин-2-іл-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,3 г); т. пл. 164-166°C; MS m/z = 465 (M + H).

Приклад 193 синтезували з використанням продукту зі Стадії 2 і способів, описаних для Прикладу 189, Стадія 4 і Стадія 5.

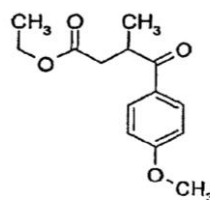
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
193	<p>6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-2-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	143-5 HCl	419 (M + H)

Приклад 194



5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метил-піролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1



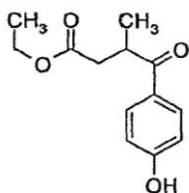
етиловий ефір 4-(4-метоксифеніл)-3-метил-4-оксомасляної кислоти

Розчин 4-метоксипропіофенону (24 г, 140 ммоль) у тетрагідрофурані (220 мл) охолоджували до 0°C. Додавали по краплях діізопропіламід



літій (розчин 2М у ТГФ) (126 мл, 248 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували знову до 0°C, додавали по краплях етилбромацетат (18 мл, 161 ммоль) і нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин і потім гасили водним розчином 1М кислоти HCl при 0°C. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (44 г); MS m/z = 205 (M - 45).

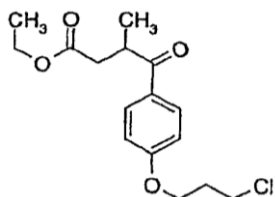
Стадія 2



етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-3-метил-4-оксомаєляної кислоти

Суміш неочищеного етилового ефіру 4-(4-метоксифеніл)-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (44 г, 175,8 ммоль), оцтової кислоти (300 мл) і 48% водного розчину HBr (150 мл) перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, потім розподіляли між метиленхлоридом і водою і водний шар екстрагували три рази метиленхлоридом і концентрували з одержанням неочищеної речовини. Неочищену речовину розчиняли в етанолі (125 мл) і додавали амберліст і потім нагрівали при 85°C протягом 15 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт при кімнатній температурі і фільтрат концентрували при зниженому тиску і потім розподіляли між водою і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом з одержанням неочищеного продукту і неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (колонка з 330 г силікагелю) хроматографії з використанням від 20 до 30% EtOAc у гексані з одержанням суміші (19 г) етилового ефіру 4-(4-гідроксифеніл)-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (MS m/z = 235 (M - H)) і п-гідроксипропіофенону. Суміш використовували для наступної реакції без додаткового очищення.

Стадія 3

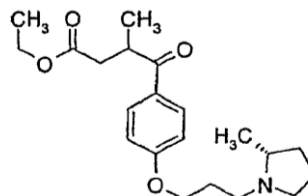


етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-3-метил-4-оксомаєляної кислоти

Суміш етилового ефіру 4-(4-гідроксифеніл)-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (12,5 г, 52,9 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (11,3 мл, 114,6

ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,9 г, 159 ммоль) в ацетоні (200 мл) перемішували при 60°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через целіт і фільтрат випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок розподіляли між метиленхлоридом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію і водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (330 г) хроматографії з використанням 15% EtOAc у гексані з одержанням етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (9,7 г, 56%); MS m/z = 267 (M-45).

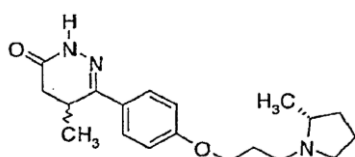
Стадія 4



етиловий ефір 3-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти

Суміш етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-3-метил-4-оксомаєляної кислоти (7 г, 22 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,3 г, 67 ммоль), NaI (330 мг, 2,2 ммоль) і бензолсульфонату (II)-метилпіролідінію (11 г, 47 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (160 мл) нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 36 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і метиленхлоридом. Водний шар екстрагували два рази метиленхлоридом і об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної речовини. Неочищену речовину очищали за допомогою ISCO (колонка з 80 силікагелю) хроматографії з використанням 2% → 9% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 2,5 мл гідроксиду амонію в метиленхлориді, з одержанням чистого продукту. Чистий продукт розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням етилового ефіру 3-метил-4-[4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл]-4-оксомаєляної кислоти (8,39 г, кількісний вихід); MS m/z = 362 (M + H).

Стадія 5

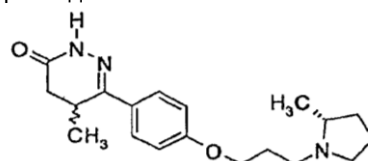


5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Суміш етилового ефіру 3-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти (8,39 г, 23,2 ммоль) і гідрозинмоногідрату (5 мл, 100 ммоль) у ізопропанолі нагрівали при 100°C протягом 36 годин. Ізопропанол випарювали при зниженому тиску і гасили насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували два рази метиленхлоридом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали за допомогою ISCO (80 г) хроматографії з використанням 2 → 10% метанолу в метиленхлориді до 10% метанолу, що містить 4 мл гідроксиду амонію в метиленхлориді, з одержанням чистого продукту. Чистий продукт розчиняли в метиленхлориді і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували з одержанням 5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-ону (6,1 г, 80%, чистота > 95%). Продукт розчиняли в суміші етанолу і етилацетату і додавали розчин 1М НСІ (18 мл) у простому ефірі і суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали свіжий етанол і етилацетат і концентрували у вакуумі і знову розчиняли в етанолі і повільно додавали етилацетат, простий ефір і гексан. Після перемішування протягом 15 хвилин при кімнатній температурі тверда речовина відокремлювалася, і цю тверду речовину фільтрували, промивали простим ефіром і сушили при 85°C у ChemDry протягом 15 годин з одержанням При-

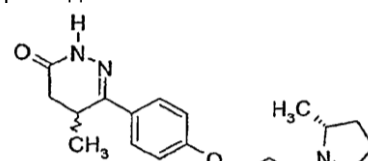
кладу 194 (солі НСІ) у вигляді не зовсім білої твердої речовини (5,8 г); т. пл. 169-171°C; MS m/z = 330 (M + H).

Приклад 195



5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Приклад 196



5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

Рацемічну суміш Прикладу 194 (5,8 г) розділяли на два діастереомери з використанням chiralCel і 0,1% діетиламіну в метанолі.

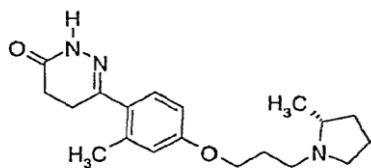
Приклад 195: 5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он-НСІ (2,4 г); т. пл. 149-151°C; MS m/z = 367 (M + H).

Приклад 196: 5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он-НСІ (2,6 г); т. пл. 189-191°C; MS m/z = 367 (M + H).

Приклад 197 (рацемічний) і Приклад 198 (рацемічний) синтезували у вигляді солей НСІ з використанням способів, описаних для Прикладу 194.

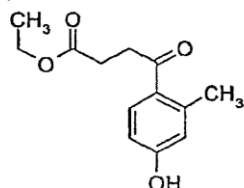
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
197	<p>5-метил-6-[4-(3-піперидин-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	223-225 НСІ	330 (M + H)
198	<p>5-метил-6-[4-(3-піролідін-1-іл)-пропокси]-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он</p>	161-163 НСІ	316 (M + H)

## Приклад 199



6-((R)-2-метил-4-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

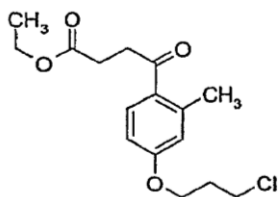
## Стадія 1



етиловий ефір 4-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-4-оксомаєляної кислоти

Суміш 4-(4-метокси-2-метилфеніл)-4-оксомаєляної кислоти (2 г, 9 ммоль), оцтової кислоти (30 мл) і 48% водного розчину HBr (10 мл) нагрівали при 130°C протягом 5,5 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і піддавали два рази азеотропній перегонці з бензолом з одержанням неочищеного залишку. Неочищений залишок розчиняли в етанолі (25 мл) і додавали амберліст, потім нагрівали при 90°C протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт і випарювали етанол при зниженому тиску, потім гасили водою й екстрагували два рази метиленхлоридом з одержанням етилового ефіру 4-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-4-оксомаєляної кислоти (1,6 г, 75%). Неочищену речовину використовували для наступної реакції без очищення.

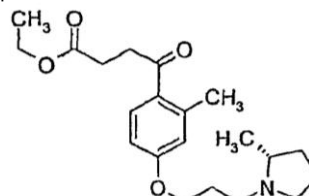
## Стадія 2



етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-2-метилфеніл]-4-оксомаєляної кислоти

Етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-2-метилфеніл]-4-оксомаєляної кислоти одержували з етилового ефіру 4-(4-гідрокси-2-метилфеніл)-4-оксомаєляної кислоти відповідно до процедури Стадії 3 Прикладу 184; MS m/z = 267 (M - 45).

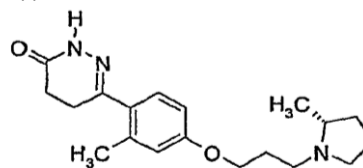
## Стадія 3



етиловий ефір 4-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти

Етиловий ефір 4-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксомаєляної кислоти (0,28 г, 67%) одержували з етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-2-метилфеніл]-4-оксомаєляної кислоти (0,36 г, 1,15 ммоль) відповідно до процедури Стадії 4 Прикладу 184; MS m/z = 362 (M + H).

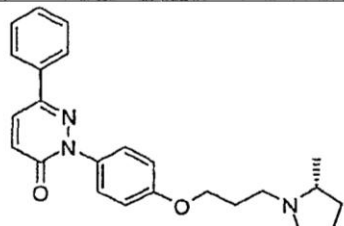
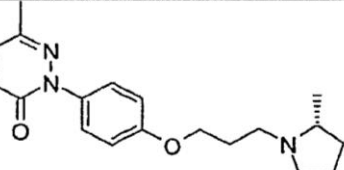
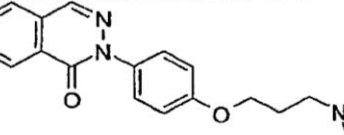
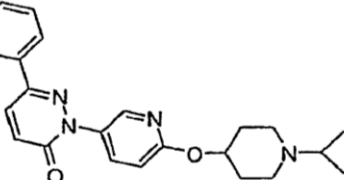
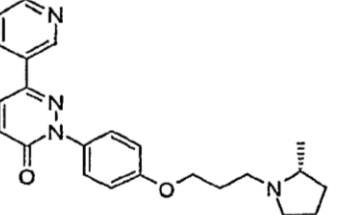
## Стадія 4

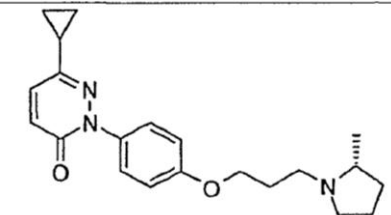


6-((R)-2-метил-4-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он

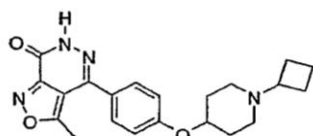
6-((R)-2-метил-4-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл)-4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он одержували з етилового ефіру 4-[4-(3-хлорпропокси)-2-метилфеніл]-4-оксомаєляної кислоти (0,28 г, 0,77 ммоль) відповідно до процедури Стадії 5 Прикладу 184 HCl; т. пл. 121-123°C; MS m/z = 330 (M + H).

Приклади 200-204 синтезували, використовуючи способи зв'язування з використанням Cu(0), відповідно до Прикладу 21, або Cu/діоксану/1,2-діаміноциклогексану/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і виходячи з R-1-[3-(4-бромфенокси)пропіл]-2-метилпіролідину або трет-бутилового ефіру 4-(5-бромпіридин-2-ілокси)-піперидин-1-карбонової кислоти.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
200	 <p>2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-6-феніл-2Н-піридазин-3-он</p>	86-9	390 (M + H)
201	 <p>6-метил-2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он</p>	168-70 фумарат	328 (M + H)
202	 <p>2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-фталазин-1-он</p>	70-3	364 (M + H)
203	 <p>2-[6-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)піридин-3-іл]-6-феніл-2Н-піридазин-3-он</p>	155-9 фумарат	403 (M + H)
204	 <p>2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-6-піридин-3-іл-2Н-піридазин-3-он</p>	87-90	391 (M + H)

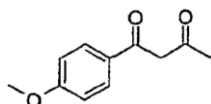
262	 <p>6-циклопропіл-2-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	51-55 фумарат	354 (M + H)
-----	---	------------------	-------------

## Приклад 205



4-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

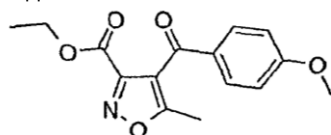
## Стадія 1



1-(4-метоксифеніл)-бутан-1,3-діон

До 9,80 мл етилацетату (100 ммоль) у 40 мл безводного ТГФ при кімнатній температурі додавали 2,0 г 60% розчину гідриду натрію (49,9 ммоль), 7,50 г 4'-метоксіяцетофенону (49,9 ммоль), 100,0 мг 18-краун-6 (0,40 ммоль) і 2 краплі етанолу. Через 30 хвилин реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 1 години і потім додавали 100 мл безводного ТГФ. Ще через 1 годину додавали 30 мл ТГФ. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 25 мл 10% водного розчину сірчаної кислоти. Продукт екстрагували простим діетиловим ефіром. Ефірні екстракти сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 4:1 гексан:етилацетат з одержанням 5,8 г 1-(4-метоксифеніл)бутан-1,3-діону, що містить 30% вихідної речовини (за даними <sup>1</sup>H ЯМР вихід 42%).

## Стадія 2

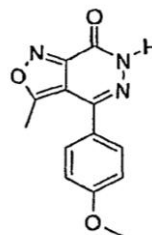


етиловий ефір 4-(4-метоксибензоїл)-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти

До 7,04 мл 21% розчин етоксиду натрію в етанолі (18,8 ммоль) у 60 мл етанолу при 0°C додавали 4,70 г 1-(4-метоксифеніл)бутан-1,3-діону (17,1 ммоль) у 60 мл етанолу по краплях протягом 24 хвилин. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин 2,59 г етил-

хлор(гідроксіміно)ацетати (17,1 ммоль) у 30 мл етанолу протягом 6 хвилин. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Коли аналіз ТШХ показав завершення реакції, реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали воду і насичений розчин NaHCO<sub>3</sub> і продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти сушили за допомогою Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 8:1 гексан:етилацетат з одержанням етилового ефіру 4-(4-метоксибензоїл)-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти, який сушили протягом ночі у високому вакуумі з одержанням 3,74 г продукту (71,8%).

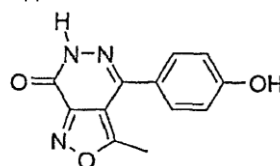
## Стадія 3



4-(4-метоксифеніл)-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

Розчин 2,47 г етилового ефіру 4-(4-метоксибензоїл)-5-метилізоксазол-3-карбонової кислоти (8,54 ммоль) і 0,598 мл гідазинмоногідрату (12,0 ммоль) у 18,4 мл етанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 19 годин. Гетерогенну реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, потім відфільтровували білу тверду речовину, промиваючи холодним етанолом, а потім простим діетиловим ефіром. Сушили у високому вакуумі з одержанням 2,06 г (92%) 4-(4-метоксифеніл)-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону.

## Стадія 4



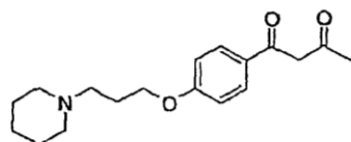
4-(4-гідроксифеніл)-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

До 1,05 г 4-(4-метоксифеніл)-3-метил-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-ону (4,08 ммоль) у

Суміш 5,97 г 4'-гідроксіацетофенону (43,8 ммоль), 13,0 г гідрохлориду 1-(3-хлорпропіл)-піперидину (65,8 ммоль), 12,70 г карбонату калію (91,89 ммоль) і 3,28 г йодиду натрію (21,9 ммоль) у 100 мл безводного ацетону перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником. Через 1,5 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концен-

трували. Додавали етилацетат і білу тверду речовину, що залишилася, відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі і неочищений залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням градієнта етилацетату, потім 400:20:10 етилацетат:7н розчин аміаку в метанолі з одержанням 583 мг 1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]етанону у вигляді масла; MS  $m/z$  = 265 (M + H).

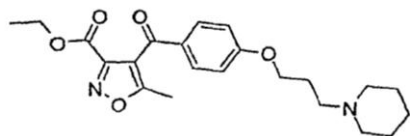
Стадія 2



1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-  
бутан-1,3-діон

До 430 мкл етилацетату (4,4 ммоль) у 10 мл безводного ТГФ при кімнатній температурі додавали 180 мг 60% розчину гідриду натрію (4,4 ммоль), 15,0 мг 18-краун-6 (0,0568 ммоль), 2 краплі етанолу і потім 578 мг (2,212 ммоль) 1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]етанону в 10 мл безводного ТГФ. Через 30 хвилин реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником. Через 1,5 години додавали додаткові 18 мл безводного ТГФ для зниження в'язкості реакційної суміші. Ще через 2 години до реакційної суміші додавали 0,50 мл 12,1М водного розчину HCl і реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали воду і насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 500:20:12 дихлорметан:метанол:7н розчин аміаку в метанолі з одержанням жовтого масла, яке стверджувалося з одержанням 450 мг (66%) 1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]бутан-1,3-діону у вигляді жовтої твердої речовини; т. пл. 43,0-45,5°C; MS  $m/z$  = 304 (M + H).

Стадія 3

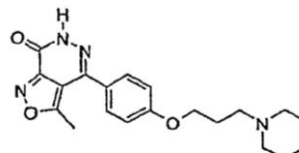


етиловий ефір 5-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-бензоїл]-ізоксазол-3-  
карбонової кислоти

До 597 мкл 21% розчину етоксиду натрію в етанолі (1,595 ммоль) у 4 мл етанолу при 0°C додавали по краплях 440 мг 1-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)феніл]бутан-1,3-діону (1,45 ммоль) у 5,5 мл етанолу. Через 30 хвилин додавали по краплях розчин 220 мг етилхлор(гідроксіміно)ацетату (1,45 ммоль) у 3 мл етанолу. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Через 19,5 години реакційну суміш концентрували у вакуумі. Додавали воду і насичений розчин  $\text{NaHCO}_3$  і продукт екстрагували етилацетатом. Етилацетатні екстракти

сушили за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю 500:15:10 дихлорметан:метанол:7н розчин аміаку в метанолі з одержанням 300 мг (50%) масла золотавого кольору, яке, як було визначено, являло собою етиловий ефір 5-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)бензоїл]-ізоксазол-3-карбонової кислоти; MS  $m/z$  = 401 (M + H).

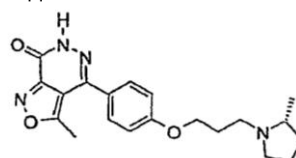
Стадія 4



3-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-  
феніл]-6H-ізоксазол[3,4-d]піридазин-7-он

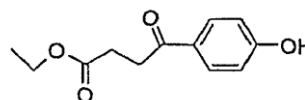
До 291,3 мг етилового ефіру 5-метил-4-[4-(3-піперидин-1-ілпропокси)бензоїл]ізоксазол-3-карбонової кислоти (0,7057 ммоль) у 1,54 мл етанолу при кімнатній температурі додавали 49,4 мкл гідразинмоногідрату (0,988 ммоль). Через 21 годину гетерогенну реакційну суміш охолоджували до 0°C і фільтрували. Білу тверду речовину промивали холодним етанолом, потім простим діетиловим ефіром і сушили при 65°C у високому вакуумі. Вихід 120 мг (46%) білої твердої речовини; т. пл. 178-9; MS  $m/z$  = 369 (M + H).

Приклад 208



3-метил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-6H-ізоксазол[3,4-  
cl]піридазин-7-он

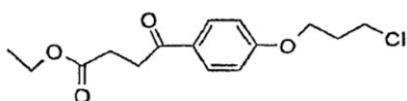
Приклад 208 одержували з використанням способів, описаних для Прикладу 207; т. пл. 169-70°C; MS  $m/z$  = 369 (M + H). Приклад 178, Спосіб В Стадія 1



етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-4-  
оксомасляної кислоти

У 1-л кругло донній колбі 4-(4-метоксифеніл)-4-оксомасляну кислоту (25 г, 106 ммоль) у 48% HBr (125 мл) і оцтовій кислоті (250 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш злегка охолоджували і додавали етанол (250 мл). Розчинник концентрували у вакуумі. Додавали додаткову кількість етанолу (100 мл) і розчинник знову концентрували у вакуумі. Одержане масло кристалізували з етилацетату/гексану з одержанням 8,65 г продукту (37%); MS  $m/z$  = 223 (M + H).

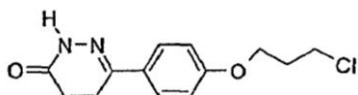
Стадія 2



етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-  
феніл]-4-оксомасляної кислоти

У 1-л круглодонній колбі етиловий ефір 4-(4-гідроксифеніл)-4-оксомасляної кислоти (8,65 г, 39,0 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (6,1 г, 61,0 ммоль) і карбонат калію (9,3 г, 67,1 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли і сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/етилацетат (3:1) давало 7,9 г продукту (68%);  $\text{MS } m/z = 299$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

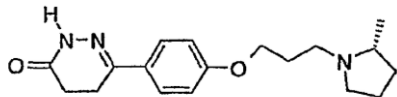
Стадія 3



6-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4,5-дигідро-  
2Н-піридазин-3-он

У 500-мл круглодонній колбі етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4-оксомасляної кислоти (7,85 г, 26,3 ммоль) і гідазинмоногідрат (2,55 мл, 52,7 ммоль) у ізопропанолі (200 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 5,2 г продукту (74%);  $\text{MS } m/z = 267$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

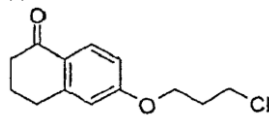
Стадія 4



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-  
феніл}-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 500-мл круглодонній колбі 6-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он (5,2 г, 19,5 ммоль), бензолсульфонат (R)-2-метилпіролідинію (9,5 г, 39,0 ммоль), карбонат калію (10,8 г, 78,0 ммоль) і йодид калію (200 мг, 1,2 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, потім промивали водою три рази. Органічні шари екстрагували три рази 3% розчином лимонної кислоти. Об'єднані водні шари підлугувували насиченим розчином  $\text{NHCO}_3$  і екстрагували метиленхлоридом, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$  і розчинники концентрували у вакуумі. Кристалізація з  $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$  давала 3,17 г продукту (46%); т. пл.  $221\text{--}223^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS } m/z = 316$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

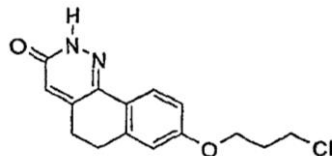
Приклад 209  
Стадія 1



6-(3-хлорпропокси)-3,4-дигідро-2Н-  
нафталін-1-он

У 500-мл круглодонній колбі 6-гідрокси-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (10 г, 61,0 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (9,6 г, 61,0 ммоль) і карбонат калію (9,3 г, 67,1 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/етилацетат (3:1) давало 10,6 г продукту (73%); т. пл.  $85\text{--}87^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS } m/z = 239$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

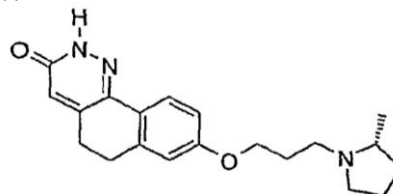
Стадія 2



8-(3-хлорпропокси)-5,6-дигідро-2Н-  
бензо[h]цинолін-3-он

У 100-мл круглодонній колбі 6-(3-хлорпропокси)-3,4-дигідро-2Н-нафталін-1-он (1 г, 4,2 ммоль) і моногідрат гліоксилової кислоти (387 мг, 4,2 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали гідазинмоногідрат (0,41 мл, 8,4 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 620 мг продукту (51%);  $\text{MS } m/z = 291$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Стадія 3



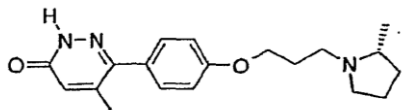
8-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-  
5,6-дигідро-2Н-бензо[h]цинолін-3-он

У 100-мл круглодонній колбі 8-(3-хлорпропокси)-5,6-дигідро-2Н-бензо[h]цинолін-3-он (600 мг, 2,1 ммоль), бензолсульфонат (R)-2-метилпіролідинію (1,02 г, 4,2 ммоль), карбонат калію (1,14 г, 8,3 ммоль) і йодид калію (10 мг, 0,06 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником



протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою і потім промивали водою три рази. Органічні шари екстрагували три рази 3% розчином лимонної кислоти. Об'єднані водні шари підлугувували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували метиленхлоридом, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$  і розчинники концентрували у вакуумі. Кристалізація з  $\text{MeOH/Et}_2\text{O}$  давала 85 мг продукту (11%); т. пл.  $289-292^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 340$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

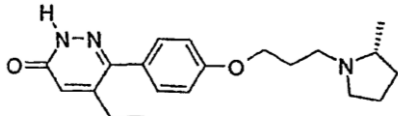
Приклад 210



5-метил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

Додержувалися процедури Прикладу 209; т. пл.  $253-255^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 328$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Приклад 211

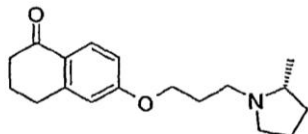


5-етил-6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

Додержувалися процедури Прикладу 209; т. пл.  $272-275^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 342$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Приклад 212

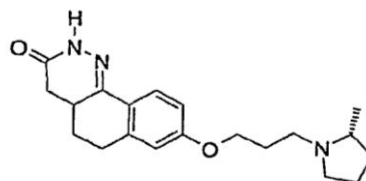
Стадія 1



6-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он

У 1-л круглодонній колбі 6-(3-хлорпропокси)-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он (10,0 г, 41,9 ммоль), бензолсульфонат (R)-2-метилпіролідинію (13,15 г, 84,0 ммоль), карбонат калію (23,15 г, 168 ммоль) і йодид калію (100 мг, 0,6 ммоль) в ацетонітрилі (600 мл) нагрівали до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, потім промивали водою три рази. Органічні шари екстрагували три рази 3% розчином лимонної кислоти. Об'єднані водні шари підлугувували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували метиленхлоридом, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$  і розчинники концентрували у вакуумі. Кристалізація з  $\text{MeOH/Et}_2\text{O}$  давала 8,75 г продукту (65%); т. пл.  $183-185^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 288$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Стадія 2

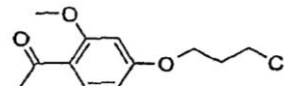


8-[3-(2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-4,4a,5,6-тетрагідро-2H-бензо[h]цинолін-3-он

У 250-мл круглодонній колбі 6-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-3,4-дигідро-2H-нафталін-1-он (3,0 г, 9,3 ммоль) і моногідрат гліоксилової кислоти (1,28 г, 13,9 ммоль) в оцтовій кислоті (60 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали цинковий пил (1,21 г, 18,5 ммоль) і реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою (120 мл). Суміш підлугувували до pH 8 за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  і потім додавали гідразинмоногідрат (0,93 мл, 18,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і знову підлугувували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , потім екстрагували метиленхлоридом три рази. Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , потім додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$ . Розчинники видаляли у вакуумі і продукт кристалізували з використанням  $\text{MeOH}$ /простого ефіру з одержанням 1,16 г продукту (33%); т. пл.  $193-195^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 342$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Приклад 213

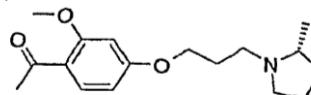
Стадія 1



1-[4-(3-хлорпропокси)-2-метоксифеніл]-етанон

У 250-мл круглодонній колбі 1-(4-гідрокси-2-метоксифеніл)етанон (5,0 г, 30,0 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (3,27 мл, 33,1 ммоль) і карбонат калію (4,75 г, 33,1 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/етилацетат (3:1) давало 6,18 г продукту (85%); т. пл.  $51-53^\circ\text{C}$ ;  $\text{MS m/z} = 243$  ( $\text{M} + \text{H}$ ).

Стадія 2

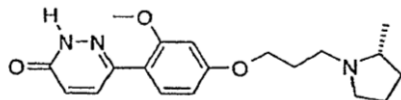


1-{2-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-етанон

У 250-мл круглодонній колбі 1-[4-(3-хлорпропокси)-2-метоксифеніл]-етанон (6,18 г, 25,5 ммоль), бензолсульфонат (R)-2-метилпіролідинію (12,4 г, 50,9 ммоль), карбонат калію (14,1 г, 102 ммоль) і йодид калію (20 мг,

0,12 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, потім промивали водою три рази. Органічні шари екстрагували три рази 3% розчином лимонної кислоти. Об'єднані водні шари підлугувували насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували метиленхлоридом, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Розчинники видаляли у вакуумі з одержанням 4,25 г (57%) масла; MS  $m/z$  = 292 (M + H).

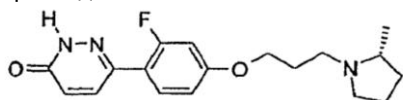
Стадія 3



6-{2-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

У 100-мл круглодонній колбі 1-{2-метокси-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-етанон (4,24 г, 14,5 ммоль) і моногідрат гліоксильової кислоти (2,01 г, 21,8 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою (40 мл). Суміш підлугувували до pH 8 за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  і потім додавали гідрозинмоногідрат (1,41 мл, 29,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і знову підлугувували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , потім екстрагували метиленхлоридом три рази. Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$ , потім додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$ . Розчинники видаляли у вакуумі і продукт кристалізували з використанням  $\text{MeOH}$ /простого ефіру з одержанням 500 мг продукту (9%); т. пл. 182-186°C; MS  $m/z$  = 344 (M + H).

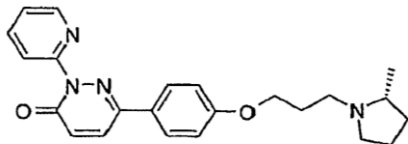
Приклад 214



6-{2-фтор-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Додержувалися процедури Прикладу 213; т. пл. 220-222°C; MS  $m/z$  = 332 (M + H).

Приклад 215



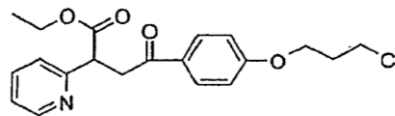
6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

У 50-мл круглодонній колбі 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он (250 мг, 0,71 ммоль), 2-бромпіридин (105 мкл, 1,07 ммоль), йодид міді(I) (13,6 мг, 0,07 ммоль) і карбонат калію (296 мг, 2,14 ммоль) у диметилформаміді (10 мл) нагріва-

ли до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і додавали воду (20 мл). Липкі тверді частинки відфільтровували і потім розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли і сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 10 мг (2,4%) масла; MS  $m/z$  = 391 (M + H).

Приклад 216

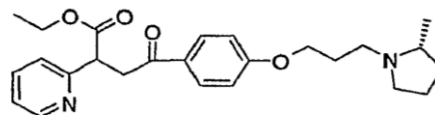
Стадія 1



етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4-оксо-2-піридин-2-ілмасляної кислоти

У 500-мл круглодонній колбі етил 2-піридилацетат (2,0 г, 12,1 ммоль) і 60% розчин гідриду натрію (508 мг, 12,7 ммоль) у диметилформаміді (50 мл) перемішували протягом 1 години. Потім додавали 2-бром-1-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-етанон (3,53 г, 12,1 ммоль) у диметилформаміді (50 мл) через краплинну ліжку. Реакційну суміш перемішували протягом 14 годин. Додавали воду (300 мл) і органічні шари екстрагували три рази етилацетатом і потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням сумішшю гексан/етилацетат (3:1) давало 2,8 г продукту (62%); MS  $m/z$  = 376 (M + H).

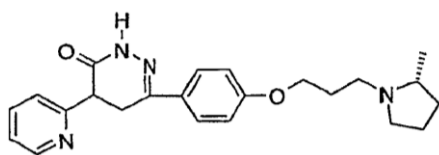
Стадія 2



етиловий ефір 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксо-2-піридин-2-ілмасляної кислоти

У 100-мл круглодонній колбі етиловий ефір 4-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4-оксо-2-піридин-2-ілмасляної кислоти (2,77 г, 7,4 ммоль), бензолсульфонат (R)-2-метилпіролідинію (3,59 г, 14,7 ммоль), карбонат калію (4,07 г, 29,5 ммоль) і йодид калію (100 мг, 0,6 ммоль) в ацетонітрилі (100 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою і потім промивали водою 3 рази. Органічні шари хроматографували через силікагель з використанням метиленхлориду/метанолу (95:5) як елюенту. Додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$  для одержання біс- $\text{HCl}$ -солі й одержували 960 мг (28%) аморфної твердої речовини; MS  $m/z$  = 425 (M + H).

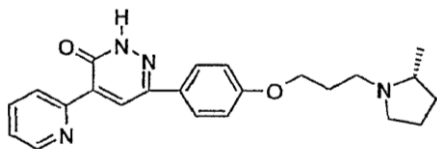
Стадія 3



6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 50-мл круглодонній колбі етиловий ефір 4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-оксо-2-піридин-2-ілмасляної кислоти (950 мг, 1,84 ммоль) і гідразинмоногідрат (204 мкл, 4,2 ммоль) в оцтовій кислоті (20 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і розчином  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували три рази і потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 250 мг продукту (33%). Додавали ефірний розчин  $\text{HCl}$  до метанольного розчину з одержанням кристалів; т. пл. 231-233°C; MS  $m/z$  = 393 (M + H).

Приклад 217

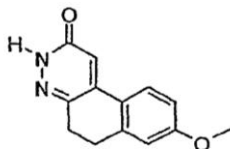


6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-піридин-2-іл-2Н-піридазин-3-он

У 10-мл круглодонній колбі 6-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-4-піридин-2-іл-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он (120 мг, 0,31 ммоль) і карбонат цезію (197 мг, 0,62 ммоль) у диметилсульфоксиді (3 мл) нагрівали до 135°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, екстрагували три рази і потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) з наступним утворенням солі  $\text{HCl}$  давало 120 мг продукту (33%); т. пл. 157-161°C; MS  $m/z$  = 391 (M + H).

Приклад 218

Стадія 1

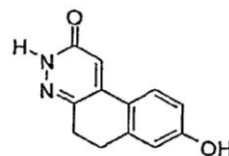


8-метокси-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он

У 50-мл круглодонній колбі 6-метокси-3,4-дигідро-1Н-нафталін-2-он (1,0 г, 5,68 ммоль) і моногідрат глюконової кислоти (523 мг, 5,68 ммоль) в оцтовій кислоті (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли водою (20 мл). Суміш підлговували до рН 8 за допомогою  $\text{NH}_4\text{OH}$  і потім додавали

гідразинмоногідрат (0,55 мл, 11,4 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і знову підлговували за допомогою  $\text{NaHCO}_3$ , потім екстрагували метиленхлоридом три рази. Органічні шари сушили над  $\text{MgSO}_4$  і розчинники видаляли у вакуумі з одержанням 1,1 г продукту (85%); т. пл. розкл. 270°C; MS  $m/z$  = 229 (M + H).

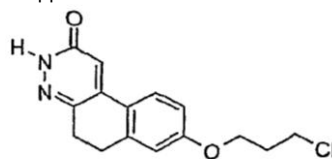
Стадія 2



8-гідрокси-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он

У 100-мл круглодонній колбі 8-метокси-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он (1,05 г, 4,61 ммоль) у метиленхлориді (3 мл) охолоджували до 0°C. Додавали трибромід бору (23 мл розчину 1М в метиленхлориді) і реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 4 годин. Знову охолоджували до 0°C і додавали насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (23 мл). Розчинники видаляли у вакуумі і додавали воду. Тверді речовини відфільтровували і промивали холодним метанолом з одержанням 587 мг продукту (59%); т. пл. > 300°C; MS  $m/z$  = 215 (M + H).

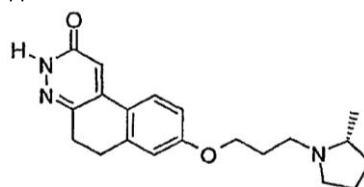
Стадія 3



8-(3-хлорпропокси)-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он

У 50-мл круглодонній колбі 8-гідрокси-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он (575 мг, 2,69 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (0,27 мл, 2,69 ммоль) і карбонат калію (371 мг, 2,69 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, розділяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 106 мг (14%) у вигляді аморфної твердої речовини; MS  $m/z$  = 291 (M + H).

Стадія 4

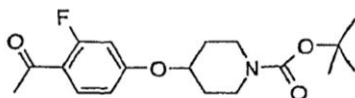


8-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-5,6-дигідро-3Н-бензо[f]цинолін-2-он

У 25-мл круглодонній колбі 8-(3-хлорпропокси)-5,6-дигідро-3Н-бензо[*f*]цинолін-2-он (100 мг, 0,34 ммоль), бензол сульфат (R)-2-метилпіролідінію (168 мг, 0,68 ммоль), карбонат калію (190 мг, 1,36 ммоль) і йодид калію (1 мг, 0,006 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою і потім промивали водою 3 рази. Органічні шари хроматографували через силікагель з використанням метиленхлориду/метанолу (95:5) як елюенту з одержанням 10 мг продукту (9%); т. пл. 225°C (розкл.); MS *m/z* = 340 (M + H).

Приклад 219

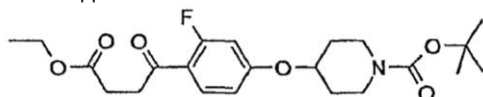
Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-(4-ацетил-3-фторфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти

У 500-мл круглодонній колбі діетилазодикарбосилат (16,9 г, 97,3 ммоль) і трифенілфосфін (25,5 г, 97,3 ммоль) у тетрагідрофурані (200 мл) охолоджували до 0°C. Додавали 1-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-етанон (10,0 г, 64,9 ммоль) і трет-бутиловий ефір 4-гідроксіпіперидин-1-карбонової кислоти (15,67 г, 77,9 ммоль) у тетрагідрофурані (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 14 годин. Розчинники концентрували у вакуумі і додавали метиленхлорид (100 мл) в гексані (500 мл). Тверді речовини відфільтровували. Маточний розчин концентрували у вакуумі і хроматографували через силікагель з використанням гексану/етилацетату (7:3) як елюенту з одержанням 17,5 г продукту (80%); т. пл. 72-73°C.

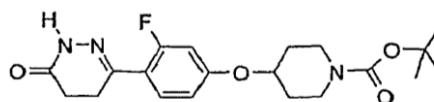
Стадія 2



трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-3-фторфенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

У 250-мл круглодонній колбі трет-бутиловий ефір 4-(4-ацетил-3-фторфенокси)-піперидин-1-карбонової кислоти (4,0 г, 12 ммоль) у тетрагідрофурані (00 мл) охолоджували до -78°C. Додавали діізопропіламід літію (1,4 г, 13 ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин, потім нагрівали до 0°C. Знову охолоджували до -78°C і додавали етилбромацетат (1,4 мл, 13 ммоль) у тетрагідрофурані (25 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища протягом 14 годин. Реакцію гасили розчином NH<sub>4</sub>Cl і розчинники концентрували у вакуумі. Реакційну суміш хроматографували через силікагель з використанням гексану/етилацетату (7:3) як елюенту з одержанням 4,10 г (82%) масла.

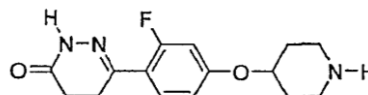
Стадія 3



трет-бутиловий ефір 4-[3-фтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

У 250-мл круглодонній колбі трет-бутиловий ефір 4-[4-(3-етоксикарбонілпропіоніл)-3-фторфенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (4,1 г, 9,68 ммоль) і гідазинмоногідрат (0,97 мл, 19,4 ммоль) у ізопропанолі (100 мл) нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 945 мг продукту (25%); т. пл. 146-148°C; MS *m/z* = 392 (M + H).

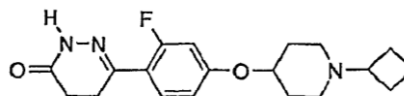
Стадія 4



6-[2-фтор-4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 10-мл круглодонній колбі трет-бутиловий ефір 4-[3-фтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (410 мг, 1,0 ммоль) у трифтороцтовій кислоті (3 мл) перемішували протягом 2 годин. Розчинник концентрували у вакуумі з одержанням 420 мг (100%) солі у вигляді масла; MS *m/z* = 292 (M + H).

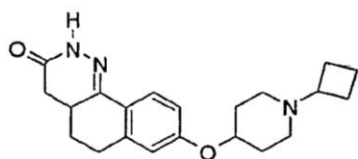
Стадія 5



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-фторфеніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он

У 25-мл круглодонній колбі 6-[2-фтор-4-(піперидин-4-ілокси)-феніл]-4,5-дигідро-2Н-піридазин-3-он у формі солі трифтороцтової кислоти (420 мг, 1,0 ммоль) розчиняли в метанолі (10 мл), N,N-диметилформаміді (4 мл) і оцтовій кислоті (0,4 мл). Додавали циклобутанон (0,23 мл, 3,0 ммоль) і потім ціаноборогідрид натрію (0,32 г, 5,0 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 60°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли метиленхлоридом і розчином NaHCO<sub>3</sub> до pH 9. Органічні шари екстрагували три рази і розчинник концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) з наступним утворенням солі з використанням ефірного розчину HCl давало 210 мг продукту (54%); т. пл. >300°C; MS *m/z* = 346 (M + H).

Приклад 220

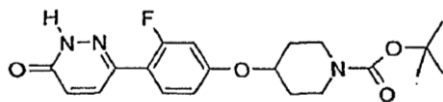


8-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-4,4а,5,6-тетрагідро-2Н-бензо[*h*]цинолін-3-он

Додержувалися процедури Прикладу 219; т. пл. >300°C; MS  $m/z$  = 354 ( $M + H$ ).

Приклад 221

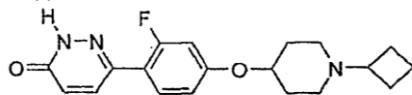
Стадія 1



трет-бутиловий ефір 4-[3-фтор-4-(6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти

У 10-мл круглодонній колбі трет-бутиловий ефір 4-[3-фтор-4-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагідропіридазин-3-іл)-фенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти (525 мг, 1,34 ммоль) і карбонат цезію (874 мг, 2,68 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) нагрівали до 135°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували і суспензію розподіляли між метиленхлоридом і водою, екстрагували три рази і потім сушили над  $MgSO_4$ . Очищення хроматографією на силікагелі з елюванням метиленхлоридом/метанолом (95:5) давало 500 мг продукту (93%); т. пл. 117-119°C; MS  $m/z$  = 390 ( $M + H$ ).

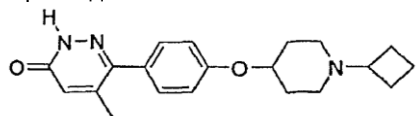
Стадія 2



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-фторфеніл]-2Н-піридазин-3-он

Додержувалися двох кінцевих стадій Прикладу 219; т. пл. >300°C; MS  $m/z$  = 344 ( $M + H$ ).

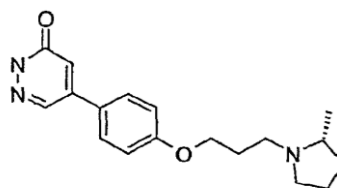
Приклад 222



6-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-5-метил-2Н-піридазин-3-он

Додержувалися процедури Прикладу 221; т. пл. >300°C; MS  $m/z$  = 340 ( $M + H$ ).

Приклад 223



5-{4-[3-((*R*)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Стадія 1

У круглодонну колбу додавали 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолан-2-іл)-фенол (11,0 г, 50 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (9,88 мл, 100 ммоль), карбонат калію (20,7 г, 150 ммоль) і ацетонітрил (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували з одержанням неочищеного 2-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолану. Цю речовину використовували для наступної стадії без очищення.

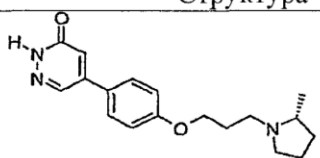
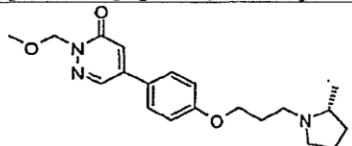
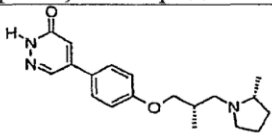
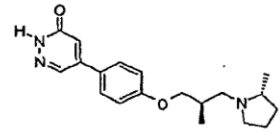
Стадія 2

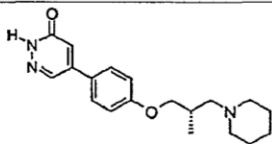
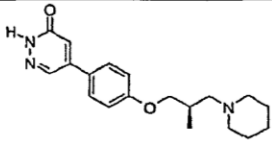
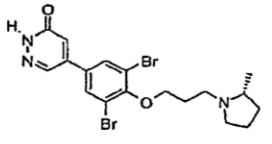
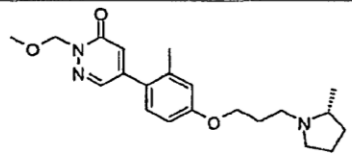
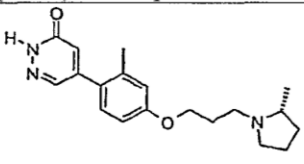
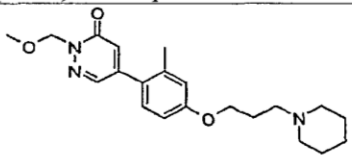
У круглодонну колбу додавали неочищений 2-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолан, (*R*)-2-метилпіролідин, сіль бензолсульфонової кислоти (24,3 г, 100 ммоль), йодид натрію (7,49 г, 50 ммоль), карбонат калію (20,7 г, 150 ммоль) і ацетонітрил (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 2,5 днів і охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш розбавляли метиленхлоридом (100 мл) і фільтрували. Фільтрат концентрували. Очищення колонковою хроматографією (5%  $MeOH$  у  $CH_2Cl_2$ ) давало 11,3 г (65%, 2 стадії) (*R*)-2-метил-1-{3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолан-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піролідин.

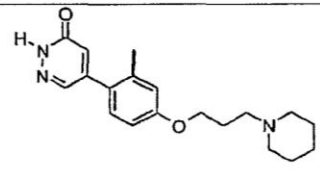
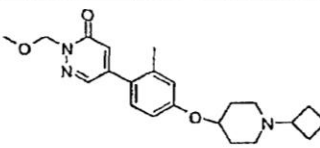
Стадія 3

У круглодонну колбу додавали 2-гідроксиметил-5-йод-2Н-піридазин-3-он (2,28 г, 9,05 ммоль), (*R*)-2-метил-1-{3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксаборолан-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піролідин (3,28 г, 9,50 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (2,1 г, 1,8 ммоль), карбонат калію (6,25 г, 45,2 ммоль), 1,2-диметоксетан (80 мл) і воду (40 мл). Реакційну суміш продували азотом протягом 30 хвилин і нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 48 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували. Органічний шар відокремлювали і концентрували. Очищення колонковою хроматографією ( $CH_2Cl_2:MeOH:iPrNH = 9:1:0,1$ ) давало 3,31 г (63,5%) Прикладу 223 (5-{4-[3-((*R*)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он).

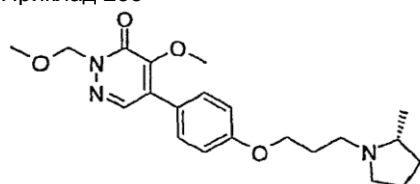
Наступні приклади одержували з використанням процедури Прикладу 223.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
223	 <p>5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	160-163	314 (M + H)
224	 <p>2-метоксиметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	183-185	358 (M + H)
225	 <p>5-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	154-156	328 (M + H)
226	 <p>5-{4-[(R)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	130-133	328 (M + H)

227	 <p>5-[4-((S)-2-метил-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он</p>	145-148	328 (M + H)
228	 <p>5-[4-((R)-2-метил-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он</p>	160-163	328 (M + H)
229	 <p>5-{3,5-дибром-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	175-180	472 (M + H)
230	 <p>2-метоксиметил-5-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	139-40,5 HCl	372 (M + H)
231	 <p>5-{2-метил-4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он</p>	186-8 HCl	328 (M + H)
232	 <p>2-метоксиметил-5-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он</p>	185-97 (розкл.) HCl	372 (M + H)

233	 5-[2-метил-4-(3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он	112-113	328 (M + H)
234	 5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-2-метилфеніл]-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-он	119,5-123,5 HCl	384 (M + H)

## Приклад 235



4-метокси-2-метоксиметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

До перемішуваного розчину 4,5-дихлорпіридазин-6-ону (5,00 г, 30,3 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (7,92 мл, 45,5 ммоль) у метиленхлориді (50 мл) повільно додавали бромметилметильовий ефір (4,79 мл, 60,6 ммоль) при кімнатній температурі (водяна баня). Реакційну суміш перемішували протягом 22 годин і потім концентрували. Очищення колонковою хроматографією (1% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давало 4,74 г (74,8%) 4,5-дихлор-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-он.

## Стадія 2

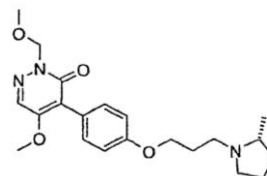
До перемішуваного розчину 4,5-дихлор-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-ону (1,00 г, 4,78 ммоль) у 1,4-діоксані (25 мл) при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (271 мг, 5,02 ммоль). Через 19 годин до реакційної суміші додавали додаткові 271 мг метоксиду натрію і продовжували перемішування протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням 915 мг (93% неочищеного) 5-хлор-4-метокси-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-ону.

## Стадія 3

У круглодонну колбу додавали 5-хлор-4-метокси-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-он (902 мг, 4,41 ммоль), (R)-2-метил-1-{3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксaborолан-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піролідин (1,67 г, 4,85 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (510 мг, 0,44 ммоль), карбонат калію (2,34 г, 22,0 ммоль), 1,2-диметоксіетан (15 мл) і воду (15 мл). Реакційну суміш продували азотом протягом 30 хвилин і

потім нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 21 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 мл, 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (50 мл), насиченим сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. Очищення колонковою хроматографією (5% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давало 744 мг (43,6%) Прикладу 235 (4-метокси-2-метоксиметил-5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он) у вигляді масла; MSm/z = 388 (M + H).

## Приклад 236



5-метокси-2-метоксиметил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

До перемішуваного розчину 4,5-дихлор-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-ону (500 мг, 2,39 ммоль) у метанолі (12 мл) при кімнатній температурі додавали метоксид натрію (258 мг, 4,78 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакційну суміш концентрували. До одержаного залишку додавали воду (20 мл), потім екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). Об'єднаний органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували з одержанням 480 мг (98%) 4-хлор-5-метокси-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-ону.

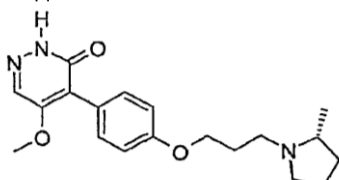
## Стадія 2

У круглодонну колбу додавали 4-хлор-5-метокси-2-метоксиметил-2Н-піридазин-3-он (480 мг, 2,34 ммоль), (R)-2-метил-1-{3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1.3.2]діоксaborолан-2-іл)-фенокси]-пропіл}-піролідин (890 мг, 2,60 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (270 мг, 0,23 ммоль), карбонат калію (1,24 г, 11,7 ммоль), 1,2-диметоксіетан (15 мл) і воду (15 мл). Реакційну суміш продували азотом протягом 20 хвилин і потім нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Після



охолодження до кімнатної температури реакційну суміш екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували. Очищення колонковою хроматографією (8%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 250 мг (26%) Прикладу 236 (5-метокси-2-метоксиметил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он); т. пл. 44-45°C; MS  $m/z$  = 388 ( $M + H$ ).

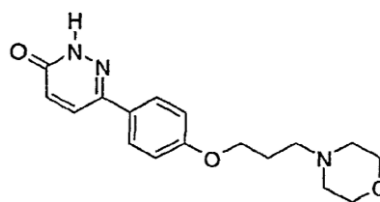
#### Приклад 237



#### 5-метокси-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он

У круглодонну колбу додавали продукт Прикладу 231 (5-метокси-2-метоксиметил-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он) (1,07 г, 2,76 ммоль), метанол (10 мл) і концентрований розчин  $\text{HCl}$  (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 3 днів. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш нейтралізували за допомогою 10 н розчину  $\text{NaOH}$  потім 5% розчину  $\text{NaOH}$  до pH 7. Реакційну суміш концентрували і залишок промивали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл).  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  шар концентрували. Очищення колонковою хроматографією (15%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 350 мг (37%) 5-метокси-4-{4-[3-((R)-2-метилпіролідін-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-ону. Продукт перетворювали в його гідрохлоридну сіль; т. пл. 135-140; MS  $m/z$  = 344 ( $M + H$ ).

#### Приклад 238



#### 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он

##### Стадія 1

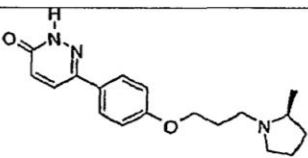
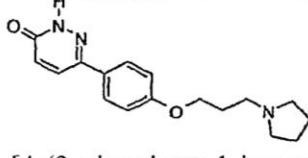
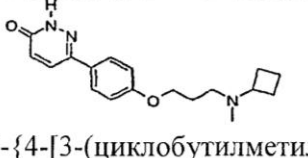
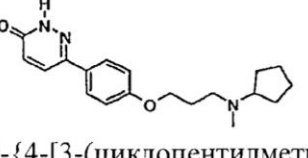
У круглодонну колбу додавали 1-[4-(3-хлорпропокси)-феніл]-етанон (10,0 г, 47,0 ммоль), морфолін (6,15 мл, 70,5 ммоль), йодид натрію (7,05 г, 47,0 ммоль), карбонат калію (19,5 г, 141 ммоль) і ацетонітрил (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 23 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли метиленхлоридом (100 мл). Реакційну суміш фільтрували і фільтрат концентрували. Очищення колонковою хроматографією (2%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 10,5 г (85%) 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-ону.

##### Стадія 2

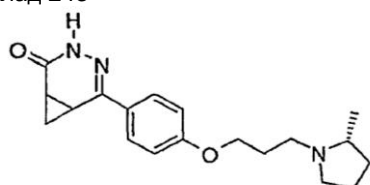
У круглодонну колбу додавали 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он (5,00 г, 19,0 ммоль), гідрат оксооцтової кислоти (3,51 г, 38,1 ммоль) і оцтову кислоту (15 мл). Реакційну суміш нагрівали до 111°C протягом 2,5 години. Після охолодження до 0°C до реакційної суміші додавали воду (25 мл) і розчин  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH~6. До цього розчину додавали гідразингідрат (2,76 мл, 57,0 ммоль) і нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин (протягом цього часу додавали додаткові 3 екв. гідразингідрату). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Очищення колонковою хроматографією (20%  $\text{MeOH}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 2,53 г (42%) продукту Прикладу 238 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-ону.

Були одержані наступні приклади.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS $m/z$
238	 6-[4-(3-морфолін-4-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он	156-159	316 ( $M + H$ )

239	 6-{4-[3-((S)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он	156-158	314 (M + H)
240	 6-[4-(3-піролідин-1-ілпропокси)-феніл]-2H-піридазин-3-он	154-157	300 (M + H)
241	 6-{4-[3-(циклобутилметиламіно)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он	<50	314 (M + H)
242	 6-{4-[3-(циклопентилметиламіно)-пропокси]-феніл}-2H-піридазин-3-он	95-98	328 (M + H)

## Приклад 243



5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-дізабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он

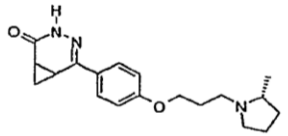
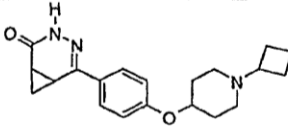
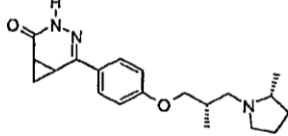
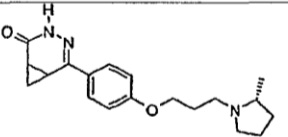
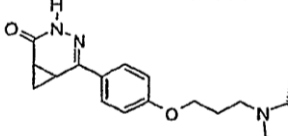
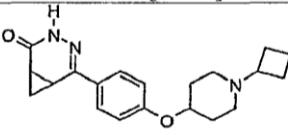
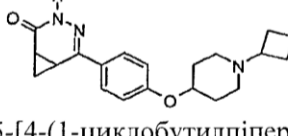
## Стадія 1

У круглодонну колбу додавали фенол (5,0 г, 53,1 ммоль), 1-бром-3-хлорпропан (5,52 мл, 55,8 ммоль), карбонат калію (22,0 г, 159 ммоль) і ацетонітрил (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 годин. До одержаної реакційної суміші потім додавали гідроклорид (R)-2-метилпіролідину (12,9 г, 106 ммоль) і йодид натрію (7,96 г, 53,1 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш продовжували кип'ятити зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через шар целіту і елюювали за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл). Фільтрат концентрували. Очищення колонковою хроматографією (5% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 9,02 г (77%) (R)-2-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідину.

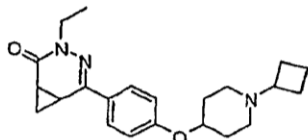
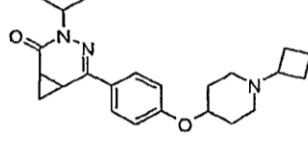
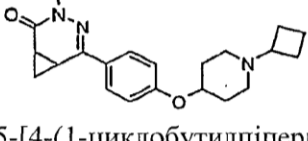
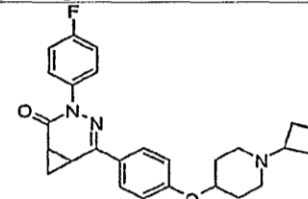
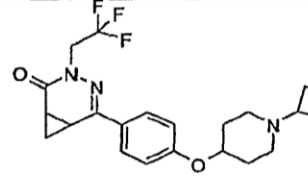
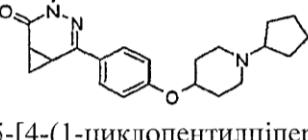
## Стадія 2

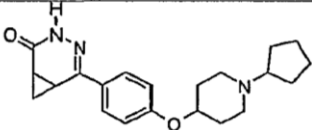
До перемішаного розчину (R)-2-метил-1-(3-феноксипропіл)-піролідину (1,10 г, 5,02 ммоль) і 3-оксабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (562 мг, 5,02 ммоль) у 1,2-дихлоретані (25 мл) при 0°C додавали трихлорид алюмінію (2,01 г, 15,0 ммоль) невеликими порціями. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури до реакційної суміші додавали подрібнений лід з наступним додаванням концентрованого розчину HCl для розпаду комплексу. Водний шар відокремлювали від органічного шару. До одержаного водного розчину додавали гідрозингідрат (1 мл, 20,6 ммоль) і нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Очищення колонковою хроматографією (10% MeOH у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) давало 1,38 г (76%) продукту Прикладу 243 (5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-дізабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он).

Були синтезовані наступні приклади. Рацемічні ізомери Прикладу 243 розділяли на два енантіомери (Приклад 246 і Приклад 247), а Приклад 244 розділяли на два енантіомери (Приклад 248 і Приклад 249) за допомогою хіральної хроматографії з використанням chiralPak і 0,1% діетиламіну в метанолі.

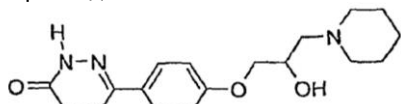
Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
243	 <p>5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	136-139 HCl	328 (M + H)
244	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	79-81	340 (M + H)
245	 <p>5-{4-[(S)-2-метил-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	112-115	342 (M + H)
246 окремий ізомер	 <p>5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	210-211 HCl	328 (M + H)
247 окремий ізомер	 <p>5-{4-[3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	197-198 HCl	328 (M + H)
248 окремий ізомер	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	186-187	340 (M + H)
249 окремий ізомер	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	185-186	340 (M + H)

Приклади 250-254 одержували у вигляді солей HCl, додержуючись способу Прикладу 243 і Прикладу 244.

Приклад	Структура	Т. пл. (°C)	MS m/z
250	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-етил-3,4-діазабіцикло-[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	246-248	368 (M + H)
251	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-ізопропіл-3,4-діазабіцикло-[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	110-112	382 (M + H)
252	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-3,4-діазабіцикло-[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	243-245	354 (M + H)
253	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-(4-фторфеніл)-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	147-149	434 (M + H)
254	 <p>5-[4-(1-циклобутилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	110-121	422 (M + H)
260	 <p>5-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3-метил-3,4-діазабіцикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	264-266 HCl	368 (M + H)

261	 <p>5-[4-(1-циклопентилпіперидин-4-ілокси)-феніл]-3,4-дізабіцикло-[4.1.0]гепт-4-ен-2-он</p>	288-290 HCl	354 (M + H)
-----	--	----------------	-------------

## Приклад 255



6-[4-(2-гідрокси-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

## Стадія 1

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол (1,00 г, 4,50 ммоль) і безводний карбонат калію (2,20 г, 15,90 ммоль) вносили для поглинання в рацемічний епібромгідрин (45 мл).

Реакційну суміш піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Карбонат калію відфільтровували і епібромгідрин випарювали у вакуумі. Очищення продукту з використанням ISCO хроматографії на силікагелі (гексан/етилацетат 9:1) давало білу тверду речовину, 1,25 г.

## Стадія 2

Продукт зі Стадії 1 (0,50 г, 1,80 ммоль) і піперидин (0,23 г, 2,70 ммоль) розчиняли в EtOH і піддавали кип'ятінню зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO з елюванням сумішшю EtOAc/MeOH 9:1 з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини 0,49 г (75%).

## Стадія 3

15 мл безводного ТГФ додавали до Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,08 г, 0,35 ммоль) і трифенілфосфіну (0,38 г, 1,40 ммоль) в атмосфері N<sub>2</sub>. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин і додавали 3,6-дихлорпіридазин (1,00 г, 6,70 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом 5 хвилин. Додавали по краплях продукт зі Стадії 2 (1-піперидин-1-іл-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси]-пропан-2-ол) (0,49 г, 1,35 ммоль) у 9 мл безводного ТГФ і 5 мл EtOH з наступним додаванням 15 мл насиченого розчину NaHCO<sub>3</sub>.

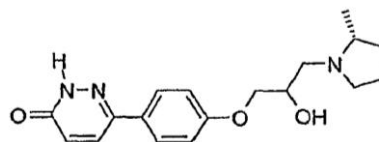
Реакційну суміш нагрівали при 82°C протягом ночі. Розчинник видаляли і залишок забирали для поглинання в метиленхлорид і промивали H<sub>2</sub>O і насиченим розчином NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали. Продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO з елюванням сумішшю EtOAc/MeOH 9:1 з одержанням 0,22 г продукту (46%).

## Стадія 4

Продукт зі Стадії 3 (0,18 г, 0,50 ммоль) у 7 мл льодяної оцтової кислоти і NaOAc (0,02 г, 0,25 ммоль) нагрівали до 115°C протягом 2 годин. Розчинник випарювали з толуолом і залишок за-

бирали для поглинання в MeOH і додавали каталітичну кількість K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Через 1 годину при кип'ятінні зі зворотним холодильником розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі ISCO з елюванням сумішшю EtOAc/MeOH 9:1 з одержанням білої твердої речовини, 0,09 г (82%); т. пл. 185°C; MS m/z = 330 (M + H).

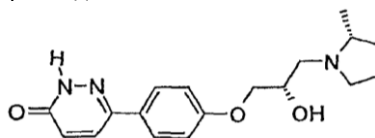
## Приклад 256



6-{4-[2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Приклад 256 синтезували з використанням способу Прикладу 255 з одержанням білої твердої речовини 0,07 г (54%); т. пл. 153°C; MS m/z = 330 (M + H).

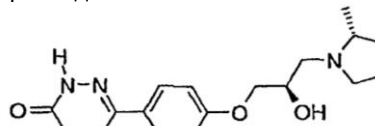
## Приклад 257



6-{4-[(S)-2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Приклад 257 синтезували з використанням способу Прикладу 256, за винятком того, що використовували (S)-(+)-епіхлоргідрин, з одержанням Прикладу 257 у вигляді білої твердої речовини 0,16 г (46%); т. пл. 156°C; MS m/z = 330 (M + H).

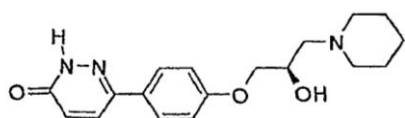
## Приклад 258



6-{4-[(R)-2-гідрокси-3-((R)-2-метилпіролідин-1-іл)-пропокси]-феніл}-2Н-піридазин-3-он

Приклад 258 синтезували з використанням способу Прикладу 256, за винятком того, що використовували (R)-(-)-епіхлоргідрин, з одержанням продукту Прикладу 258 у вигляді білої твердої речовини 0,16 г (44%); т. пл. 147°C; MS m/z = 330 (M + H).

## Приклад 259



6-[4-((R)-2-гідрокси-3-піперидин-1-ілпропокси)-феніл]-2Н-піридазин-3-он

Приклад 259 синтезували з використанням способу Прикладу 255 з використанням (R)-(-)-етхлоргідрину з одержанням продукту Прикладу 259 у вигляді білої твердої речовини 0,14 г (48%); т. пл. 167°C; MS m/z = 330 (M + H).

#### Застосовність

Сполуки за даним винаходом є корисними, серед іншого, як терапевтичні засоби. Зокрема, сполуки є корисними для взаємодії з H<sub>3</sub>-рецептором. В одному варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб лікування або профілактики захворювань і розладів, таких як захворювання і розлади, розкриті в даній заявці, який включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування або профілактики, терапевтично ефективною кількістю сполуки за даним винаходом.

У додатковому варіанті втілення, даний винахід забезпечує спосіб інгібування активності H<sub>3</sub>, який включає забезпечення сполуки за даним винаходом в кількості, достатній для ефективного інгібування. Зокрема, сполуки за даним винаходом можна вводити для лікування таких захворювань і розладів, як нарколепсія або порушення циклу сну/неспання, порушення харчування, розлади харчової поведінки, ожиріння, розлади пізнавальної здатності, збудження, розлади пам'яті і настрою, зміна настрою й уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), хвороба Альцгеймера/деменція, шизофренія, біль, стрес, мігрень, хвороба руху, депресія, психіатричні розлади, епілепсія, шлунково-кишкові розлади, респіраторні розлади (такі як астма), запалення й інфаркт міокарда. У деяких варіантах втілення, сполуки можна вводити для лікування нарколепсії або порушення циклу сну/неспання, ожиріння, розладу пізнавальної здатності, розладу дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD) і деменції. В інших варіантах втілення, сполуки можна вводити для лікування нарколепсії або порушення циклу сну/неспання або їх можна використовувати для лікування ожиріння, або їх можна використовувати для лікування розладу пізнавальної здатності, або їх можна використовувати для лікування розладу дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD), або їх можна використовувати для лікування деменції.

Інгібування ферментативної активності сполуками за даним винаходом можна визначити з використанням, наприклад, наступних аналізів, як описано нижче. Вони не призначені і не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг даного розкриття.

#### Аналізи H<sub>3</sub> у щурів

Підготовка клітинної лінії і мембранного препарату. КДНК рецептора H<sub>3</sub> щура ампліфікували за допомогою ПЛР із зворотню транскрибованої РНК, зібраної з таламуса, гіпоталамуса, смугастого тіла і префронтальної кори головного мозку

щура, з послідовністю, що відповідає br #338-1672 Genbank file #NM\_053506, яка кодує повну 445-амінокислотну послідовність гістамінового H<sub>3</sub>-рецептора щура. На підставі цього був сконструйований вектор експресії pIRES-neo3 свавця, який був стабільно трансфекований у клітинну лінію CHO-A3 (Euroscreen, Belgium), з наступною клональною селекцією шляхом обмежувального розведення. Клітини збирали і клітинні осаді заморозували (-80°C). Клітинні осаді ресуспендували в 5 mM Tris-HCl, pH 7,5, з 5 mM EDTA і коктейлем інгібіторів протеази (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Клітини розривали з використанням клітинного гомогенізатора polytron і суспензію центрифугували при 1000×g протягом 10 хвилин при 4°C. Осад відкидали і супернатант центрифугували при 40000×g протягом 30 хвилин при 4°C. Одержаний після центрифугування мембранний осад промивали в мембранному буфері, який містить 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 з 0,6 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub> і інгібітори протеази, знову центрифугували, як зазначено вище, і кінцевий осад після центрифугування ресуспендували в мембранному буфері плюс 250 mM сахарози і заморозували при -80°C.

Зв'язування радіоліганду. Мембрани ресуспендували в 50 mM Tris HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA. Суспензії мембран (10 мкг білка на ямку) інкубували в 96-ямковому мікротитрувальному планшеті з [<sup>3</sup>H]-N-альфа-метилгістаміном (кінцева концентрація приблизно 1 nM), випробовуваними сполуками в різних концентраціях (0,01 nM - 30 мкM) і гранулами для сцинтиляційного рахування (Perkin Elmer, FlashBlue GPCR Scintillating Beads) у кінцевому об'ємі 80 мкл протягом 4 годин при кімнатній температурі, при захисті від світла. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкM клобенпропіту. Радіоліганд зв'язувався з рецептором, і тому в безпосередній близькості до сцинтиляційних гранул здійснювали вимірювання з використанням сцинтиляційного лічильника MicroBeta.

Зв'язування GTPγS. Мембрани ресуспендували в 20 mM HEPES pH 7,4, що містить: 1 mM EDTA, 0,17 мг/мл дитіотреїтолу, 100 mM NaCl, 30 мкг/мл сапоніну і 5 mM MgCl<sub>2</sub>. Для вимірювання активності зворотного агоніста збільшувані концентрації випробовуваних сполук інкубували в 96-ямковому мікротитрувальному планшеті з 10 мкг/ямка мембранного білка, 5 мкM GDP, гранулами для сцинтиляційного рахування (Perkin Elmer, FlashBlue GPCR Scintillating Beads) і [<sup>35</sup>S]-GTPγS (кінцева концентрація 0,1 nM). Після інкубації протягом 45 хвилин у темряві при кімнатній температурі мікротитрувальний планшет центрифугували при 1000×g протягом 5 хвилин і зв'язану з мембранами радіоактивність вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника MicroBeta. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкM GTP. Зниження зв'язаного [<sup>35</sup>S]-GTPγS є показником активності зворотного агоніста H<sub>3</sub>-рецептора в цьому аналізі. Антагоністичну активність випробовуваних сполук визначали в аналогічному експерименті при наступних умовах. Мембрани ресуспендува-

ли в 20 mM HEPES pH 7,4 що містить: 1 mM EDTA, 0,17 мг/мл дитіотреїтолу, 200 mM NaCl, 30 мкг/мл сапоніну і 20 mM MgCl<sub>2</sub>. Мембрани інкубували при 10 мкг/ямка мембранного білка в мікротитрувальному планшеті зі збільшуваними концентраціями випробовуваних сполук, 20 мкМ GDP, гранулами для сцинтиляційного рахування і [<sup>35</sup>S]-GTPγS (кінцева концентрація 0,1 нМ) плюс 30 нМ R-альфа-метилгістаміну. Мікротитрувальні планшети інкубували й обробляли, як описано вище. Зниження стимульованого R-альфа-метилгістаміном зв'язування [<sup>35</sup>S]-GTPγS є показником антагоністичної активності відносно H<sub>3</sub>-рецептора в цьому аналізі.

#### Аналізи H<sub>3</sub> людини

Методи, клітини CHO, стабільно експресуючі рецептор H<sub>3</sub> людини (GenBank:NM\_007232), збирали і клітинні осаді заморожували (-80°C). Клітинні осаді ресуспендували в 5 mM Tris-HCl, pH 7,5 з 5 mM EDTA і коктейлем інгібіторів протеази (Complete Protease Inhibitor Tablets, Roche Diagnostics). Клітини розривали з використанням клітинного гомогенізатора polytron і суспензію центрифугували при 1000×g протягом 10 хвилин при 4°C. Осад після центрифугування відкидали і супернатант центрифугували при 40000×g протягом 30 хвилин при 4°C. Цей мембранний осад після центрифугування промивали в мембранному буфері, який містить 50 mM Tris-HCl, pH 7,5 з 0,6 mM EDTA, 5 mM MgCl<sub>2</sub> і інгібіторами протеази, знову центрифугували, як зазначено вище, і кінцевий осад після центрифугування ресуспендували в мембранному буфері плюс 250 mM сахарози і заморожували при -80°C.

Зв'язування з радіолігандом. Мембрани ресуспендували в 50 mM Tris HCl (pH 7,4), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% BSA. Суспензії мембран (10 мкг білка на ямку) інкубували в 96-ямковому мікротитрувальному планшеті з [<sup>3</sup>H]-N-альфа-метилгістаміном (кінцева концентрація приблизно 1 нМ), випробовуваними сполуками в різних концентраціях (0,01 нМ - 30 мкМ) і гранулами для сцинтиляційного рахування (Perkin Elmer, FlashBlue GPCR Scintillating Beads) у кінцевій концентрації 80 мкл протягом 4 годин при кімнатній температурі і захисті від світла. Неспецифічне зв'язування визначали - в присутності 10 мкМ клобенпропіту. Радіоліганд зв'язувався з рецептором, і тому в безпосередній близькості до сцинтиляційних гранул здійснювали вимірювання з використанням сцинтиляційного лічильника MicroBeta.

Зв'язування GTPγS. Мембрани ресуспендували в 20 mM HEPES pH 7,4, що містить: 1 mM EDTA, 0,17 мг/мл дитіотреїтолу, 100 mM NaCl, 30 мкг/мл сапоніну і 5 mM MgCl<sub>2</sub>. Для вимірювання активності зворотного агоніста збільшували концентрації випробовуваних сполук інкубували в 96-ямковому мікротитрувальному планшеті з 10 мкг/ямка мембранного білка, 5 мкМ GDP, гранулами для сцинтиляційного рахування (Perkin Elmer, FlashBlue GPCR Scintillating Beads) і [<sup>35</sup>S]-GTPγS (кінцева концентрація 0,1 нМ). Після інкубації протягом 45 хвилин у темряві при кімнатній температурі мікротитрувальний планшет центрифугували при 1000×g протягом 5 хвилин і

зв'язану з мембранами радіоактивність вимірювали з використанням сцинтиляційного лічильника MicroBeta. Неспецифічне зв'язування визначали в присутності 10 мкМ GTP. Зниження зв'язаного [<sup>35</sup>S]-GTPγS є показником активності зворотного агоніста H<sub>3</sub>-рецептора в цьому аналізі. Антагоністичну активність випробовуваних сполук визначали в аналогічному експерименті при наступних умовах. Мембрани ресуспендували в 20 mM HEPES pH 7,4, що містить: 1 mM EDTA, 0,17 мг/мл дитіотреїтолу, 200 mM NaCl, 30 мкг/мл сапоніну і 20 mM MgCl<sub>2</sub>. Мембрани інкубували при 10 мкг/ямка мембранного білка в мікротитрувальному планшеті зі збільшуваними концентраціями випробовуваних сполук, 20 мкМ GDP, гранулами для сцинтиляційного рахування і [<sup>35</sup>S]-GTPγS (кінцева концентрація 0,1 нМ) плюс 30 нМ R-альфа-метилгістаміну. Мікротитрувальні планшети інкубували й обробляли, як описано вище. Зниження стимульованого R-альфа-метилгістаміном зв'язування [<sup>35</sup>S]-GTPγS є показником антагоністичної активності відносно H<sub>3</sub>-рецептора в цьому аналізі.

Інші аналізи, які можна використовувати в зв'язку з даним винаходом, описані нижче. Приклади даного винаходу можуть бути випробувані в наступних *in vivo* моделях:

Оцінка активності, спрямованої на стимулювання стану неспання у щурів

Методика, використовувана для оцінки активності випробовуваних сполук, спрямованої на стимулювання стану неспання у щурів, основана на методиці, описаній Edgar and Seidel, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283:757-769, 1997, і включена в дану заявку у всій повноті за допомогою посилання. Сполуки за даним винаходом або продемонстрували, або очікується, що вони продемонструють корисні властивості, пов'язані з активністю, спрямованою на стимулювання стану неспання у щурів.

Модель дипсогенії: Інгібування індукованої агоністом гістаміну такої поведінки щурів, як пиття води. Гістамін і H<sub>3</sub>-селективний агоніст (R)-альфа-метилгістамін (RAMH) індукують таку поведінку у щурів, як пиття води, коли їх вводять або периферично, або центрально (Kraly, F. S., June, K. R. 1982 *Physiol. Behav.* 28:841; Leibowitz, S. F. 1973 *Brain Res.* 63:440; Ligneau X., Lin, J.-S., Vanni-Mercier G., Jouvet M., Muir J. L., Ganellin C R., Stark PL, Elz S., Schunack W., Schwartz, J.-C. 1998 *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 287:658-66; Clapham, J. and Kilpatrick G. J. 1993 *Eur. J. Pharmacol* 232:99-103), ефект, що блокується антагоністами H<sub>3</sub>-рецептора тіоперамідом і ципроксифаном. Сполуки за даним винаходом або продемонстрували, або очікується, що вони продемонструють властивості блокування RAMH-індукованої поведінки, що виражається в питті води.

Розрізнення нового об'єкта: Розрізнення нового об'єкта (NOD; також зазначене як розрізнення нового об'єкта) являє собою аналіз короткочасної зорової пам'яті, який вперше був описаний Ennaceur і Delacour (Ennaceur, A. and Delacour, J. (1988) *Behav Brain Res* 31:47-59).

Соціальне розпізнавання: Соціальне розпізнавання (SR) являє собою аналіз короточасної соціальної (нюхової) пам'яті, який вперше був описаний Thor і Holloway (1982). Thor, D. and Holloway, W. (1982) J Comp. Physiol Psychol 96:1000-1006.

Таблиця А представляє дані зв'язування  $H_3$  людини і щура для Прикладів 1 -78 і 81 заданим винаходом.

ТАБЛИЦЯ А

Дані зв'язування піридазинону з  $H_3$ 

Приклад	$H_3$ людини Кі нМ	$H_3$ щура Кі нМ
1	A	A
2	A	B
3	A	A
4	A	A
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	A	B
81	A	A
11	A	A
12	A	A
13	A	A
14	A	A
15	B	C
16	A	A
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	A	A
21	A	C
22	A	A
23	A	B
24	A	A
25	B	D
26	A	D
27	D	D
28	A	B
29	A	A
30	A	C
31	A	B
32	A	A
33	A	B
34	A	A
35	B	B
36	B	D
37	A	B
38	A	A
39	A	A

40	A	A
41	A	A
42	B	B
43	A	A
44	A	B
45	A	A
46	A	B
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	D
52	A	A
53	A	A
54	A	A
55	A	A
56	A	A
57	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	D	D
63	D	D
64	A	B
65	D	D
66	D	D
67	B	D
68	A	B
69	B	D
70	B	B
71	B	C
72	A	A
73	C	D
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	B
78	A	A
79		
80		

Константи зв'язування (Кі) для Прикладів 1-78 і 81 у методах з  $H_3$  людини і  $H_3$  щура, описаних у даній заявці, представлені буквеним позначенням і означають наступні межі: A 0,1-100 нМ; B 101-500 нМ; C 501-1000 нМ і D >1000 нМ.

Таблиця В представляє дані зв'язування  $H_3$  людини і щура для Прикладів 82-262 за даним винаходом. Номери Прикладів у Таблиці відповідають дійсним номерам Прикладів у розділі "Приклади".



ТАБЛИЦЯ В

Дані зв'язування піридазину з Н<sub>3</sub>

Приклад	Н <sub>3</sub> людини Кі нМ	Н <sub>3</sub> щура Кі нМ
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	A	A
88	A	A
89	A	A
90	A	5
91	A	A
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	A	A
97	A	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	A	A
102	D	D
103	A	A
104	A	A
105	D	D
106	A	A
107	A	A
108	A	A
109	A	A
110	A	A
111	A	A
112	A	
113	D	D
114	A	A
115	A	A
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	A	A
120	A	B
121	A	A
122	A	A

123	A	A
124	A	A
125	B	C
126	B	C
127	C	C
128	A	A
129	A	B
130	B	B
131	A	A
132	A	A
133	A	A
134	A	A
135	B	B
136	A	B
137	A	A
138	A	A
139	A	A
140	B	C
141	A	A
142	A	B
143	A	C
143	A	A
144	A	A
145	A	A
146	A	A
147	A	B
148	A	A
149	A	A
150	A	A
151	A	A
152	A	A
153	A	A
154	A	A
155	A	A
156	A	A
157	A	A
158	A	A
159	D	D
160	B	B
161	D	D
162	C	D
163	A	A
164	A	A
165	D	D
166	A	A
167	A	A

235

168	A	A
169	A	A
170	A	A
171	A	A
172	A	A
173	A	A
174	A	A
175	A	A
176	A	A
177	A	A
178	A	A
179	A	A
180	A	A

181	A	B
182	A	A
183	A	A
184	A	A
185	A	A
186	A	A
187	A	A
188	A	A
189	A	A
190	A	A
191	A	A
192	4	A
193	A	A
194	A	A
195	A	A
196	A	A
197	A	A
198	A	A
199	A	A
200	A	A
201	A	B
202	A	A
203	A	A
204	A	A
205	B	B
206	D	D
207	A	A
208	A	A
209	A	A
210	A	A
211	A	A
212	A	A
213	B	B
214	A	A

95644

236

215	A	A
216	A	A
217	A	A
218	A	A
219	A	A
220	A	A
221	A	A
222	A	A
223	A	A
224	A	A
225	A	A
226	A	A
227	A	A

228	A	B
229	A	C
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	B
234	A	A
235	A	A
236	A	A
237	A	A
238	D	D
239	A	A
240	A	A
241	B	B
242	A	B
243	A	A
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A
253	A	A
254	A	A
255	B	B
256	A	B
257	A	A
258	A	A
259	B	B
260	A	A
261	A	A
262	A	B

Константи зв'язування ( $K_i$ ) для Прикладів 1-78 і 81 у методах з  $H_3$  людини і  $H_3$  щура, описаних у даній заявці, представлені буквеним позначенням і означають наступні межі: A 0,1-100 нМ; B 101-500 нМ; C 501-1000 нМ і D >1000 нМ

Сполуки за даним винаходом або продемонстрували, або очікується, що вони продемонструють інгібування  $H_3$ , а, отже, їх корисність для лікування показань, описаних у даній заявці.

Публікації, посилання на які наявні в даному розкритті, включені в дану заявку у всій їх повноті за допомогою посилання.

#### Посилальна література

Alguacil L. F.; Perez-Garcia C. Histamine  $H_3$ -Receptor: A potential drug target for the treatment of central nervous systems disorders. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003, 2, 303-131.

Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class ( $H_3$ ) histamine receptor. *Nature* 1983, 302, (5911), 832-7.

Celanire, S.; Wijtmans, M.; Talaga, P.; Leurs, R.; de Esch, I. J., Keynote review: histamine  $H_3$ -receptor antagonists reach out for clinic. *Drug Discov Today* 2005, 10, (23-24), 1613-27.

Chazot P. L.; Harm V.  $H_3$  histamine receptor isoforms: New therapeutic targets in the CNS? *Current Opinions in Investigational Drugs* 2001, 2, 1428-1431.

Chen Z. Effect of histamine  $H_3$ -receptor antagonist clobenpropit on spatial memory of radial maze performance in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2000, 21, 905-910.

Esbenshade, T. A.; Fox, G. B.; Cowart, M. D. Histamine  $H_3$ -receptor antagonists: Preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. *Molecular interventions* 2006, 6, 77-88.

Fox G. B.; Pan J. B.; Esbenshade T. A.; Bennani Y. L.; Black L. A.; Faghih R.; Hancock A. A.; Decker M. W. Effects of histamine  $H_3$ -receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition response in spontaneously hypertensive rat pup. *Behav. Brain Res.* 2002, 131, 151-161.

Fox G. B.; Pan J. B.; Radek R. J.; Lewis A. M.; Bitner R. S.; Esbenshade T. A.; Faghih R.; Bennani Y. L.; Williams W.; Yao B. B.; Decker M. W.; Hancock A.A. Two novel and selective nonimidazole  $H_3$ -receptor Antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 2003, 305, 897-908.

Hancock, A. A.; Esbenshade, T. A.; Krueger, K. M.; Yao, B. B. Genetic and pharmacological aspects of histamine  $H_3$ -receptor heterogeneity. *Life Sci* 2003, 73, (24), 3043-72.

Hancock, A. A.; Fox, G. B. Perspectives on cognitive domains,  $H_3$ -receptor ligands and neurological disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2004, 13, 1237-1248.

Komater V. A.; Browman K. E.; Curzon P.; Hancock A. A.; Decker M. W.; Fox B.  $H_3$ -receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats

without inducing locomotor sensitization. *Psychopharmacology* 2003, 167, 363-372.

Leurs R.; Blandina P.; Tedford C; Timmerman H. Therapeutic potential of histamine  $H_3$ -receptor agonists and antagonists. *Trends in Pharmacology* 1998, 19, 177-183.

Leurs, R.; Bakker, R. A.; Timmerman, H.; de Esch, I. J. Histamine  $H_3$ -receptor: from gene cloning to  $H_3$ -receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005, 4, (2), 107-20.

Lin, J. S.; Sakai, K.; Vanni-Mercier, G.; Arrang, J. M.; Garbarg, M.; Schwartz, J. C.; Jouvet, M. Involvement of histaminergic neurons in arousal mechanisms demonstrated with  $H_3$ -receptor ligands in cat. *Brain Res* 1990, 523, (2), 325-30.

Lloyd G. K.; Williams M. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors as novel drug targets. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000, 292, 461-467.

Monti, J. M.; Jantos, H.; Ponzoni, A.; Monti, D. Sleep and waking during acute histamine  $H_3$  agonist BP 2.94 or  $H_3$  antagonist carboperamid (MR 16155) administration in rats. *Neuropsychopharmacology* 1996, 15, 31-5.

Orsetti M.; Ferretti C; Gamalero S. R.; Ghi P. Histamine  $H_3$ -receptor blockade in rat nucleus basalis magnocellularis improves place recognition memory. *Psychopharmacology* 2002, 159, 133-137.

Parmentier R.; Ohtsu H.; Djebbara-Hannas.Z.; Valatx J-L.; Watanabe T.; Lin J-S. Anatomical, physiological and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J. Neurosci.* 2002, 22, 7695-7711.

Passani, M. B.; Lin, J. S.; Hancock, A.; Crochet, S.; Blandina, P., Histamine  $H_3$ -receptor as a novel therapeutic target for cognitive and sleep disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2004, 25, 618-25.

Repka-Ramirez M. S. New concepts of histamine receptors and actions. *Current Allergy and Asthma Reports* 2003. 3, 227-231.

Ritz A.; Curley J.; Robertson J.; Raber J. Anxiety and cognition in histamine  $H_3$ -receptor/-mice. *Eur J Neurosci* 2004, 19, 1992-1996.

Rouleau, A.; Heron, A.; Cochois, V.; Pillot, C; Schwartz, J. C.; Arrang, J. M. Cloning and expression of mouse histamine  $H_3$ -receptor: evidence for multiple isoforms. *J. Neurochem* 2004, 90, 1331-8.

Vanni-Merci G.; Gigout S.; Debilly G.; Lin J. S. Waking selective neurons in posterior hypothalamus and their response to histamine  $H_3$ -receptor ligands: an electrophysiological study in freely moving cats. *Behav Brain Res* 2003; 144, 227-241.

Witkin, J. M.; Nelson, D. L. Selective histamine  $H_3$ -receptor antagonists for treatment of cognitive deficiencies and other disorders of central nervous system. *Pharmacol Ther* 2004, 103, 1-20.

Yao, B. B.; Sharma, R.; Cassar, S.; Esbenshade, T. A.; Hancock, A. A. Cloning and pharmacological characterization of monkey histamine  $H_3$ -receptor. *Eur J Pharmacol* 2003, 482, (1-3), 49-60.

