



HU000026691T2

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**  
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **E 026 691**(13) **T2****EURÓPAI SZABADALOM**  
**SZÖVEGÉNEK FORDÍTÁSA**(21) Magyar ügyszám: **E 12 753164**(22) A bejelentés napja: **2012. 08. 21.**

(96) Az európai bejelentés bejelentési száma:

**EP 20120753164**

(97) Az európai bejelentés közzétételi adatai:

**EP 2748149 A1** **2013. 02. 28.**

(97) Az európai szabadalom megadásának meghirdetési adatai:

**EP 2748149 B1** **2015. 10. 21.**(51) Int. Cl.: **C07D 237/16** (2006.01)**A61K 31/50** (2006.01)**A61K 315/01** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**C07D 407/10** (2006.01)**C07D 401/10** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

**PCT/GB 12/000672**

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

**WO 13027000**

(30) Elsőbbségi adatok:

**201114399** **2011. 08. 22.** **GB****201118658** **2011. 10. 27.** **GB****201203533** **2012. 02. 29.** **GB**

(72) Feltaláló(k):

**FARNABY, William, Cambridge CB4 0PA (GB)****FIELDHOUSE, Charlotte, Cambridge CB4 0PA (GB)****HAZEL, Katherine, Cambridge CB4 0PA (GB)****KERR, Catrina, Dundee DD2 3 BF (GB)****KINSELLA, Natasha, Clocktower Kampala (UG)****LIVERMORE, David, Cambridge CB4 0PA (GB)****MERCHANT, Kevin, Cambridge CB4 0PA (GB)****MILLER, David, Cambridge CB4 0PA (GB)**

(73) Jogosult(ak):

**Takeda Pharmaceutical Company Limited,**  
**Osaka-shi, Osaka 541-0045 (JP)**

(74) Képviselő:

**SWORKS Nemzetközi Szabadalmi Ügyvivői**  
**Iroda Kft., Budapest**

(54)

**Piridazinon vegyületek és felhasználásuk DAAO inhibitorokként**

Az európai szabadalom ellen, megadásának az Európai Szabadalmi Közlönyben való meghirdetésétől számított kilenc hónapon belül, felszólalást lehet benyújtani az Európai Szabadalmi Hivatalnál. (Európai Szabadalmi Egyezmény 99. cikk(1))

A fordítást a szabadalmas az 1995. évi XXXIII. törvény 84/H. §-a szerint nyújtotta be. A fordítás tartalmi helyességét a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala nem vizsgálta.

Ezen találmány piridazinon származékokra, eljárásokra készítményekre, ezeket tartalmazó gyógyszerészeti kompozíciókra és felhasználásukra terápiaiban vonatkozik, különösen az állapotok kezelésében vagy megelőzésében, amelyek kapcsolódnak az D-amino sav oxidáz enzimhez (DAAO).

A hiper dopaminrg elmélet hajtotta a skizofrénia gyógyszer felfedezést évtizedek óta és olyan gyógyszereket adott, mint clozapin és olanzapin. Noha ezek a gyógyszerek nagyon hatékonyak tudnak lenni a skizofrénia pozitív szimptómái ellen és jelentősen segített sok páciensnek, ezek nem jelentik a teljes választ, kevesebb hatással vagy hatás nélkül a betegség negatív vagy kognitív aspektusai ellen és nem kívánatos mellékhatás profilokkal egyes esetekben. Alternatív hipotézisek között a hiper glutamaterg elméletnek sok érdeme van az első valós bizonyítékkal, amely PCP (fencyclidin), MK801 vagy ketamin, közvetlen N-metil-D-aszpartát (NMDA)-receptor antagonisták felhasználásával, amelyek képesek skizofréniaszerű szimptómák előállítására egészséges emberi önkéntesekben vagy a klinikai tünetek súlyosbítására skizofrénia páciensekben. Ugyanakkor az NMDA receptor direkt modulációja agonistákat használva nem bizonyult sikeresnek excitotoxicitással (neurotranszmitter által túlzott stimuláció), amely nem kívánatos mellékhatásokhoz vezetett. Egy alternatív megközelítés koagonisták célba vétele NMDA receptor aktiválásra. Ezek glicin és szerin (D-SER). Kísérletek NMDA receptor aktivitás javítására glicin transzporter inhibitorok felhasználásával, amelyek klinikai vegyületeket termeltek (de nem jelenleg nem forgalmazott gyógyszerek). D-SER egy koagonista még nagyobb hatóképességgel, mint glicin és D-SER modulációja alternatív stratégia lehet. D-SER szintek növelésének egy útja DAAO aktivitásának csökkentése, az enzim, amely eltávolítja a szinaptikus hézagból, aktivitásának csökkentése.

DAAO enzim inhibitorok szakamilag ismertek. Például, Adage et al., European Neuropsychopharmacology 2008, 18, 200-214 leírt AS-057278, egy kis molekulájú DAAO enzim inhibitor. Hasonlóan, Sparey et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3386-3391, bemutatta, hogy molekulák, amelyek kis heterociklikus gyűrűket tartalmaznak, amelyek el vannak látva egy karboxilsav csoporttal, inhibítják a DAAO enzimet. DAAO inhibitorok, amelyek elkerülik a karboxilsav csoportot, Ferraris et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 3357-3359 és Duplantier et al., J. Med. Chem. 2009, 52,

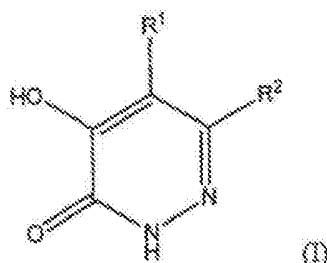
3576-3585, által vannak leírva. Karboxilsavat tartalmazó DAAO enzim inhibitorok további sorozata a Sepracore-tól van leírva WO 2008/089453-ban.

WO 2008/115381 leír szubsztituált piridazinon vegyületeket mint glukán szintáz inhibitorokat.

Felfedeztünk vegyületek új osztályát, amelyek DAAO enzim inhibitorok, amelyeknek kívánatos aktivitási profilja van. Ezen találmány szerinti vegyületeknek megvan az előnyös hatóképesége, szelektivitása és/vagy farmakokinetikai tulajdonságai.

10

Ezen találmánnyal összhangban, képlet (I) szerinti vegyület van rendelkezésre bocsátva



ahol

$R^1$  egy hidrogén vagy fluor atom vagy egy trifluormetil csoport;

15  $R^2$  egy csoport  $X-Y-R^3$ ;

X és Y mindegyik függetlenül egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport  $-C(O)$ ,  $-S(O)_n$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ -, feltéve, hogy X és Y mindkettő egyidejűleg nem kötés és feltéve, hogy X

20 és Y mindkettő más, mint kötés, akkor X és Y legalább egyike  $-CR^4R^5$ -;

n 0, 1 vagy 2;

mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_6$  alkil vagy  $C_1-C_6$  haloalkil csoport;

mindegyik  $R^5$  függetlenül egy hidrogén atom, egy  $C_1$ - $C_6$  alkil vagy  $C_1$ - $C_6$  haloalkil csoport vagy  $=CH-$ ;

$R^3$  egy 3-10 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, a gyűrű rendszer maga opcionálisan szubsztituált legalább egy szubsztituenssel, amely ki van választva következők közül: halogén, hidroxil, ciano, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_2$ - $C_6$  alkenil,  $C_1$ - $C_6$  haloalkil,  $C_1$ - $C_6$  hidroxialkil,  $C_1$ - $C_6$  alkoxi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxi,  $C_1$ - $C_6$  alkiltio,  $C_1$ - $C_6$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarboniloxi,  $C_1$ - $C_6$  alkozikarbonil, amino ( $-NH_2$ ),  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkilamino, di-  
( $C_1$ - $C_6$  alkil)amino,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkiloxi,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p-$   
( $CH_2$ ) $_q$ - $O-R^7$  és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű (opcionálisan szubsztituált legalább egy szubsztituenssel, ki van választva következők közül:  $C_1$ - $C_4$  alkil és  $C_1$ - $C_4$  alkoxi);

mindegyik  $R^6$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1$ - $C_6$  alkil csoport;

$p$  0 vagy 1;

$q$  1, 2, 3 vagy 4; és

$R^7$  egy  $C_1$ - $C_6$  alkil csoport;

vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója.

Ezen leírás kontextusában, ha csak nem másként definiáljuk, egy alkil, alkenil vagy alkinil szubsztituens csoport vagy egy alkil, alkenil vagy alkinil maradék egy szubsztituens csoportban lehet egyenes vagy elágazó.  $C_1$ - $C_6$  alkil csoportok/maradékok például tartalmazzák a következőket: metil, etil, propil, 2-metil-1-propil, 2-metil-2-propil, 2-metil-1-butil, 3-metil-1-butil, 2-metil-3-butil, 2,2-dimetil-1-propil, 2--metil-pentil, 3-metil-1-pentil, 4-metil-1-pentil, 2-metil-2-pentil, 3-metil-2-pentil, 4-metil-2-pentil, 2,2-dimetil-1-butil, 3,3-dimetil-1-butil, 2-etil-1-butil, n-butil, izobutil, terc-butil, n-pentil, izopentil, neopentil és n-hexil.  $C_2$ - $C_6$  alkenil csoportok/maradékok tartalmazzák a következőket: etenil, propenil, 1-butenil, 2-butenil, 1-pentenil, 1-hexenil, 1,3-butadienil, 1,3-pentadienil, 1,4-pentadienil és 1-hexadienil.  $C_2$ - $C_6$  alkinil csoportok/maradékok tartalmazzák a következőket: etinil, propinil, 1-butinil, 2-butinil, 1-pentinil és 1-hexinil.

Hasonlóan egy alkilén csoport/maradék lehet egyenes vagy elágazó.  $C_1$ - $C_6$  alkilén csoportok/maradékok példái tartalmazzák a következőket: metilén, etilén, n-propilén, n-butilén, n-pentilén, n-hexilén, 1-metiletilén, 2-metiletilén, 1,2-dimetiletilén, 1-etiletilén, 2-etiletilén, 1-, 2- vagy 3-metilpropilén és 1-, 2- vagy 3-etilpropilén.

Egy  $C_1$ - $C_6$  haloalkil vagy  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxi szubsztituens csoport/maradék tartalmazza a következőket: legalább egy halogén atom, például egy, kettő, három, négy vagy öt halogén atomot, amelynek példái tartalmazzák a következőket: fluometil, difluometil, trifluometil, fluometoxi, difluometoxi, trifluometoxi vagy pentafluoretíl.

Egy  $C_1$ - $C_6$  hidroxialkil szubsztituens csoport/maradék tartalmazza a következőket: legalább egy hidroxil csoport, például egy, kettő, három vagy négy hidroxil csoportok, amelynek példái tartalmazzák a következőket:  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH(OH)CH_2OH$ ,  $-CH(CH_3)OH$  és  $-CH(CH_2OH)_2$ .

Az alkil csoportok egy  $di-C_1$ - $C_6$  alkilamino csoportban/maradékban lehetnek az ugyanazok, vagy egymástól különbözőek.

$R^3$  definíciójában a telített vagy telítetlen 3-10 tagú karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszerek lehetnek aliciklikus vagy aromás tulajdonságai, mint a 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű szubsztituens. Telítetlen gyűrű rendszer részben vagy teljesen telítetlen.

Kétségek elkerülésére, ha  $R^3$  egy opcionálisan szubsztituált 3-10 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, akkor úgy kell értelmezni, hogy a találmány nem tartalmaz instabil gyűrű szerkezeteket vagy O-O, O-S vagy S-S kötések és egy szubsztituens, ha jelen van, lehet kapcsolva bármely alkalmas gyűrű atomhoz.  $R^3$  maradék kapcsolódhat bármely heteroatomhoz vagy szén atomhoz, amely stabil szerkezet létrehozását eredményezi. Hasonlóképpen érvényesek az opcionális 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű szubsztituensre az  $R^3$  gyűrű rendszeren.

Ha bármely kémiai maradék vagy csoport képletben (I) opcionálisan szubsztituáltnak

van leírva, az úgy értelmezendő, hogy az maradék vagy csoport lehet vagy szubsztituálatlan vagy szubsztituált egy vagy több felsorolt szubsztituenssel. Az úgy értelmezendő, hogy a szubsztituensek száma és természete ki van választva térbelileg nem kívánatos kombinációk elkerülésére.

- 5 A találmány másik kiviteli alakjában  $R^1$  egy hidrogén atom.

X és Y mindegyik függetlenül egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport  $-C(O)$ ,  $-S(O)_m$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ -, feltéve, hogy X és Y mindkettő egyidejűleg nem lehet kötés és feltéve,

- 10 hogy ha X és Y mindkettő más, mint egy kötés, akkor X és Y közül legalább egyik  $-CR^4R^5$ -.

Mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_6$ , vagy  $C_1-C_4$ , vagy  $C_1-C_2$  alkil, előnyösen metil, csoport vagy egy  $C_1-C_6$ , vagy  $C_1-C_4$ , vagy  $C_1-C_2$  haloalkil, előnyösen trifluorometil, csoport.

- 15 Mindegyik  $R^5$  függetlenül egy hidrogén atom, egy  $C_1-C_6$ , vagy  $C_1-C_4$ , vagy  $C_1-C_2$  alkil, előnyösen metil, csoport, egy  $C_1-C_6$ , vagy  $C_1-C_4$ , vagy  $C_1-C_2$  haloalkil, előnyösen trifluorometil, csoport vagy egy csoport  $=CH$ - úgy hogy  $-CR^4R^5$ - egy alkenilén maradék,  $-CR^4=CH$ - vagy  $-CH=CR^4$ -.

A találmány egy másik alakjában X egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport -

- 20  $C(O)$ ,  $-S(O)_m$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ - (például  $CH_2$  vagy  $CH(CH_3)$ ), és Y egy kötés vagy  $-CR^4R^5$ - (például  $CH_2$  vagy  $CH(CH_3)$ ), amelyre egy fenti feltételek vonatkoznak.

A találmány egy másik alakjában X egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport -

- 25  $C(O)$ ,  $-S(O)_m$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ - (például  $CH_2$  vagy  $CH(CH_3)$ ), és Y egy kötés vagy  $-CR^4R^5$ - (például  $CH_2$  vagy  $CH(CH_3)$ ), amelyre a fenti feltételek vonatkoznak.

A találmány másik alakjában X  $-\text{CR}^4\text{R}^5$ - (például  $\text{CH}_2$  vagy  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) és Y egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ ,  $-\text{NR}^4$ ,



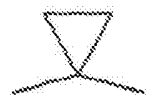
vagy  $-\text{CR}^4\text{R}^5$ - (például  $\text{CH}_2$  vagy  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), amelyre a fenti feltételek vonatkoznak.

- 5 Egy további kiviteli alakban X egy csoport  $-\text{S}(\text{O})_n$  (például  $-\text{S}-$ ),  $-\text{CHR}^4$  (például  $\text{CH}_2$  vagy  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) vagy



és Y egy kötés vagy egy csoport  $-\text{CHR}^4$  (például  $\text{CH}_2$ ), amelyre a fenti feltételek vonatkoznak.

- 10 Egy további alakban X egy csoport  $-\text{S}(\text{O})_n$  (például  $-\text{S}-$ ),  $-\text{NR}^4$  (például  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ),  $-\text{CHR}^4$  (például  $\text{CH}_2$  vagy  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) vagy



különösen  $-\text{CHR}^4$ , és Y egy kötés vagy egy csoport  $-\text{CHR}^4$  (például  $\text{CH}_2$ ), amelyre a fenti feltételek vonatkoznak.

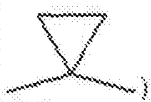
- 15 X és Y kombinációinak példái tartalmaznak bármely egyet vagy többet a következők közül:

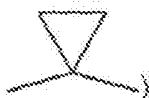
| X                    | Y                        |
|----------------------|--------------------------|
| S                    | $\text{CH}_2$            |
| $\text{CH}_2$        | S                        |
| $\text{CH}_2$        | $\text{CH}_2$            |
| S                    | $\text{CH}(\text{CH}_3)$ |
| $\text{SO}_2$        | $\text{CH}_2$            |
| $\text{CH}_2$        | $\text{SO}_2$            |
| O                    | $\text{CH}_2$            |
| O                    | $\text{CH}(\text{CH}_3)$ |
| $\text{C}(\text{O})$ | $\text{CH}_2$            |

| X                                | Y                                |
|----------------------------------|----------------------------------|
| C(O)NH                           | CH <sub>2</sub>                  |
| S(O) <sub>2</sub> NH             | CH <sub>2</sub>                  |
| CH <sub>2</sub>                  | CH(CH <sub>3</sub> )             |
| CH(CH <sub>3</sub> )             | CH <sub>2</sub>                  |
| CH <sub>2</sub>                  | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub>                  |
| -CH=CH-                          | kötés                            |
| kötés                            | -CH=CH-                          |
| CH <sub>2</sub>                  | kötés                            |
| kötés                            | CH <sub>2</sub>                  |
| ciklopropil                      | kötés                            |
| kötés                            | ciklopropil                      |
| CH(CH <sub>3</sub> )             | kötés                            |
| kötés                            | CH(CH <sub>3</sub> )             |
| N(CH <sub>3</sub> )              | CH <sub>2</sub>                  |

A találmány egy másik alakjában X és Y előnyös kombinációi tartalmaznak bármely egyet vagy többet a következők közül:

5

| X                                                                                   | Y               |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| s                                                                                   | CH <sub>2</sub> |
| CH <sub>2</sub>                                                                     | CH <sub>2</sub> |
| CH <sub>2</sub>                                                                     | kötés           |
| kötés                                                                               | CH <sub>2</sub> |
| Ciklopropil (például                                                                | kötés           |
|  |                 |

| X                    | Y                                                                                 |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| kötés                | Ciklopropil (például                                                              |
|                      |  |
| CH(CH <sub>3</sub> ) | kötés                                                                             |
| kötés                | CH(CH <sub>3</sub> )                                                              |
| N(CH <sub>3</sub> )  | CH <sub>2</sub>                                                                   |

A találmány másik alakjában előnyösen mindkettő X és Y CH<sub>2</sub>.

- Mindegyik R<sup>6</sup> függetlenül egy hidrogén atom vagy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil csoport. Alkil csoportok példái a fentiekben vannak leírva és tartalmazzák a következőket: metil, etil, izopropil, n-propil és n-butil.
- R<sup>7</sup> egy C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil csoport, amelyeknek példái az előzőekben le vannak írva.

- A találmány egy aspektusa szerint, R<sup>3</sup> lehet egy 3-10 tagú (például 3-, 4-, 5- vagy 6-7-, 8-, 9- vagy 10 tagú) telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, amely opcionálisan szubsztituált legalább egy szubsztituenssel (például egy, kettő, három vagy négy szubsztituenssel függetlenül), amely ki van választva a következők közül: halogén (például fluor, klór vagy bróm), hidroxil, ciano, oxo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> vagy C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> hidroxialkil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalkoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkilszulfonil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkilkarbonil, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkilkarboniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkoxikarbonil, amino, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkilamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, vagy C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkil)amino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> vagy C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cikloalkil, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> vagy C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cikloalkiloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> vagy C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> cikloalkilmetil, -[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup> és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű (opcionálisan szubsztituált legalább egy szubsztituenssel, például egy, kettő vagy három szubsztituenssel függetlenül, amely ki van választva a következők közül: C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkil mint például metil vagy etil és C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxi mint például metoxi vagy etoxi).

A heterociklikus gyűrű rendszer tartalmaz legalább egy gyűrű heteroatomot (például

egy, kettő, három vagy négy gyűrű heteroatomot függetlenül), amely ki van választva  
következők közül: nitrogén, kén és oxigén. Telített vagy telítetlen 3-10 tagú  
karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszerek példái használhatók, amelyek  
lehetnek monociklikusak vagy policiklikusak (például biciklikus), amelyben a kettő vagy  
5 több gyűrű fuzionált, tartalmaznak egyet vagy többet (bármilyen kombinációban) a  
következők közül: ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, ciklohexil, biciklo[2,2,1]heptil,  
ciklopentenil, ciklohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil,  
tiomorfolinil, oxadiazolil (például 1,2,4-oxadiazolil), tetrahidrofuranil,  
diazabiciklo[2,2,1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzothienil, benzodioxolil, kinolinil,  
10 oxazolil, tiadiazolil (például 1,2,3-tiadiazolil), 2,3-dihidrobenezofuranil, tetrahidropiranil,  
pirazolil, imidazo[1,2-a]piridinil, pirazinil, tiazolidinil, indanil, thienil, izoxazolil,  
piridazinil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, benzimidazolil,  
triazolil, tetrazolil és piridinil.

Előnyös gyűrű rendszerek tartalmaznak következőket: fenil, piridinil, oxazolil, pirazinil,  
15 ciklopropil, ciklopentil, ciklohexil, tetrahidropiranil, 2,3-dihidrobenezofuranil, pirimidinil,  
imidazo[1,2-a]piridinil, pirazolil, tiazolil és piperidinil.

Előnyösen a gyűrű rendszer fenil, piridinil, ciklopropil, ciklopentil, ciklohexil vagy  
tetrahidropiranil.

A találmány másik alakjában a gyűrű rendszer fenil vagy piridinil, különösen fenil.

20 Az 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű szubsztituens tartalmaz legalább  
egy gyűrű heteroatomot (például egy, kettő, három vagy négy gyűrű heteroatomot  
függetlenül), amely ki van választva a következők közül: nitrogén, kén és oxigén.

Előnyösen a gyűrű heteroatomok ki vannak választva a következők közül: nitrogén és  
oxigén. Ilyen gyűrű szubsztituensek tartalmaznak következőket: azetidinil, pirrolidinil és  
25 oxadiazolil, mint például 1,2,4-oxadiazolil.

A találmány egy másik alakjában  $R^3$  egy 3-, 4- vagy 5-6-, 7-, 8- vagy 9 tagú, például  
3-6- vagy 5-9 tagú, telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű  
rendszer, amely opcionálisan szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel (például  
30 egy, kettő, három vagy négy szubsztituenssel függetlenül), amely ki van választva a  
következők közül: halogén (például fluor, klór vagy bróm), hidroxil, ciano, oxo,  $C_1$ - $C_4$   
alkil (például metil vagy etil),  $C_2$ - $C_4$  alkenil (például etenil),  $C_1$ - $C_2$  haloalkil (például  
difluormetil vagy trifluormetil),  $C_1$ - $C_2$  hidroxialkil (például hidroximetil),  $C_1$ - $C_4$  alkoxi

(például metoxi vagy etoxi),  $C_1-C_2$  haloalkoxi (például difluormetoxi vagy trifluormetoxi),  $C_1-C_4$  alkiltio (például metiltio vagy etiltio),  $C_1-C_4$  alkilszulfonil (például metilszulfonil vagy etilszulfonil),  $C_1-C_4$  alkilszulfonil (például metilszulfonil vagy etilszulfonil),  $C_1-C_4$  alkilkarbonil (például metilkarbonil vagy etilkarbonil),  $C_1-C_4$  alkilkarboniloxi (például metilkarboniloxi),  $C_1-C_4$  alkoxikarbonil (például metoxikarbonil), amino,  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1-C_4$  alkilamino (például metilamino vagy etilamino), di- $(C_1-C_4)$  alkilamino (például dimetilamino),  $C_3-C_6$  cikloalkil,  $C_3-C_6$  cikloalkiloxi,  $C_3-C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű, amely opcionálisan szubsztituálva van metillel vagy metoxival.

A találmány egy másik alakjában  $R^3$  egy 5- vagy 6 tagú telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, a heterociklikus gyűrű rendszer tartalmaz egy vagy kettő gyűrű heteroatomot, amely függetlenül ki van választva a következők közül: nitrogén és oxigén, ahol az karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituált egy, kettő, három vagy négy szubsztituenssel, amely függetlenül ki van választva a következők közül: fluor, klór, bróm, hidroxil, ciano, oxo,  $C_1-C_4$  alkil (például metil vagy etil),  $C_2-C_4$  alkenil (például etenil),  $C_1-C_2$  haloalkil (például difluormetil vagy trifluormetil),  $C_1-C_2$  hidroxialkil (például hidroximetil),  $C_1-C_4$  alkoxi (például metoxi vagy etoxi),  $C_1-C_2$  haloalkoxi (például difluormetoxi vagy trifluormetoxi),  $C_1-C_4$  alkiltio (például metiltio vagy etiltio),  $C_1-C_4$  alkilszulfonil (például metilszulfonil vagy etilszulfonil),  $C_1-C_4$  alkilszulfonil (például metilszulfonil vagy etilszulfonil),  $C_1-C_4$  alkilkarbonil (például metilkarbonil vagy etilkarbonil),  $C_1-C_4$  alkilkarboniloxi (például metilkarboniloxi),  $C_1-C_4$  alkoxikarbonil (például metoxikarbonil), amino, karboxamido ( $-CONH_2$ ),  $C_1-C_4$  alkilamino (például metilamino vagy etilamino), di- $(C_1-C_4)$  alkilamino (például dimetilamino),  $C_3-C_6$  cikloalkil,  $C_3-C_6$  cikloalkiloxi,  $C_3-C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű, előnyösen tartalmazva legalább egy gyűrű nitrogén atomot, amely opcionálisan szubsztituálva van metillel vagy metoxival.

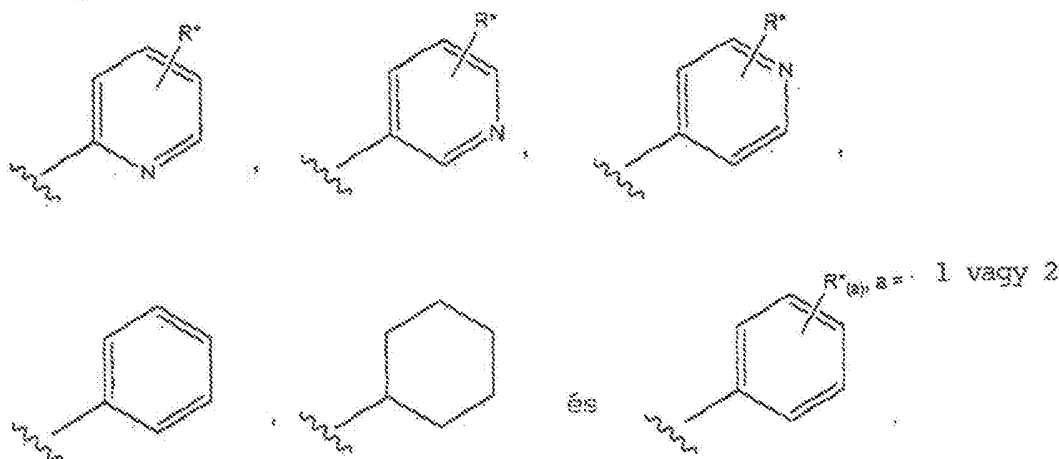
30

Egy másik alakban  $R^3$  egy 3-6 tagú, előnyösen 5-6 tagú, telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer mint például ciklopropil, ciklopentil, ciklohexil, tetrahidropiranil, fenil vagy piridinil, amely gyűrű rendszer opcionálisan

szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel (például egy, kettő, három vagy négy, előnyösen egy vagy kettő, szubsztituenssel függetlenül), amely ki van választva a következők közül: ciano, fluor, klór, metil, difluormetil, difluormetoxi, trifluormetil, trifluormetoxi és metoxi.

5

$R^3$  specifikus példái tartalmazzák a következő szubsztituensek közül egyet vagy kettőt bármilyen kombinációban:



A gyűrű szubsztituensek  $R^*$  függetlenül ki vannak választva következők közül: ciano, halogén (például fluor vagy klór), metil, metoxi, difluormetil, difluormetoxi, trifluormetil vagy trifluormetoxi.

15

A találmány egy másik alakjában,

$R^1$  egy hidrogén atom;

$R^2$  egy csoport  $-X-Y-R^3$ ;

X egy csoport  $-S(O)_n$  vagy  $-CHR$  és Y egy csoport  $-CHR^4$ ;

20  $n$  0, 1 vagy 2;

mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy metil csoport; és

$R^3$  egy 5- vagy 6 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, amely gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituálva van legalább egy

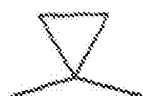
szubsztituenssel, amely ki van választva a következők közül: fluor, klór, trifluormetil és metoxi.

A találmány másik előnyös alakjában,

$R^1$  egy hidrogén atom;

5  $R^2$  egy csoport  $-X-Y-R^3$ ;

X egy csoport  $-S(O)_n$ ,  $-CHR^4$  vagy



és Y egy kötés vagy egy csoport  $-CHR^4$ ;

n 0, 1 vagy 2, előnyösen 0;

10 mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy metil csoport, előnyösen egy hidrogén atom; és

$R^3$  egy 3-6 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer (előnyösen fenil), amely gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel (előnyösen egy vagy kettő szubsztituenssel függetlenül) ki

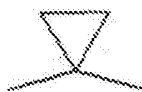
15 van választva a következők közül: fluor, klór, difluormetil, trifluormetil, trifluormetoxi és metoxi.

A találmány másik előnyös alakjában,

20 R egy hidrogén atom;

R egy csoport  $-X-Y-R^3$ ;

X egy csoport  $-S(O)_n$ ,  $-NR^4$ ,  $-CHR^4$  vagy



és Y egy kötés vagy egy csoport  $-CHR^4$ ;

n 0, 1 vagy 2, előnyösen 0;

mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy metil csoport, előnyösen egy hidrogén atom; és

$R^3$  egy 3-6 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer (előnyösen fenil), amely gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel (előnyösen egy vagy kettő szubsztituenssel függetlenül) ki van választva a következők közül: ciano, fluor, klór, difluormetil, difluormetoxi, trifluormetil, trifluormetoxi, metil és metoxi.

10

A találmány szerinti vegyület példái tartalmazznak következőket:

4-Hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on,

6-[2-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-on,

15 6-[(4-Klórbenzil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,

6-[2-(3-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

6-[2-(2-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

6-[2-(3,5-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

20 6-[2-(3,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,

4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,

4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,

- 6-(2-Ciklohexiletil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-(2-Ciklopropiletil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-(2-Ciklopentiletil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciklohexil)etil]piridazin-3(2H)-on,  
5 6-[2-(2,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-[3-(Difluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-Benzil-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3-Klórfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-(1-fenilciklopropil)piridazin-3(2H)-on,  
10 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzomitril,  
6-[2-(3-Fluor-4-metilfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(4-Fluor-3-metilfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
15 6-[2-(4-Klórfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(2-Klórfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-[2-(trifluormetil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
6-(4-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
6-(4-(Trifluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,  
20 6-(3-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on,

- 6-[1-(4-Fluorfenil)ciklopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-[1-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-{1-[3-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-{2-[4-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,
- 5 6-((Ciklopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-((Ciklohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(3-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(4-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(Ciklohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 10 6-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(2-Klór-6-fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(2-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(3-Fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(2-Fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 15 6-(4-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(3-Metilbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-(3-(trifluormetil)benzil)piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-on,
- 20 6-[[4-Fluorfenil]metil](metil)amino}-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

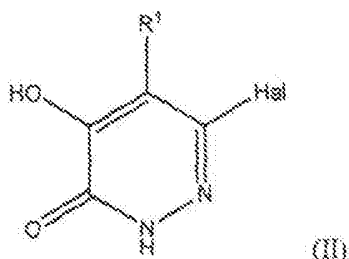
- 6-[2-(2,6-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-[2-(2-Klór-6-fluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-[[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 6-(1-Feniletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,
- 5 6-(Ciklopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]ciklopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-{2-[2-Klór-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-{2-[2-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-{2-[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 10 6-{2-[2,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-on,
- 6-{2-[3,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluormetil)fenetil)piridazin-3(2H)-on,
- 3,4-bis(Benziloxi)-6-((3-klór-4-(trifluormetil)fenil)etil)-piridazin,
- 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-on.
- 15 6-{2-[3,5-Difluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-{2-[3-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- és ezek bármelyikének gyógyszerészetileg elfogadható sói.

A fentiekben felsorolt kémiai vegyületek mindegyike egy különös és független találmány  
20 aspektusa.

Ezen találmány továbbá rendelkezésre bocsát eljárást képlet (I) szerinti vegyület vagy

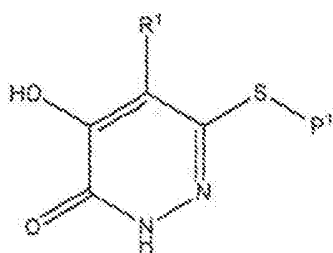
annak gyógyszerészetileg elfogadható sója előállítására, ahogy az a fentiekben definiálva, amely tartalmazza:

1. (i) ha X egy kén atom vagy ha X egy kötés és Y egy kén atom, reagáltatjuk képlet (II) szerinti vegyületet



, amelyben Hal egy halogén atom, mint például klór és  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben (I), képlet (III) szerinti vegyülettel,  $HS-[Y]_t-R^3$ , ahol t 0 vagy 1 és Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva a képletben (I); vagy

2. (ii) ha X SO vagy ha X egy kötés és Y SO, oxidálunk képlet (IV) szerinti vegyületet

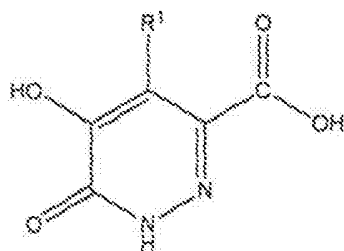


, amelyben  $P^1$  egy védő csoport (például metil propionát) és  $R^1$ , ahogy az definiálva van a képletben (I), alkalmas oxidáló szerrel, amelyet reakció egy képlet (V),  $L^1-[Y]_w-R^3$ , szerinti vegyülettel követ, ahol w 0 vagy 1,  $L^1$  egy hagyó csoport (például halogén) és Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva van a képletben (I); vagy

3. (iii) ha X SO<sub>2</sub> vagy ha X egy kötés és Y SO<sub>2</sub>, oxidálunk egy képlet (IV) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (ii) fent, egy alkalmas oxidáló szerrel, amelyet reakció követ képlet (V) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (ii) fent; vagy

4. (iv) ha X egy oxigén atom, vagy ha X egy kötés és Y egy oxigén atom, reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i) fent, egy képlet (VI),  $HO-[Y]_z-R^3$ , szerinti vegyülettel ahol z 0 vagy 1 és Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

5. (v) ha  $X = C(O)$ , vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = C(O)$ , reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i) fent, széndioxid, amelyet aktiváló szer hozzáadása és reakció követ képlet (Va),  $M-[Y]_w-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $M = Li$  vagy  $MgR^{20}$ ,  $R^{20}$  egy halogén atom és  $w$ ,  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (V) (ii)-ben fent; vagy
6. (vi) ha  $X = -C(O)NR^4$ , vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -C(O)NR^4$ , reagáltatunk képlet (VII) szerinti vegyülettel

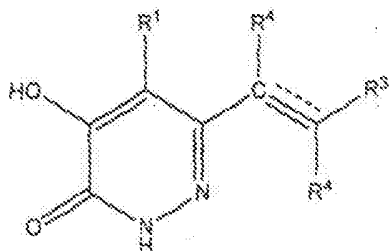


(VII)

- , amelyben  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben (I), egy képlet (VIII),  $R^4HN-[Y]_g-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $g = 0$  vagy  $1$  és  $Y$ ,  $R^3$  és  $R^4$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy
7. (vii) ha  $X = -S(O)_2NR^4$ , vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -S(O)_2NR^4$ , reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (i)-ben fent kéndioxid, amelyet egy oxidáló-klórozó szer hozzáadása követ és azután reakció képlet (VIII) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (vi) fent; vagy
8. (viii) ha  $X = -NR^4$ , vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -NR^4$ , reagáltatunk egy vegyület of képlet (II) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, egy képlet (VIII) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (vi) fent; vagy
9. (ix) ha  $X = -CR^4R^5$ - vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -CR^4R^5$ - és  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy  $C_1-C_6$  alkil csoport, reagáltatunk képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, egy képlet (IX),  $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $h = 0$  vagy  $1$ ,  $L^2$  egy hagyó csoport (például halogén),  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy  $C_1-C_6$  alkil csoport és  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy
10. (x) ha  $X = -CR^4R^5$ - vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -CR^4R^5$ - és  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_6$  alkil csoport de nem mindkettő egyidejűleg  $C_1-C_6$  alkil csoport, reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, képlet (IXa),  $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $h$ ,  $Y$ , és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (IX) (ix)-

ben fent és  $R^4$ , ahogy az definiálva van képlet-ben (I) fent, amelyet egy hidrogénező reakció követ; vagy

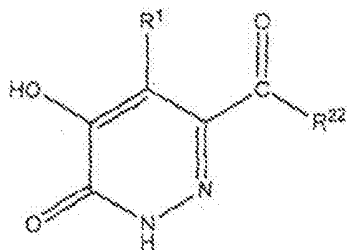
11. (xi) ha X és Y mindegyik  $-CHR^4$ , hidrogénezve egy képlet (X)



(X)

5 szerinti vegyületet, ahol  $R^1$ ,  $R^3$  és  $R$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

12. (xii) ha X  $-CR^4R^5$  - vagy ha X egy kötés és Y  $-CR^4R^5$ - és  $R^5 = CH$ , reagáltatunk egy képlet (XI)



(XI)

10 szerinti vegyületet, ahol  $R^{22}$  egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_8$  alkil csoport és  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben (I), egy képlet (IXb),  $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_n-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $R^{24}$  egy foszfonát maradék (például  $-P(=O)(OR)_2$  ahol R egy alkil csoport, mint például etil),  $R^{26}$  egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_8$  alkil csoport és h, Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képlet (IX)-ben (ix)-ben fent; vagy

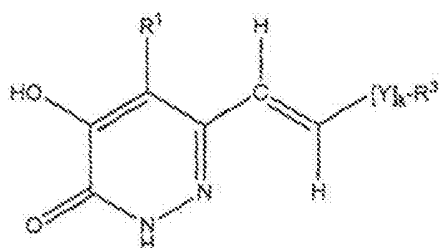
15 13. (xiii) ha X egy csoport



vagy ha X egy kötés és Y egy csoport



reagáltatunk egy képlet (XII)



(XII)

szerinti vegyületet, ahol  $k = 0$  vagy  $1$  és  $Y$ ,  $R^1$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I), dijódmétán és cink-réz párral; vagy

14. (xiv) ha  $X$  egy csoport

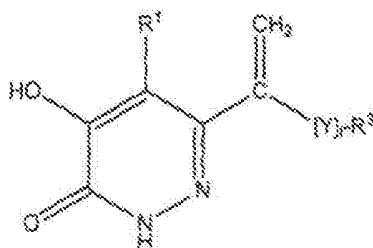


5

vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y$  egy csoport



reagáltatunk egy képlet (XIII)



(XIII)

10 szerinti vegyületet, ahol  $l = 0$  vagy  $1$  és  $Y$ ,  $R^1$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I), dijódmétán és cink-réz párral;

és opcionálisan azután kivitelezünk egyet vagy többet a következő eljárások közül:

- átalakítunk egy (I) szerinti vegyületet egy másik képlet (I) szerinti vegyületté;
- eltávolítunk bármely védő csoportokat
- egy gyógyszerészetileg elfogadható sót képezünk.

15

Eljárás (i) kényelmesen kivitelezhető szerves oldószerben, mint például toluol, palládium katalizátor, például tris(dibenzilideneaceton)dipalládium(0) ( $Pd_2(DBA)_3$ ) és egy szerves

foszforvegyület mint például 4,5-bis(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén (Xantfos) jelenlétében.

Eljárások (ii) és (iii) ) kényelmesen kivitelezhetők szerves oldószerben, mint például  
5 diklórmétán, felhasználva egy alkalmas mennyiségű oxidáló szert, mint például meta-  
klórperoxibenzoé sav.

Eljárás (iv) kényelmesen kivitelezhető szerves oldószerben, mint például toluol, réz (I)  
jodid katalizátor jelenlétében emelt hőmérsékleten (például 30°C-150°C).

10

Az eljárás (v) első lépése kényelmesen kivitelezhető szerves oldószerben, mint például  
dietiléter, alacsony hőmérsékleten (például -78°C) reagens jelenlétében, mint például  
butillítium. Egy alkalmas aktiváló szer, felhasználandó a második lépésben egy vegyület,  
mint például *N,O*-dimetilhidroxilamin hidroklorid amely kereskedelemben elérhető,  
15 például a következőtől: Sigma-Aldrich Corporation, 'Weinreb amid' képzésére, amely  
azután reagáltatva van a képlet (Va) szerinti vegyülettel, a képlet (I) szerinti megfelelő  
vegyületet képezzük.

Eljárás (vi) kényelmesen kivitelezhető szerves oldószerben felhasználva egy alkalmas  
amid kapcsoló reagenst. Különböző amid kapcsoló reagensek ismertek, mint például  
20 diciklohexilkarbodiimid (DCC), diizopropilkarbodiimid (DIC), O-(benzotriazol-1-il)-  
N,N,N',N'-tetrametiluronium hexafluoroszulfát (HBTU) és O-(benzotriazol-1-il)-  
N,N,N',N'-tetrametiluronium tetrafluorborát (TBTU).

Az eljárás (vii) első lépése kényelmesen kivitelezhető egy szerves oldószerben, mint  
25 például dietiléter, alacsony hőmérsékleten (például -78°C) reagens jelenlétében, mint  
például izopropilmagnézium klorid. Alkalmas oxidáló-klórozó szer, felhasználandó a  
második lépésben, szulfurilklorid és az azt követő reakció képlet (VIII) szerinti  
vegyülettel megvalósítható a technika állása szerinti ismert szulfonamid kapcsoló  
eljárásokkal.

30

Az amináló reakció az eljárásban (viii) kényelmesen kivitelezhető szerves oldószerben,  
mint például toluolban, (1) egy palládium katalizátor, mint például  
tris(dibenzilidénaceton)dipalládium(0) ( $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ ), (2) egy bázis mint például nátrium t-

butoxid és (3) egy szerves foszforvegyület mint például 4,5-bis(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxanténe (Xantfos), jelenlétében.

- Eljárások (ix) és (x) kényelmesen kivitelezhetők szerves oldószerben, mint például dietiléter, alacsony hőmérsékleten (például  $-78^{\circ}\text{C}$ ) reagens jelenlétében mint például butillítium.

- A hidrogénező reakció eljárásban (x) és eljárásban (xi) kivitelezhető a technika állásában ismert technikák szerint, például szerves oldószer jelenlétében, mint például etanol, felhasználva hidrogén gázt és egy palládiumot szén katalizátoron, megkövetelt sav katalizált állapotok mellett.

- Eljárás (xii) analóg egy Horner-Wadsworth-Emmons reakcióval, ahogy ismert például a következőből: Wadsworth, W. Org. React. 1977, 25, 73, alkalmas reakció feltételek ilyen típusú reakció megvalósítására ismertek a technika állása szerint.

- Eljárások (xiii) és (xiv) analógok alkének ciklopropanáló Simmons-Smith reakciójával, ahogy az le van írva: Howard H. Simmons, Ronald D. Smith (1959) "A New Synthesis of Cyclopropanes" J. Am. Chem. Soc. 81 (16): 4256-4264,

20

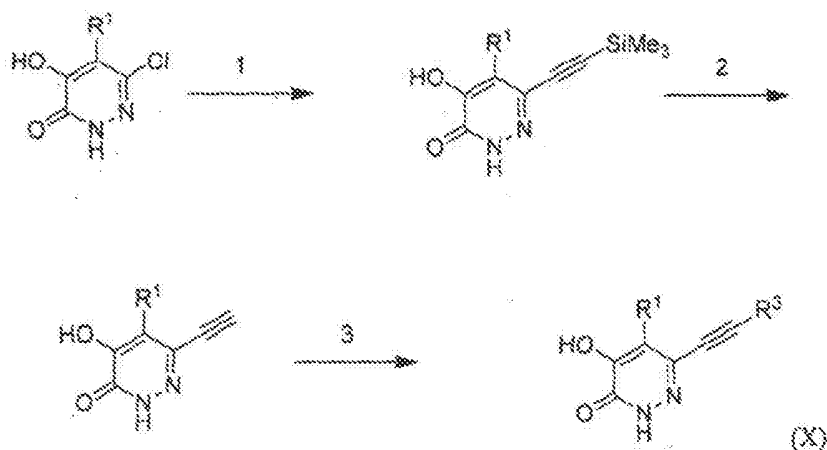
Képlet (IV) szerinti vegyületeket, amelyben  $P^1$  egy védő csoport mint például  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  elő lehet állítani reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyület, ahogy az a fentiekben van definiálva, metil 3-szulfanililpropanoáttal.

- A képlet (VII) szerinti vegyületeket elő lehet állítani a képlet (II) szerinti vegyület, ahogy az a fentiekben definiálva van, reagáltatásával széndioxid szerves oldószerben, mint például dietiléter alacsony hőmérsékleten (például  $-78^{\circ}\text{C}$ ) reagens jelenlétében, mint például butillítium.

- A képlet (X) szerinti vegyületeket, amelyben az  $\text{CR}^4$  csoportok egy szén-szén kettős kötéssel kapcsolódnak, elő lehet állítani a fenti (xii) eljárással analóg eljárásokkal.

A képlet (X) szerinti vegyületeket, amelyben az  $\text{CR}^4$  csoportok egy szén-szén hármas

kötéssel kapcsolódnak, mindegyik  $R^4$  egy hidrogén atom és  $R^3$  egy opcionálisan szubsztituált heterociklikus gyűrű rendszer, elő lehet állítani a következő reakció séma szerint:



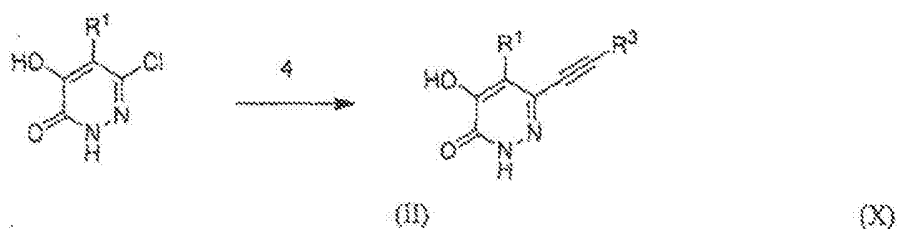
5

Lépés 1 meg van valósítva a piridazin vegyület ( amelyben  $R^1$  az előbbieken van definiálva) reagáltatásával etiniltrimetilszilánnal szerves oldószerben mint például tetrahidrofurán.

- 10 Lépés 2 meg van valósítva felhasználva káliumkarbonátot egy poláris oldószerben mint például metanol. Lépés 3 meg van valósítva felhasználva képlet  $R^3\text{-Br}$  szerinti vegyületet, ahol  $R^3$  egy opcionálisan szubsztituált heterociklikus gyűrű rendszer, ahogy az az előzőekben definiálva van, réz(I) jodid és egy alkalmas palládium katalizátor jelenlétében.

15

A képlet (X) szerinti vegyületeket , amelyben a  $\text{CR}^4$  csoportok egy szén-szén hármas kötéssel kapcsolódnak, mindegyik  $R^4$  egy hidrogén atom és  $R^3$  egy opcionálisan szubsztituált karbociklikus gyűrű rendszer, elő lehet állítani a következő reakció séma szerint:



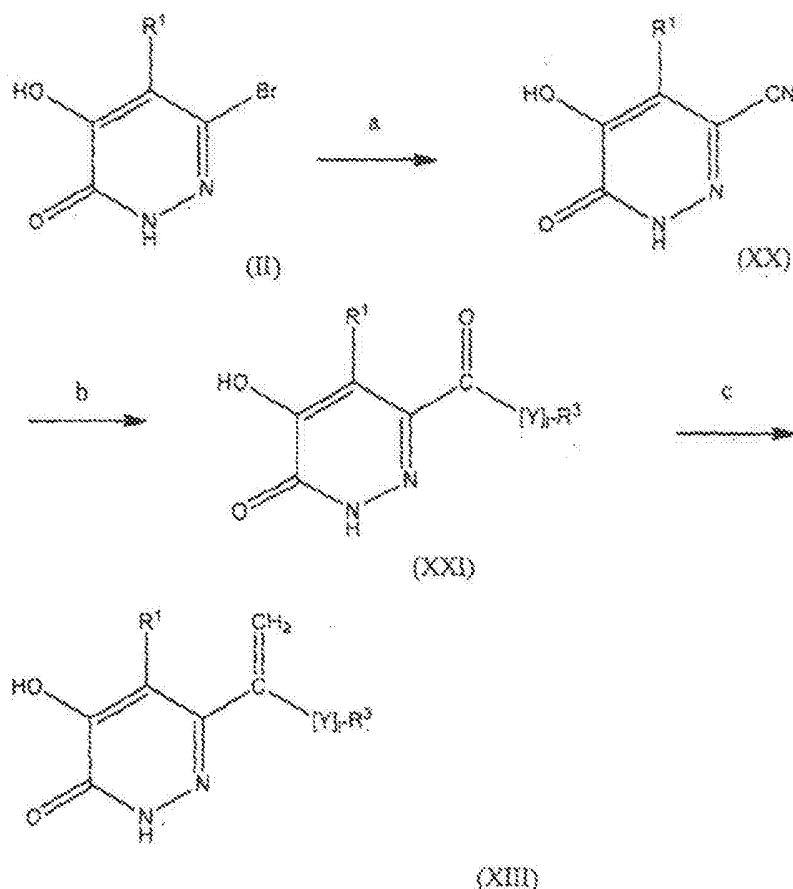
20

- Lépés 4 a képlet (II) szerinti vegyület, ahogy az az előzőekben definiálva van, reagáltatásával, képlet,  $\text{HC} \equiv \text{C}-\text{R}^3$ , szerinti vegyülettel van megvalósítva, ahol R egy opcionálisan szubsztituált karbociklikus gyűrű rendszer, ahogy az az előzőekben definiálva van, réz(I) jodid és egy alkalmas palládium katalizátor jelenlétében.

A képlet (XI) szerinti vegyületek előállíthatók a képlet (II) szerinti vegyület, amely fentiekben van definiálva, reagáltatásával dimetilformamiddal, szerves oldószerben, mint például dietiléter, alacsony hőmérsékleten (például  $-78^\circ\text{C}$ ) reagens jelenlétében, mint például butillitium, amelyet opcionálisan alkilező reakció követ.

A képlet (XII) szerinti vegyületek előállíthatók eljárásokkal, amelyek analógok az eljárásokkal a képlet (X) szerinti vegyületek előállítására .

- 15 A képlet (XIII) szerinti vegyületeket elő lehet állítani a következő reakció séma szerint:



Lépés meg van valósítva például, rézcianid felhasználásával. A képlet (II) szerinti vegyület az előzőekben van definiálva.

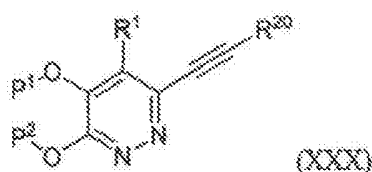
- 5 Lépés b meg van valósítva felhasználva egy Grignard reagenst képlet  $R^3-[Y]_1-MgBr$  szerint, ahol 1, Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben(XIII).

Lépés c meg van valósítva felhasználva Tebbe reagens oldatot (bis(ciklopentadienil)- $\mu$ -klór-(dimetilaluminum)- $\mu$ -metiléntitanium).

10

A képletek (II), (III), (V), (Va), (VI), (VIII), (IX), (IXa) és (IXb) szerinti vegyületek vagy kereskedelemben elérhetők, amelyek az irodalomban jól ismertek, vagy ismert technikákat felhasználva elő lehet állítani.

- 15 Ezen találmány továbbá rendelkezésre bocsát új intermediereket, például a képlet (XXX) szerinti intermediereket,



ahol  $P^1$  és  $P^2$  mindegyik függetlenül egy benzil védő csoport,  $R^{20}$  egy hidrogén atom vagy egy trimetilszilán hagyó csoport ( $Si(CH_3)_3$ ) és  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben

- 20 (I) a fentiekben.

A szakember számára érthető, hogy ezen találmány eljárásaiban bizonyos funkcionális csoportoknak, mint például fenol, hidroxil vagy amino csoportok a reagensben szükségük lehet védő csoportokra. A képlet (I) szerinti vegyületek készítményánál megfelelő

- 25 szakaszban egy vagy több védő csoport eltávolítására kerül sor.

A funkcionális csoportok védelme és védelmének eltávolítása le van írva a következőkben: 'Protective Groups in Organic Chemistry', szerk. J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) és 'Protective Groups in Organic Synthesis, 3. kiadás, T.W. Greene és P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

30

A fentiek szerinti képlet (I) szerinti vegyületeket át lehet alakítani annak gyógyszerészetileg elfogadható sójává, előnyösen sav addíciós sóvá, mint például egy hidroklorid, hidrobromid, benzolszulfonát (besylat), saccharin (például monosaccharin),  
5 trifluoracetát, szulfát, nitrát, foszfát, acetát, fumarát, maleát, tartrát, laktát, citrát, piruvát, szukcinát, valerát, propanoát, butanoát, malonát, oxalát, 1-hidroxi-2-naftoát (xinafoat), metánszulfonát vagy *p*-toluolszulfonát só.

A találmány egy aspektusában, a képlet (I) szerinti vegyületek viselhetnek egy vagy több  
10 radioaktív jelzést. Ilyen radioaktív jelzések be lehetnek vezetve felhasználva radioaktív jelzést tartalmazó reagenseket a képlet (I) szerinti vegyületek szintézisében, vagy be lehet vezetve a képlet (I) szerinti vegyületek kelátozó maradékok kapcsolásával, amelyek képesek egy radioaktív fém atom kötésére. Ilyen radioaktív jelzett verziói a vegyületeknek használhatók, például diagnosztikai képalkotó eljárásokban.

15 Vegyületek a képlet (I) szerint és sóik lehetnek hidrátok vagy szolvátok alakjában, amely a találmány egy aspektusát alkotják. Ilyen szolvátokat lehet kialakítani közönséges szerves oldószerekkel, amelyek tartalmazzák, de nem korlátozódnak alkoholos oldószerekre, például metanol, etanol vagy izopropanol.

20 A képlet (I) szerinti vegyületek képesek létezni sztereoizomer alakokban. A találmány tartalmazza a képlet (I) szerinti vegyületek mindegyik geometriai és optikai izomereinek (beleértve atropizomerek) és keverékeiknek, beleértve racemátok, felhasználásait. Annak tautomerei és keverékei szintén ezen találmány egy aspektusát alkotják.

25 Enantiomeresen tiszta formák különösen kívánatosak.

Az képlet (I) szerinti vegyületeknek és gyógyszerészetileg elfogadható sóiknak van aktivitása gyógyszerekként, különösen D-aminosav oxidáz enzim (DAAO) inhibitorokként, és így használhatók skizofrénia és más pszichotikus rendellenességek  
30 (például pszichotikus rendellenesség, pszichózis), demencia és más kognitív rendellenességek, szorongásos rendellenességek (például generalizált szorongásos rendellenesség), hangulati rendellenességek (például depresszív rendellenességek, nagyfokú depresszív rendellenességek, bipoláris rendellenességek beleértve bipoláris I és

- II, bipoláris maniát, bipoláris depressiót), alvási rendellenességek, rendellenességek, amelyeket rendszerint először korai gyermekkorban, gyermekkorban vagy felnőttkorban diagnosztizálnak, (például figyelemdeficit rendellenesség és romboló viselkedés rendellenességek), fájdalom (például neuropátiás fájdalom) és neurodegeneratív
- 5 rendellenességek (például Parkinson vagy Alzheimer betegség) kezelésére.

- Így ezen találmány rendelkezésre bocsát egy képlet (I) szerinti vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ahogy az előzőekben van definiálva felhasználásra terápiában, különösen állapotok kezelésére, amelynek kifejlődése vagy tünetjei
- 10 DAAO enzim aktivitáshoz kötődnek.

- Ezen találmány rendelkezésre bocsátja a képlet (I) szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója felhasználását, amely az előzőekben van definiálva gyógyszer előállítására állapotok kezelésére, amelyeknek kifejlődése vagy tünetjei for
- 15 DAAO enzim aktivitáshoz kötődnek.

- Ezen leírás kontextusában a "terápia" kifejezés tartalmazza a "profilaxist" is, hacsak nincsenek külön indikációk az ellenkezőjére. A "terápiás" és "terápiásan" kifejezéseket ennek megfelelően kell taglálni.
- 20

- Profilaxis különösen releváns személy kezelésére, aki már szenvedett a kérdéses rendellenesség vagy állapot egy megelőző időszakában, vagy másképp megnövekedett rizikójú. Személyek rizikóval különös rendellenesség vagy állapot kifejlődésére általánosan tartalmazzák azokat, akiknek családtörténetük van rendellenességre vagy
- 25 állapotra, vagy azokra, akik azonosítva voltak genetikai tesztekben vagy szűrésben, hogy különösen fogékonyak a rendellenességre vagy állapot kifejlődésére vagy azok, akik egy rendellenesség bevezető fázisában vannak.

- A találmány szerinti vegyületeket (beleértve gyógyszerészetileg elfogadható sóit) különösen lehet használni kezelésben skizofrénia, skizofreniforma rendellenesség vagy
- 30 skizoaffektív rendellenesség (például hangok vagy hallucinációk), kognitív rendellenességek (mint például demencia és károsodott tanulás) és fájdalom (mint például neuropátiás fájdalom) pozitív tünetjei esetén.

A találmány rendelkezésre bocsát egy vegyületet felhasználásra kezelési eljárásban legalább egy szimptóma vagy állapot kezelésére, amely társítva van a következőkkel: skizofrénia, skizofreniforma rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség és más  
5 pszichotikus rendellenességek (például pszichotikus rendellenesség, pszichózis), demencia és más kognitív rendellenességek, szorongásos rendellenességek (például generalizált szorongásos rendellenesség), hangulati rendellenességek (például, depresszív rendellenességek, nagyfokú depresszív rendellenességek, bipoláris rendellenességek beleértve bipoláris I és II, bipoláris mania, bipoláris depresszió), alvási rendellenességek,  
10 rendellenességek, amelyeket rendszerint először korai gyermekkorban, gyermekkorban vagy felnőttkorban diagnosztizálnak (például figyelemdeficit rendellenesség, autisztikus spektrum rendellenességek és romboló viselkedés rendellenességek), fájdalom (például neuropátiás fájdalom) és neurodegeneratív rendellenességek (például Parkinson vagy Alzheimer betegség), amely tartalmazza adagolását páciensnek, akinek szüksége  
15 van képlet (I) szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának, amelyek az előzőekben vannak definiálva, terápiásan hatásos mennyiségére.

Ilyen szimptómák és állapotok tartalmazzák, de nem korlátozódnak a következőkre: szorongás, nyugtalanság, hosztilitás, pánik, evési rendellenesség, affektív szimptóma,  
20 hangulati szimptóma, egy negatív és pozitív pszichotikus szimptóma, amely társítva van a következőkkel: pszichózis és neurodegeneratív rendellenesség.

A fent említett terápiás felhasználásokhoz az adagolás változni fog az alkalmazott vegyülettel, az adagolás módjával, a kívánt kezeléssel és az idikált rendellenességgel.  
25 Például, a találmány szerinti vegyület napi adagolása, ha inhalálva, a következő tartományban lehet: 0,05 mikrogramm testtömeg kilogrammonként ( $\mu\text{g/kg}$ ) - 100 mikrogramm testtömeg kilogrammonként ( $\mu\text{g/kg}$ ). Alternatív módon, ha a vegyület orálisan van adagolva, akkor a találmány szerinti vegyület napi adagja lehet a következő tartományban: 0,01 mikrogramm testtömeg kilogrammonként ( $\mu\text{g/kg}$ ) - 100 milligramm  
30 testtömeg kilogrammonként ( $\text{mg/kg}$ ).

A képlet (I) szerinti vegyületek és annak gyógyszerészetileg elfogadható sói annak lehet használatok önmagukban, de általában gyógyszerészeti kompozíció formájában vannak

adagolva, amelyben a képlet (I) szerinti vegyület/só (aktív alkotórész) társítva van egy gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssal, hígítóval vagy hordozóanyaggal.

- 5 Ezért ezen találmány továbbá rendelkezésre bocsát egy gyógyszerészeti kompozíciót, amely tartalmaz egy képlet (I) szerinti vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, ahogy az előzőekben definiálva van, társítva egy gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssal, hígítóval vagy hordozóanyaggal.

- 10 A találmány továbbá rendelkezésre bocsát egy eljárást a találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíció előállítására, amely tartalmazza képlet (I) szerinti vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sójának, amelyek az előzőekben vannak definiálva, összekeverését egy gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssal, hígítóval vagy hordozóanyaggal.

- 15 Hagyományos eljárások gyógyszerészeti formulációk kiválasztására vagy előállítására le vannak írva például: "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

- 20 Gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssok, hígítók vagy hordozóanyagok, amelyek használhatók a találmány gyógyszerészeti kompozícióiban, hagyományosan alkalmazottak a a gyógyszerészeti formuláció területén, amelyek tartalmazzák, de nem korlátozódnak a következőkre: cukrok, cukoralkoholok, keményítők, ioncserélők, alumíniumoxid, alumínium sztearát, lecitin, szérum proteinek, mint például emberi szérum albumin, puffer anyagok, mint például foszfátok, glicerin, szorbinsav,
- 25 káliumszorbát, telített növényi zsír savak részleges glicerid keverékei, víz, sók vagy elektrolitok, mint például protamin szulfát, dizodium hidrogén foszfát, kálium hidrogén foszfát, nátrium klorid, cinksók, kolloid szilika, magnézium triszilikát, polivinil pirrolidon, cellulóz alapú anyagok, polietilén glikol, nátrium karboximetilcellulóz, poliakrilátok, viaszok, polietilén- polioxipropilén blokk polimerek, polietilén glikol és lanolin.

30

Az ezen találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíciók lehetnek adagolva a következő módokon: orálisan, parenterálisan, inhalációs sprayjel, rektálisan, nazálisan, bukkálisan, vaginálisan vagy implantált tartállyal. Orális adagolás előnyben van részesítve. A

találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíciók tartalmazhatnak bármely hagyományos nem toxikus gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánsokat, hígítókat vagy hordozóanyagokat. A parenterálisan kifejezés, ahogyan használjuk, tartalmazza a következőket: szubkután, intrakután, intravénás, intramuscularis, intraarticularis, 5 intrasynovialis, intrasternalis, intratekalis, intralesionalis és intracranialis injekciós vagy infúziós technikákat.

A gyógyszerészeti kompozíciók lehetnek steril injektálható készítményi formában, például, steril injektálható vizes vagy olajos szuszpenzió. A szuszpenzió lehet formulált a 10 technika állásában ismert technikák szerint felhasználva alkalmas diszpergáló vagy nedvesítő szerek (mint például Tween 80) és szuszpendáló szerek. A steril injektálható készítmény lehet egy steril injektálható oldat vagy szuszpenzió egy nem toxikus parenterálisan elfogadható hígítóban vagy oldószerben, például oldat 1,3-butándiolban. Az elfogadható hígítók és oldószerek között alkalmazhatók: mannitol, víz, Ringer oldat 15 és izotóniás nátriumklorid oldat. Ezenkívül steril, fixált olajok hagyományosan vannak alkalmazva oldószerként vagy szuszpendáló közegként. Erre a célra, bármely lágy fixált olaj lehet alkalmazva beleértve szintetikus mono- vagy diglicerideket. Zsírsavak, mint például oleinsav és glicerid származékai hasznosak az injektálható anyagok előállításában, mint természetes gyógyszerészetileg elfogadható olajok, mint például 20 olíva olaj vagy ricinus olaj, különösen polioxietilezett változataikban. Ezen olaj oldatok vagy szuszpenziók tartalmazhatnak hosszú láncú alkohol hígítót vagy diszperzánst, ahogy mint például le va írva: Ph. Helv., vagy egy hasonló alkoholt.

Az ezen találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíciók lehetnek orálisan adagolva 25 bármely orálisan elfogadható adagolás formában, beleértve, de nem erre korlátozva: kapszulák, tabletták, porok, szemcsék és vizes szuszpenziók és oldatok. Ezen adagolás formák jól ismertek gyógyszerészeti formuláció technika állása szerint. Tabletták esetében orális felhasználása, általánosan használt hordozóanyagok tartalmazznak laktózt és kukorica keményítőt. Lubrikáló szerek, mint például magnézium sztearát, van 30 tipikusan hozzáadva. Orális adagolásban kapszula formában a hasznos hígítók tartalmazznak laktózt és szárított kukorica keményítőt. Ha a vizes szuszpenziók orálisan vannak adagolva, az aktív alkotórész kombinálva van emulgeáló és szuszpendáló

szerekkel. Ha kívánatos, bizonyos édesítő és/vagy ízesítő és/vagy színező szereket lehet hozzáadni.

5 A találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíciók lehetnek adagolva kúpok alakjában rectalis adagolásra. Ezen kompozíciók előállíthatók aktív alkotórész és alkalmas nem irritáló excipients összekeverésével, amely szilárd szobahőmérsékleten, de folyékony rectalis hőmérsékleten. Ezért olvadni fog a rectumban, felszabadítva az aktív alkotórészt. Ilyen anyagok tartalmaznak, de nem korlátozódnak erre, kakaóvaját, méhviaszt és polietilén glikolokat.

10

Az ezen találmány szerinti gyógyszerészeti kompozíciók lehetnek adagolva nasalis aerosollal vagy inhalációval. Ilyen kompozíciók készítése jól ismertek a gyógyszerészeti formuláció technika állása szerint és lehetnek sóoldatok, alkalmazva benzil alkoholt vagy más alkalmas tartósító szereket, abszorpció elősegítőket, hogy javítsa biológiai  
15 elérhetőséget, fluorkarbonokat, és/vagy más oldó vagy diszpergáló szereket, amelyek ismertek a technika állása szerint.

Adagolási módtól függően a gyógyszerészeti kompozíció előnyösen tartalmaz: 0,05-99 %w (tömegszázalék), előnyösebben 0,05-80 %w, annál előnyösebben 0,10-70 %w, és  
20 még előnyösebben 0,10-50 %w, aktív alkotórészt, mindegyik tömegszázalék a teljes kompozíción alapul.

A találmány szerinti vegyületek (azaz a képlet (I) szerinti vegyületek és gyógyszerészetileg elfogadható sói annak) együtt más vegyületekkel lehetnek adagolva,  
25 amelyek a fenti állapotok kezelésére használatosak és/vagy szerinnel.

Az találmány ezért továbbá kombinációs terápiákra vonatkozik, ahol a találmány szerinti vegyület vagy gyógyszerészeti kompozíció vagy formuláció tartalmaz találmány szerinti vegyületet, amelyek másik terápiás szerrel vagy szerekkel és/vagy szerinnel vannak  
30 adagolva, az előzőekben indikált állapotok közül egynek vagy többnek kezelésére. Ilyen terápiás szerek ki lehetnek választva a következők közül:

1. (i) **antidepresszánsok:** mint például, amitriptylin, amoxapin, bupropion, citalopram, clomipramin, desipramin, doxepin duloxetin, elzasonan, escitalopram,

- fluvoxamin, fluoxetin, gepíron, imipramin, ipsapíron, maprotilin, nortriptylin, nefazodon, paroxetin, fenelzin, protriptylin, reboxetin, robaizotan, sertralin, sibutramin, tionizoxetin, tranililecypromain, trazodon, trimipramin, venlafaxin, és azok ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(ei) és/vagy metabolitja(i);
- 5 2. (ii) **atipikus antipszichotikus szerek** beleértve például, quetiapin és annak gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
3. (iii) **antipszichotikus szerek** beleértve, például, amisulprid, aripiprazol, asenapin, benzizoxidil, bifeprunox, carbamazepin, clozapin, klorpromazin, debenzapin, divalproex, duloxetin, eszopiclon, haloperidol, iloperidon, lamotrigin, loxapin, mesoridazin, olanzapin, paliperidon, perlapin, perfenazin, fenotiazin,
- 10 fenilbutylpiperidin, pimozyd, proklorperazin, risperidon, sertindol, sulpirid, suproclon, suriclon, tioridazin, trifluoperazin, trimetozin, valproat, valproin sav, zopiclon, zotepin, ziprasidon, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
- 15 4. (iv) **anxiolitikumok** beleértve, például, alnespíron, azapirones, benzodiazepines, barbiturátok, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i). Példa anxiolytikák tartalmazzák adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspíron, clonazepam, clorazepát, klordiazepoxid, cyprazepam, diazepam, difenhidramin, estazolam,
- 20 fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamát, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolát, trepíam, temazepam, triazolam, uldazepam, és zolazepam; és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
- 25 5. (v) **antikonvulzánsok** beleértve, például, carbamazepin, valproat, lamotrigin, és gabapentin, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
6. (vi) **Alzheimer terápiák** beleértve, például, donepezil, memantin, tacrin, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
- 30 7. (vii) **Parkinson terápiák** beleértve, például, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, MAOB inhibitorok mint például selegin és rasagilin, comP inhibitorok mint például Tasmar, A-2 inhibitorok, dopamin reuptake inhibitorok, NMDA antagonisták, Nikotin agonisták, és Dopamin neuronális nitrogénoxid szintézis

- inhibitorai és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
8. (viii) **migrén terápiák** beleértve, például, almotriptan, amantadin, bromcriptin, butalbital, cabergolin, dikloralfenazon, eletriptan, frovatriptan, lisurid, naratriptan, pergolid, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, és zomitriptan, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
9. (ix) **stroke terápiák** beleértve, például, abciximab, activase, NXY-059, citicolin, crobenetin, desmoteplas, repinotan, traxoprodil, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
10. (x) **urinaris inkontinencia terápiák** beleértve, például, darafenacin, falvoxát, oxibutinín, propiverin, robalzotan, solifenacin, és tolterodin, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
11. (xi) **neuropátiás fájdalom terápiák** beleértve, például, gabapentin, lidoderm, és pregablin, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
12. (xii) **nociceptív fájdalom terápiák** mint például celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxen, és paracetamol, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
13. (xiii) **insomnia terápiák** beleértve, például, allobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamin, butabarbital, capurid, kloral, cloperidon, clorethát, dexclamol, ethklorvynol, etomidát, glutethimid, halazepam, hidroxizin, mecloqualon, melatonin, mefobarbital, metifqualon, midaflur, nizobamát, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamid, triclofos, secobarbital, zaleplon, és Zolpidem, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
14. (xiv) **hangulati stabilizálók** beleértve, például, carbamazepin, divalproex, gabapentin, lamotrigin, lítium, olanzapin, quetiapin, valproát, valproic sav, és verapamil, és annak ekvivalensei és gyógyszerészetileg aktív izomer(jei) és/vagy metabolitja(i);
15. (xv) 5HT<sub>1B</sub> ligandok mint például, például, Vegyületek feltárva WO 99/05134-ben és WO 02/08212-ben;
16. (xvi) mGluR2 agonisták;

17. (xvii) alfa 7 nikotin agonisták mint például, például, vegyületek feltárva a  
következőkben: WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044,  
WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102,  
WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616, és WO  
2004/019947;  
18. (xviii) kemokin receptor CCR1 inhibitorok; és  
19. (xix) delta opioíd agonisták mint például vegyületek, amelyek fel vannak tárva  
WO 97/23466-ban és WO 02/094794-ben.

Ilyen kombinációs termékek alkalmaznak ezen találmány szerinti vegyületeket az itt leírt  
az adagolás tartományban és az más gyógyszerészetileg aktív szereket a jóváhagyott  
adagolás tartományokban és/vagy a publikációs referenciában leírt adagolásban.

Az ezen találmány egy további aspektusában rendelkezésre bocsátunk a képlet (I) szerinti  
vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, amely az előzőekben van  
definiálva, egy (pl. skizofrénia, kognitív rendellenességek vagy fájdalom kezelésére) és  
egy vagy több szer kombinációját, amely ki van választva a következők közül:  
carbamazepin, olanzapin, quetiapin, verapamil, lamotrigin, oxcarbazepin, risperidon,  
aripiprazol, ziprasidon és lítium.

Az találmány szintén rendelkezésre bocsát egy gyógyszerészeti terméket, amely  
tartalmazza kombinációban egy első aktív alkotórész készítményét, amely egy képlet (I)  
szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, amely az előzőekben  
van definiálva, és egy második aktív alkotórész készítményét, amely carbamazepin,  
olanzapin, quetiapin, verapamil, lamotrigin, oxcarbazepin, risperidon, aripiprazol,  
ziprasidon vagy lítium, a készítmény egyidejű, egymás utáni vagy elkülönített  
adagolására terápiában.

A találmány másik aspektusában rendelkezésre bocsátunk egy kitet, amely tartalmazza  
kombinációban egy első aktív alkotórész készítményét, amely egy képlet (I) szerinti  
vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, amely az előzőekben van  
definiálva, és egy második aktív alkotórész készítményét, amely carbamazepin,  
olanzapin, quetiapin, verapamil, lamotrigin, oxcarbazepin, risperidon, aripiprazol,

ziprasidon vagy lítium, egyidejű, egymás utáni vagy elkülönített adagolásra terápiában, személy részére, akinek erre szüksége van.

Ezen találmányt a következőkben a következő ilustratív példákon keresztül mutatjuk be.

- 5 Az eljárások a találmány szerinti vegyületek előállítására az alábbi általános sémák szerint és a következő készítési példák illusztrálják. A kiindulási anyagok és reagensek, amelyek használhatók a készítésben, ezen vegyületek elérhetők a kereskedelemből. Ezen általános sémák pusztán illusztrálják ezen találmány szintézisének lehetséges eljárásait és ezeket különböző módokon lehet változtatni és szakember javasolt ezen
- 10 feltárás értelmezéséhez.

- Nukleáris mágneses rezonancia (NMR) spektrumok 400MHz-en voltak feljegyezve; a kémiai eltolások ( $\delta$ ) részekben per millió vannak jelölve. Spektrumok egy Bruker 400 Avance műszert felhasználva voltak feljegyezve, amely egy 5 mm BBFO szondával vagy
- 15 DUL szondával volt ellátva. Műszervezélés Bruker TopSpin 2,1 szoftverrel történt, hacsak nem állítjuk másképp.

- A tisztaságot egy UPLC UV-t (fotodióda array) felhasználva értékeltük, széles hullámhossz tartományban detektálva, rendszeren 220-450nm, felhasználva egy Waters
- 20 Acquity UPLC rendszert, amely el an látva Acquity UPLC BEH vagy HSS C18 oszlopokkal (2,1mm id x 50mm hosszú), amely 50 vagy 60°C-on volt működtetve. Mobil fázisok tipikusan acetonitrilből vagy metanolból álltak, vízzel keverve, amely tartalmaz vagy 0,05% hangyasavat vagy 0,025% ammoniát.

- 25 Tömegspektrumok egy Waters SQD egyes quadrupol tömegspekrométert felhasználva voltak feljegyezve atmoszférikus nyomású ionizációt használva, hacsak mást nem közlünk.

- A vegyületek tisztítva voltak felhasználva normál fázis kromatográfiát szilikán vagy
- 30 alumíniumoxidon, vagy fordított fázis kromatográfiai eljárásokkal, felhasználva Biotage vagy Isolute KPNH Cartridge, SCX cartridge és SCX-2 szilárd fázis extrakciós cartridgeket.

Preparatív High Performance Liquid Kromatográfia (HPLC) volt megvalósítva felhasználva egy Agilent Technologies 1100 Series rendszert, tipikusan felhasználva Waters 19mm id x 100mm hosszú C18 oszlopokat, mint például XBridge vagy SunFire  
5 5µm anyagokat 20 mL/min értéken. Mobil fázisok tipikusan acetonitrilből vagy metanolból álltak, vízzel keverve, amely tartalmaz vagy 0,1% hangyasavat vagy 0,1% ammoniát, ha nem mást közlünk.

A "szoba hőmérséklet" egy hőmérsékletet jelöl 20°C-25°C tartományban.

10

Az következő rövidítések használtak az egyes példákban, amelyeknek a jelentése a következő:

DMSO

Dimetil szulfoxid

15 DMSO-d<sub>6</sub>

Deuterált dimetil szulfoxid

MeOH-d

Deuterált metanol

MeOH

20 Metanol

MS

Tömegspektrum

NMR

Nukleáris mágneses rezonancia

25 Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub>

Tris(dibenzilidénaceton)dipalládium(0)

MgSO<sub>4</sub>

Magnézium szulfát

XANTFOS

30 4,5-Bis(difenilfoszfino)-9,9-dimetilxantén

DBU

2,3,4,6,7,8,9,10-Oktahidropirimido[1,2-a]azepin

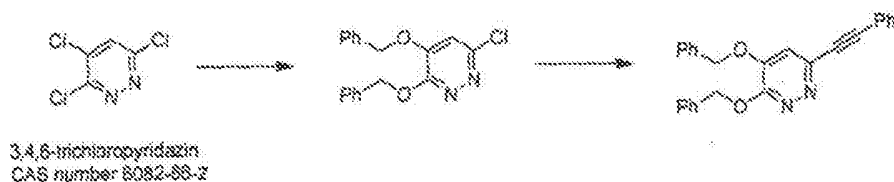
CHCl<sub>3</sub>

- Triklórmetán  
 $\text{CDCl}_3$   
Deuterált triklórmetán  
 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$   
5 Deuterált diklórmetán  
MTBE  
Metil terc-butiléter  
THF  
Tetrahidrofuran  
10  $\text{CO}_2$   
széndioxid

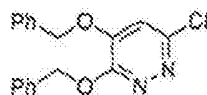
### 1. Intermedierek

15

Séma 1



### Köztitermék 1: 3,4-bis(Benziloxi)-6-klórpiridazin



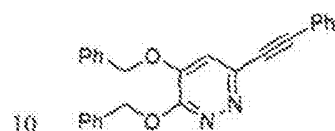
20

- Fenilmetanol (6,72 g, 62,2 mmol) volt hozzáadva cseppenként nátrium hidrid szuszpenzióhoz (60 % szuszpenzió ásványolajban; 2,486 g, 62,2 mmol) tetrahidrofuranban (teljes térfogat: 100 ml) szoba hőmérsékleten. Az eredményül kapott keverék keverve volt 1 óra hosszat és akkor le volt hűtve 0 °C-ra, mielőtt 3,4,6-  
25 triklórpiridazin (5,7 g, 31,1 mmol) volt hozzáadva adagonként 10 percig. A reakció akkor meg volt engedve, hogy szoba hőmérsékletre melegedjen és keverve volt 16 óráig, mielőtt

vízbe van öntve és ki van vonva etil acetáttal (kétszer). A szerves réteg volt mosva sós vízzel, szárítva (magnézium szulfát) és el volt gőzölögtetve. A maradék tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 5-20 % etil acetáttal benzinben, amely tartalmaz 5 % tetrahidrofurant), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazint (4,0 g, 12,24 mmol, 39,4 % hozam) fő termékként.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm 7,31 - 7,52 (m, 11 H) 5,51 (s, 2 H) és 5,31 (s, 2 H).

**Köztitermék 2: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin**

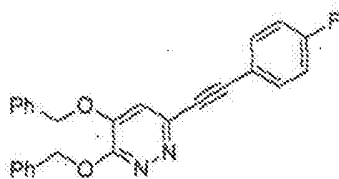


Egy 20 ml mikrohullámú üvegcsé meg volt töltve 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazinnal (Köztitermék 1; 440 mg, 1,35 mmol), DBU-val (1230 mg, 8,08 mmol) és etinilbenzollal (413 mgs, 4,04 mmol) tetrahidrofuranban (5 ml), hogy készítsünk egy narancsszínű oldatot. A keverék tisztítva volt nitrogénnel és diklórbis(trifenilfoszfin)palládiummal(II) (47,3 mg, 0,067 mmol) és réz(I) jodid (25,6 mg, 0,135 mmol) volt hozzáadva, mielőtt az egész ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 1 óráig 80 °C-on. A hűtés során az eredményül kapott keverék fel volt hígítva etil acetáttal és mosva sós vízzel és a szerves réteg tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-30 % etil acetate-benzin), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazint (320 mg, 0,815 mmol, 61 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,34 - 7,58 (m, 15 H), 7,06 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H) és 5,34 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 393.

25 **Köztitermék 3: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)etinil]piridazin**

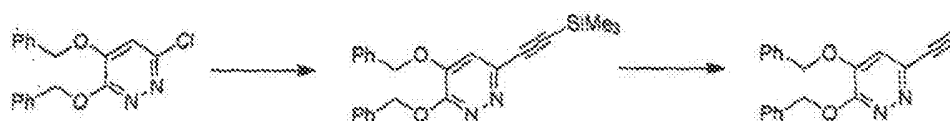


- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és 1-etinil-4-fluorbenzol 72 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,67 - 7,76 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 12 H), 5,58 (s, 2 H) és 5,31 (s, 2 H).

- 10 MS ES $^+$ : 410,

Séma 2



**Köztitermék 4: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(trimetilszilil)etinil]piridazin**



- 15

Egy 20 ml mikrohullámú üvegcse meg volt töltve 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazinnal (Köztitermék 1, 3,06 mmol) és etiniltrimetilszilánnal (902 mg, 9,18 mmol) tetrahidrofuranban (5 ml), hogy nyerjünk egy narancsszínű oldatot. A reakció tisztítva volt nitrogénnel, mielőtt DBU (2,77 ml, 18,36 mmol),

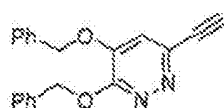
- 20 diklórbis(trifenilfoszfin)palládium(II) (107 mg, 0,153 mmol) és réz(I) jodid (58,3 mg, 0,306 mmol) voltak hozzáadva és az egész ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 1 óráig 80 °C-on. A hűtés során, A reakció keverék fel volt hígítva etil acetáttal és mosva sós vízzel. A szerves réteg tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-30 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-((trimetilszilil)etinil)piridazint

(838 mg, 2,16 mmol, 70 % hozam)  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,08 - 7,28 (m, 11 H), 5,32 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H) és 0,08 (s, 9 H)

MS ES $^+$ : 389.

**Köztitermék 5: 3,4-bis(Benziloxi)-6-etinilpiridazin**

5



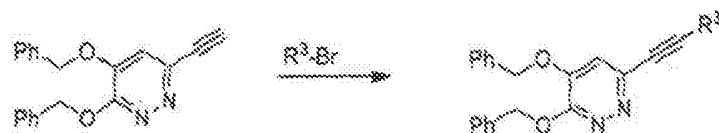
- 10 Kálium karbonát (295 mg, 2,136 mmol), 3,4-bis(benziloxi)-6-((trimetilszilil)etinil)piridazin (Köztitermék 4; 830 mg, 2,14 mmol) és metanol (10 ml) voltak hozzáadva tetrahydrofuranhoz (5 ml), hogy készítsünk egy narancsszínű szuszpenziót. A keverék keverve volt 1 óráig és akkor particionáltuk sós vízre és etil acetátra. A szerves réteg volt mosva sós vízzel és el volt gőzöltgetve, mielőtt a maradék tisztítva volt szilika

- 15 kromatográfiával (eluálás 10-50 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazint (530 mg, 1,68 mmol, 78 % hozam).

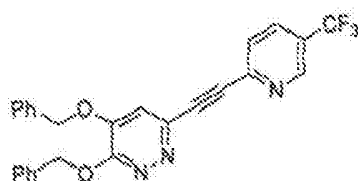
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,31 - 7,53 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H) és 4,53 (s, 1 H).

MS ES $^+$ : 317,

- 20 Séma 3



**Köztitermék 6: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etinil]piridazin**



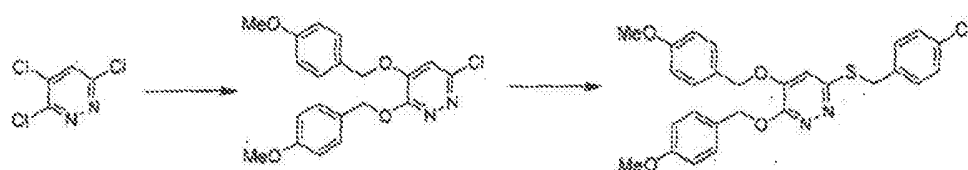
5 3,4-bis(Benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5; 530 mg, 1,68 mmol) és 2-bróm-5-(trifluorometil)piridin (379 mg, 1,68 mmol) voltak feloldva tetrahidrofuranban (5 ml), hogy készítsünk egy narancsszínű oldatot. A reakció keverék tisztítva volt nitrogénnel és akkor trietilamin (1,40 ml, 10,05 mmol), diklórbis(trifenilfoszfin)palládium(II) (58,8 mg, 0,08 mmol) és réz(I) jodid (31,9 mg, 0,17 mmol) voltak hozzáadva, mielőtt ki volt

10 téve mikrohullámú sugárzásnak 1 óráig 80 °C-on. A hűtés során a keverék fel volt hígítva etil acetáttal és mosva sós vízzel. A szerves réteg vákuumban koncentrálnak volt és a nyers maradék azután tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-50 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazint (460 mg, 0,10 mmol, 60 % hozam).

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,08 (s, 1 H), 8,34 - 8,38 (m, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 7,70 (s 1 H), 7,33 - 7,53 (m, 10 H), 5,61 (s, 2 H) és 5,33 (s, 2 H).

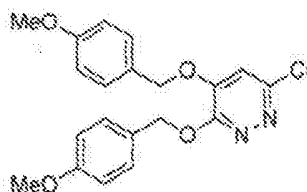
MS ES<sup>+</sup>: 462,

séma 4



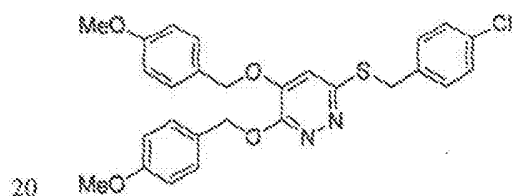
20

**Köztitermék 7: 6-Klór-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazin**



- 5 (4-metoxifenil)metanol (1,88 g, 13,63 mmol) tetrahidrofuranban (7,89 ml) oldathoz volt hozzáadva kálium terc-butoxid oldat tetrahidrofuranban (13,63 ml, 13,63 mmol). Keverés után szobahőmérsékleten 1,5 óráig a keverék le volt hűtve 0 °C-ra és triklórpirazin (1,0 g, 5,45 mmol) volt hozzáadva adagonként mintegy 5-10 perc időtartam alatt. Az eredményül kapott keveréket kevertük és hagytuk felmelegedni szoba
- 10 hőmérsékletre 16 óráig és akkor vízbe öntve, kivontuk etil acetátba és a kombinált szerves anyagok meg voltak szárítva (magnézium szulfát). Az oldat azután el volt gőzölögtetve vákuumban és tisztítva szilika kromatográfiával (eluálás 0-40 % etil acetát benzinben), hogy kinyerjünk 6-klór-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazint (550 mg, 1,420 mmol, 26 % hozam).
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d): δ 7,51 (s, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 4 H), 6,91 - 6,99 (m, 4 H), 5,39 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H) és 3,76 (s, 6 H).

**Köztitermék 8:** 6-[(4-Klórbenzil)sulfanilil]-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazin



- 6-klór-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazin (**Köztitermék 7**; 550 mg, 1,42 mmol), (4-klórfenil)metántiol (248 mg, 1,56 mmol), Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (52,1 mg, 0,057 mmol), XANTFOS (65,8 mg, 0,114 mmol) és Hunig bázis (etil diizopropilamin; 404 mg, 3,13 mmol)
- 25 keveréke ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 120 °C-on 1 óra hosszan. Az eredményül

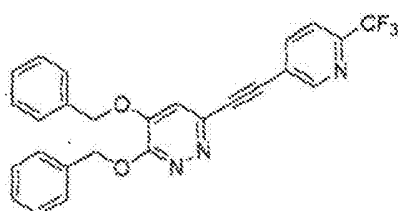
kapott keverék vízbe volt öntve és ki volt vonva etil acetátba, mielőtt a kombinált szerves anyagok voltak mosva sós vízzel és azután szárítva (magnézium szulfat). Az eredményül kapott oldat volt el volt gőzölögtetve vákuumban és tisztítva szilika kromatográfiával (eluálás 0-40 % diklormetán benzínben), hogy kinyerjünk 6-[(4-klórbenzil)sulfanil]-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazint (201 mg, 1,42 mmol, 28 % hozam).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d): δ 7,25 - 7,48 (m, 8 H), 6,88 - 6,95 (m, 4 H), 5,42 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,41 (s, 2 H) és 3,83 (s, 6 H).

MS ES<sup>+</sup>: 509.

**Köztitermék 9: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etinil]piridazin**

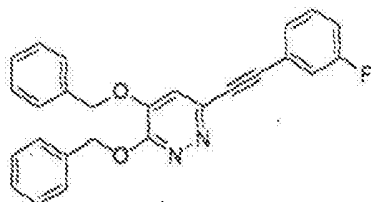
10



Egy mikrohullámú üvegcsé meg volt töltve a következőkkel: 5-jód-2-(trifluormetil)piridin (617 mg, 2,260 mmol), réz(I) jodid (39,1 mg, 0,205 mmol), bis(trifenilfoszfín)palládium(II) klorid (72,1 mg, 0,103 mmol), 1,8-diazabicykloundec-7-ene (DBU; 1858 µl, 12,33 mmol) és tetrahidrofuran (6849 µl). A reakció keverék akkor tisztítva és evakuálva volt nitrogénnel és ehhez hozzá volt adva 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5: 650 mg, 2,1 mmol). A reakció melegítve volt volt 80 °C-ra, míg ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 1 óra hosszat. A hűtés során a reakció keveréket particionáltuk etil acetátra és vízre, amely ponton egy szilárd anyag volt képezve, amely szűrve volt és kidobva. A szerves anyagok akkor mosva voltak vízzel és sós vízzel, szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és koncentrálna, hogy nyerjünk egy barna olaj. Ez tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-100 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-[[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etinil]piridazint sárga amorf szilárd anyagként (hozam = 10 %)

MS ES<sup>+</sup>: 462.

**Köztitermék 10: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(3-fluorfenil)etinil]piridazin**



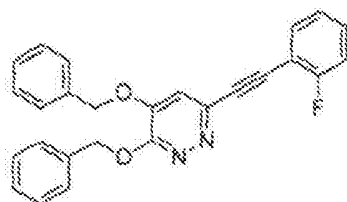
5

Előállítva a leírás szerinti a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (**Köztitermék 2**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 1-etinil-3-fluorbenzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,32 - 7,64 (m, 15 H), 5,56 (s, 2 H) és 5,30 (s, 2 H).

10 MS  $\text{ES}^+$ : 411.

**Köztitermék 11:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(2-fluorfenil)etinil]piridazin

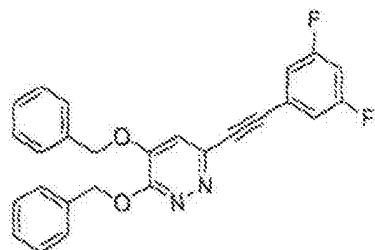


15 **[0136]** Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (**Köztitermék 2**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 1-etinil-2-fluorbenzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,63 - 7,76 (m, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,30-7,50 (m, 12 H), 5,59 (s, 2 H) és 5,32 (s, 2 H).

20 MS  $\text{ES}^+$ : 411.

**Köztitermék 12:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(3,5-difluorfenil)etinil]piridazin

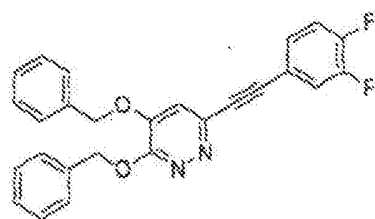


- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpiridazin (Köztitermék 1) és 1-etinil-3,5-difluorbenzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,63 (s, 1 H), 7,32 - 7,52 (s, 13 H), 5,59 (s, 2 H) és 5,30 (s, 2 H).

- 10 MS  $\text{ES}^+$  : 429.

**Köztitermék 13:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(3,4-difluorfenil)etinil]piridazin

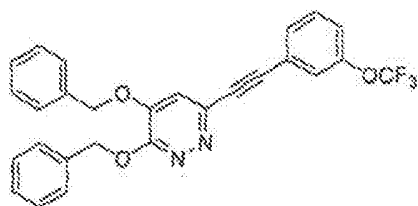


- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpiridazin (Köztitermék 1) és 1-etinil-3,4-difluorbenzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,52 - 7,67 (s, 1 H), 7,36 - 7,59 (s, 13 H), 5,58 (s, 2 H) és 5,31 (s, 2 H).

- 20 MS  $\text{ES}^+$ : 429.

**Köztitermék 14:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-[3-(trifluormetoxi)fenil]-etinil]piridazin

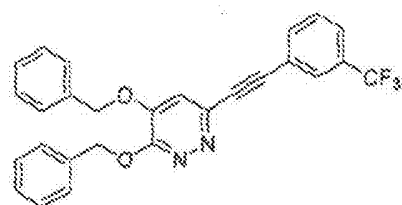


Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin  
5 (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és  
1-etinil-3-trifluormetoxibenzol (előállítva, ahogy leírva: közzétéve Nemzetközi  
Szabadalmi Bejelentés No. WO 2005/94822, ld. Készítmény 28).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,60 - 7,75 (m, 3 H), 7,31 - 7,57 (s, 12 H), 5,58 (s, 2  
H) és 5,28 (s, 2 H).

10 MS  $\text{ES}^+$  : 477.

**Köztitermék 15:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[3-(trifluormetil)fenil]-etinil}piridazin



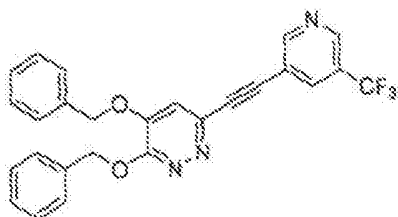
15

Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[6-(  
(trifluormetil)piridin-3-il]etinil}piridazin (Köztitermék 9) a következőből: 3,4-  
bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-jód-3-(trifluormetil)benzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,01 (s, br, 1 H), 7,96 (d,  $J=7,83$  Hz, 1 H), 7,87 (d,  
20  $J=7,83$  Hz, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,29 - 7,52 (m, 10 H), 5,59 (s, 2 H),  
5,31 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$  : 461.

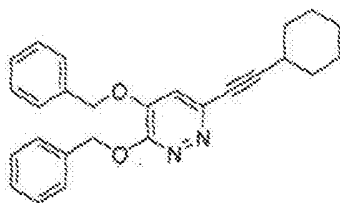
**Köztitermék 16:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etinil}piridazin



- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil} piridazin (Köztitermék 9) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 3-bróm-5-trifluorometilpiridin.  
MS ES<sup>+</sup>: 462.

**Köztitermék 17: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(ciklohexiletinil)piridazin**

10

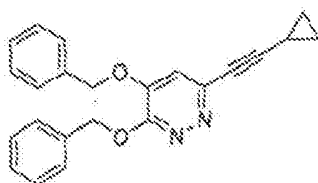


- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpiridazin (Köztitermék 1) és etinilciklohexán.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,54-7,56 (m, 2 H), 7,33 - 7,48 (m, 8 H), 6,92 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 1,90 - 2,00 (m, 2 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,52 - 1,67 (m, 4 H), 1,35 - 1,46 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 399.

- 20 **Köztitermék 18: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(ciklopropiletinil)piridazin**

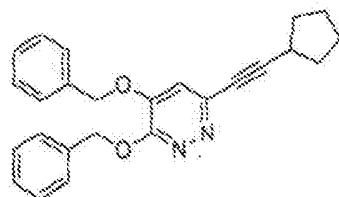


- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin  
5 (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és etinilciklopropán.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,14 - 7,55 (m, 11 H), 5,53 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 1 H), 0,92 - 0,99 (m, 2 H), 0,77 - 0,84 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 357.

- 10 Köztitermék 19: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(ciklopentiletinil)piridazin

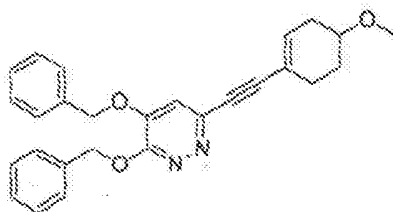


- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin  
15 (Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és etinilciklopentán.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,28 - 7,55 (m, 10 H), 6,82 - 6,90 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 2,79 - 2,94 (m, 1 H), 1,97 - 2,13 (m, 2 H), 1,49 - 1,86 (m, 6 H)

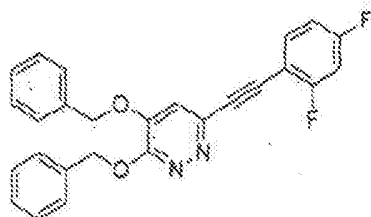
MS ES $^+$ : 385.

- 20 Köztitermék 20: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(4-metoxiciklohex-1-en-1-il)etinil]piridazin



- 5 Egy mikrohullámú reakció üvegcsé meg volt töltve a következőkkel: 4-metoxiciklohex-1-enil trifluormetánszulfonát (1069 mg, 4,11 mmol), réz(I) jodid (16,83 mg, 0,09 mmol), tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) (54,6 mg, 0,05 mmol), trietilamin (1432 µl, 10,27 mmol) és száraz *N,N*-dimetilformamid (6849 µl). A reakció volt evakuálva és tisztítva nitrogénnel és egy oldat 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**; 650 mg,
- 10 2,06 mmol) száraz tetrahidrofuranban (3 ml) volt hozzáadva, mielőtt az egész volt akkor keverve mikrohullámban 70 °C-on 1 óra hosszát. A hűtés során az eredményül kapott keveréket particionáltuk etil acetátra és vízre és szerves extraktumok voltak mosva vízzel és sós vízzel, szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és koncentrálnak voltak, hogy barna olajat nyerjünk. Ez tisztítva volt kromatográfiával szilikán eluálva 0-75 % etil acetáttal
- 15 benzinben, hogy 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-metoxiciklohex-1-en-1-yl)etinil]piridazint (**Köztitermék 20**) egy barna olajként (860 mg, 85 %) nyerjünk.
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,28 - 7,57 (m, 10 H), 6,90 (s, 1 H), 6,22 (br s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,31 - 3,38 (m, 3 H), 2,10 - 2,56 (m, 4 H), 1,88 - 1,97 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H)
- 20 MS ES<sup>+</sup> : 427.

**Köztitermék 21: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(2,4-difluorfenil)etinil]piridazin**



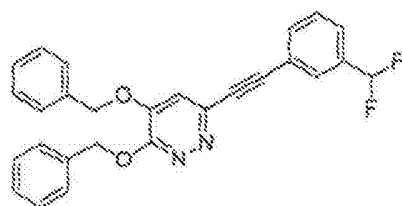
- 25 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin

(Köztitermék 2) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpirazidin (Köztitermék 1) és 1-etinil-2,4-difluorbenzol.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,49 - 7,67 (m, 3 H), 7,31 - 7,51 (m, 8 H), 6,85 - 7,07 (m, 3 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H).

5 MS  $\text{ES}^+$ : 429.

**Köztitermék 22: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[[3-(difluormetil)fenil]-etinil]piridazin**

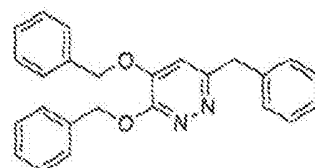


10 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etinil]piridazin (Köztitermék 9) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 3-bróm-5-difluormetilpiridin.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 - 7,85 (m, 2 H), 7,21 - 7,65 (m, 12 H), 6,99 (s, 1 H), 6,40 - 6,90 (m, 1 H,  $\text{CHF}_2$ ), 5,70 (s, 2 H), 5,24 (s, 2 H).

15 MS  $\text{ES}^+$ : 443.

**Köztitermék 23: 6-Benzil-3,4-bis(benziloxi)piridazin**



3,4-bis(benziloxi)-6-klórpirazidin oldathoz (Köztitermék 1: 0,22 g, 0,67 mmol)

20 tetrahidrofuranban (6 ml) és vízben (0,6 ml) céziumkarbonát (0,66 g, 2,01 mmol) és [1,1'-bis(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpaládium(II) (0,049 g, 0,067 mmol) volt hozzáadva. A reakció volt akkor tisztítva és evakuálva volt nitrogénnel többször, mielőtt 9-benzil-9-borabicyclo[3,3,1]nonán (9-BBN; 4,02 ml, 2,01 mmol) volt hozzáadva. A reakcióedény akkor le volt zárva és melegítve -60 °C-ra 1 óra hosszat. A hűtés során az eredményül

kapott keverék fel volt hígítva etil acetáttal és mosva 5-ször egy 1:1 keverék víz és telített sós víz keverékével. A szerves rész volt szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrve és koncentrálna, hogy egy narancsszínű olajat nyerjünk. Az nyers olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-80 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 6-benzil-3,4-

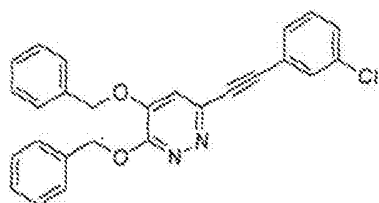
5 bis(benziloxi)piridazint színtelen olajként (hozam = 64 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 7,33$  Hz, 2 H), 7,12 - 7,48 (m, 13 H), 6,55 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$  : 383.

**Köztitermék 24: 3,4-bis(Benziloxi)-6-((3-klórfenil)etinil)piridazin**

10



1-klór-3-jódbenzol (0,862 g, 3,62 mmol) oldathoz száraz tetrahidrofuranban (11 ml) volt hozzáadva réz(I) jodid (0,063 g, 0,33 mmol), bis(trifenilfoszfin)-palládium(II) klorid

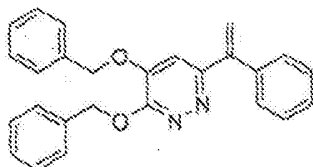
15 (0,115 g, 0,16 mmol) és 1,8-diazabicycloundec-7-én és (DBU; 2,97 ml, 19,72 mmol). A reakció tisztítva és evakuálva volt nitrogénnel többször, mielőtt 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**; 1,04 g, 3,29 mmol) volt hozzáadva. A reakcióedény le

volt zárva és fel volt melegítve 80 °C-ra 1 óra hosszat. A hűtés során az eredményül kapott keveréket particionáltuk etil acetátra és vízre. A kombinált szerves részek voltak  
20 mosva vízzel (x 2) és sós vízzel, szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrve és koncentrálna, hogy egy barna olajat kapjunk. A nyers olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-20 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-klórfenil)etinil)piridazint egy sárga szilárd anyagként (hozam = 30 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21 - 7,65 (m, 14 H), 6,97 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s,  
25 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 427/429.

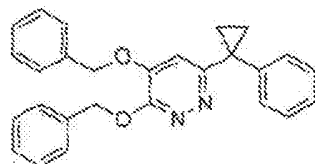
**Köztitermék 25: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(1-feniletetil)piridazin**



5

- 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**: 3 g, 9,18 mmol), dioxán (32,1 ml) és víz (9,64 ml) keveréke volt gáztalanítva és ehhez volt hozzáadva mono(bis(di-terc-butil(4-(dimetilamino)fenil)foszfónio)palládium(IV))diklorid (0,195 g, 0,275 mmol), céziumkarbonát (10,14 g, 31,1 mmol) és 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-fenileténil)-1,3,2-dioxaborolán (3 g, 13,04 mmol). A keverék melegítve volt 80 °C-ra 6 óra hosszat és hűtés során partícionáltuk diklórmétánra és vízre. A szerves rész szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és koncentrálni volt, hogy narancsszínű olajat nyerjünk. A nyers olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával eluálva 0-60 % etil acetát benzolban hogy nyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazint barna olajként (hozam = 91 %).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,54 - 7,66 (m, 2 H), 7,24 - 7,44 (m, 13 H), 6,72 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,11 (s, 2H).
- MS ES<sup>+</sup> : 395.
- 15

**Köztitermék 26: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(1-fenilciklopropil)piridazin**



20

- Nátrium hidrid (0,487 g, 12,17 mmol, 60% ásványolajban) szuszpenzió van DMSO-ban (33,8 ml) keverve nitrogén alatt volt hozzáadva trimetil szulfoxonium jodid (2,68 g, 12,17 mmol) 4 részben 20 percig. 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazin oldata (**Köztitermék 25**; 3,2 g, 8,11 mmol) tetrahidrofuranban (50,7 ml) volt hozzáadva csepegtető tölcserrel 90 percig, mielőtt a reakciót hagytuk, hogy keveredjen
- 25

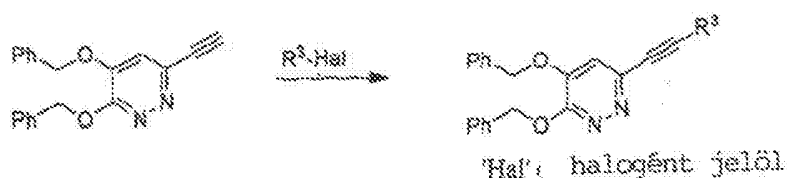
szobahőmérsékleten 18 óra hosszat. Az eredményül kapott keverék volt koncentrálni, jeges vízbe volt öntve és kivonva etil acetáttal (x3). A szerves rész volt szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrve és koncentrálni, hogy barna olajat nyerjünk. A nyers olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-50 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk 3,4-

- 5 bis(benziloxi)-6-(1-fenilciklopropil)piridazint sárga olajként (hozam = 23 %).

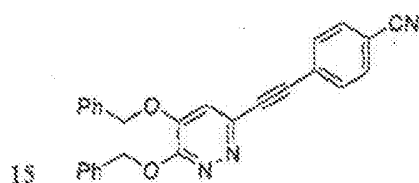
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHCl}_3\text{-d}$ )  $\delta$  7,47 - 7,63 (m, 2 H), 7,22 - 7,46 (m, 11 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 409.

- 10 Séma 5a



**Köztitermék 27:** 4-{2-[5,6-bis(Benziloxi)piridazin-3-il]etinil}benzonitril

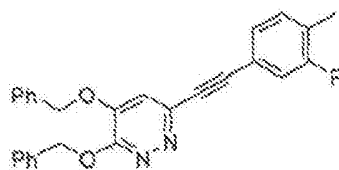


Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 4-jódbenzonitril 73 % hozammal.

- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,67 - 7,81 (m, 4 H), 7,32 - 7,65 (m, 10 H), 7,08 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H) és 5,23 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 418.

**Köztitermék 28:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(3-fluor-4-metilfenil)-etinil]piridazin



- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etinil]piridazin (**Köztitermék 6**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 2-fluor-4-jód-1-metilbenzol 67 % hozammal.

**Köztitermék 29: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(4-fluor-3-metilfenil)-etinil]piridazin**

10



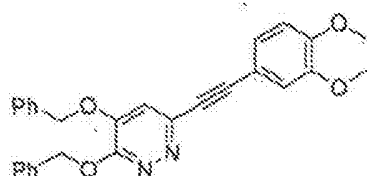
- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etinil]piridazin (**Köztitermék 6**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 1-fluor-4-jód-2-metilbenzol 67 % hozammal.

- 13

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,29 - 7,58 (m, 12 H), 6,99 - 7,08 (m, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H) és 2,29 (s, 3 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 425.

- 20 **Köztitermék 30: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(3,4-dimetoxifenil)etinil]piridazin**

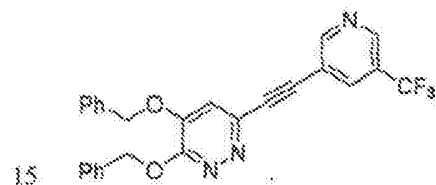


- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazin (**Köztitermék 6**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 4-jód-1,2-dimetoxibenzol 17 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,33 - 7,47 (m, 8 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H) és 3,89 - 3,96 (m, 6 H).

MS ES<sup>+</sup>: 453.

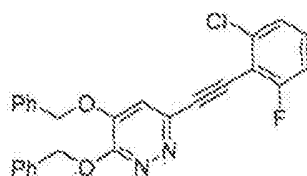
**Köztitermék 31:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]etinil]piridazin



- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil]piridazin (**Köztitermék 6**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 3 -bróm-5-(trifluorometil)piridin 31 % hozammal.

MS ES<sup>+</sup>: 462.

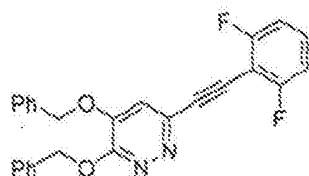
**Köztitermék 32:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(2-klór-6-fluorfenil)etinil]piridazin



- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-yl]etinil]piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-klór-3-fluor-2-jódbenzol.  
MS ES<sup>+</sup>: 445.

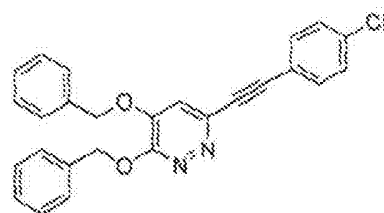
**Köztitermék 33: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(2,6-difluorfenil)etinil]piridazin**

10



- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-yl]etinil]piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 2-bróm-1,3-difluorbenzol.  
15 MS ES<sup>+</sup>: 429.

**Köztitermék 34: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(4-klórfenil)etinil]piridazin**



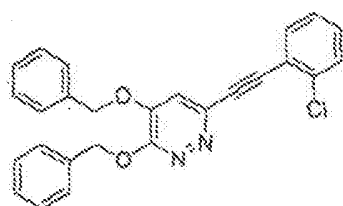
20

- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-

(trifluometil)piridin-2-il]etinil}piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-klór-4-jódbenzol 70% hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,22 - 7,75 (m, 15 H), 5,45 - 5,68 (m, 2 H) és 5,30 (s, 2 H).

5 MS  $\text{ES}^+$ : 427.

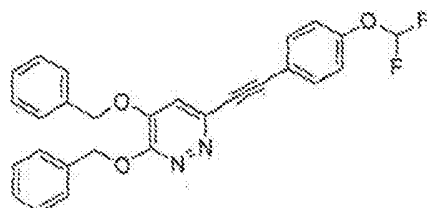
**Köztitermék 35: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(2-klórfenil)etinil]piridazin**



10 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluometil)piridin-2-il]etinil}piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-klór-2-jódbenzol 59% hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,72 - 7,81 (m, 1 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,29 - 7,58 (m, 13 H), 5,58 (s, 2 H) és 5,32 (s, 2H).

15 MS  $\text{ES}^+$ : 427 és 429.

**Köztitermék 36: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-[4-(difluormetoxi)fenil]-etinil] piridazin**



20 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluometil)piridin-2-il]etinil}piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-(difluormetoxi)-4-jódbenzol 58 % hozammal.

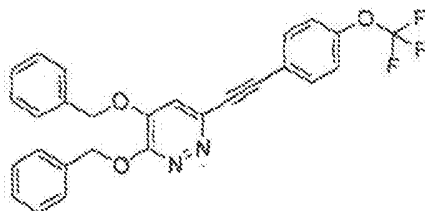
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,60 - 7,69 (m, 2 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,32 - 7,48 (m,

8 H), 7,12 - 7,20 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,39 - 6,81 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) és 5,14 - 5,22 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 459.

**Köztitermék 37:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[4-(trifluormetoxi)fenil]-etinil}piridazin

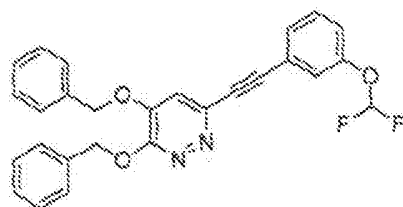
5



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-{{5-(trifluormetil)piridin-2-il}etinil}piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-jód-4-(trifluormetoxi)benzol.  
MS ES<sup>+</sup>: 477.

**Köztitermék 38:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[3-(difluormetoxi)fenil]-etinil}piridazin

15

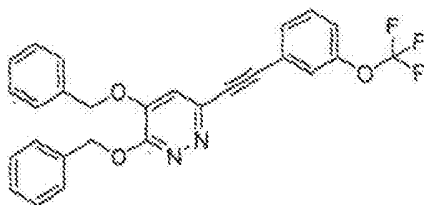


Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-{{5-(trifluormetil)piridin-2-il}etinil}piridazin (Köztitermék 6) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5) és 1-(difluormetoxi)-3-jódbenzol 87% hozammal.  
20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,29 - 7,56 (m, 13 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 6,39 - 6,79 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) és 5,19 (s, 2H).  
MS ES<sup>+</sup>: 459.

Séma 5b



5 **Köztitermék 39:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-(3-(trifluormetoxi)fenil)-etinil}piridazin



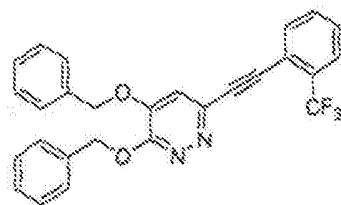
Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin

- 10 **(Köztitermék 2)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 1-etinil-3-(trifluormetoxi)benzol 37 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,25 - 7,79 (m, 15 H), 5,59 (s, 2 H) és 5,25 - 5,34 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 477.

15 **Köztitermék 40:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[2-(trifluormetil)fenil]-etinil}piridazin



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin

- 20 **(Köztitermék 2)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 1-etinil-2-(trifluormetil)benzol kvantitatív hozammal.

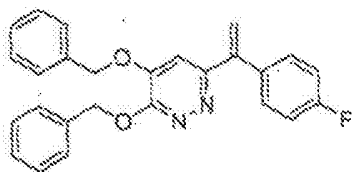
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,86 - 7,94 (m, 2 H), 7,76 - 7,83 (m, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 7,28 - 7,54 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H) és 5,30 - 5,37 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 461.

Séma 6



5 **Köztitermék 41:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[1-(4-fluorfenil)etenil]piridazin

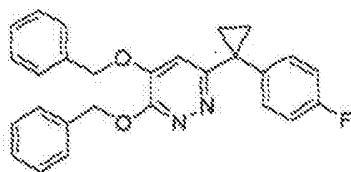


- 10 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-feniletenil)piridazin (**Köztitermék 25**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 2-(1-(4-fluorfenil)etenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán 92 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,18 - 7,46 (m, 10 H), 6,94 - 7,07 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,59 (s, 1 H) és 5,14 (s, 2 H)

- 15 MS  $\text{ES}^+$  : 413.

**Köztitermék 42:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[1-(4-fluorfenil)ciklopropil]piridazin

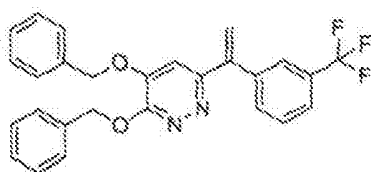


- 20 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenilciklopropil)piridazin (**Köztitermék 26**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-feniletenil)piridazin (**Köztitermék 41**) 16 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 - 7,60 (m, 2 H), 7,14 - 7,45 (m, 10 H), 6,95 - 7,07 (m, 2 H), 6,33 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 1,73 - 1,82 (m, 2 H) és 1,22 - 1,34 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 427.

5 **Köztitermék 43: 3,4-bis(Benziloxi)-6-{1-(3-(trifluormetil)fenil)-etenil}piridazin**



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazin (**Köztitermék 25**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(3-(trifluormetil)fenil)etenil)-1,3,2-dioxaborolán 45 % hozammal.

MS  $\text{ES}^+$ : 463.

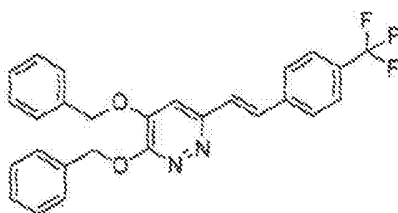
15 4,4,5,5-Tetrametil-2-(1-(3-(trifluormetil)fenil)etenil)-1,3,2-dioxaborolán a következőképp volt előállítva:

Üvegcsé meg volt töltve a következőkkel: (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)réz(II) klorid (0,675 g, 1,38 mmol), nátrium terc-butoxid (0,133 g, 1,38 mmol) és THF (100 ml) és keverve volt nitrogén alatt 10 percig. Bis(pinacolato)diborán (7,72 g, 30,4 mmol) volt hozzáadva az oldathoz és a keverék keverve volt szobahőmérsékleten 30 percig. A keverék le volt hűtve  $-78^\circ\text{C}$ -ra és 1-etenil-3-(trifluormetil)benzol (4,7 g, 27,6 mmol) oldata THF-ben (20 ml) és MeOH (1,23 ml, 30,4 mmol) voltak hozzáadva injekcióval. Az üvegcsé keverve volt  $-40^\circ\text{C}$ -on (Acetonitril/ $\text{CO}_2$  fürdő) éjszakán át. Reakció volt szobahőmérsékleten reggel. A reakció le volt hűtve  $-78^\circ\text{C}$ -ra és akkor szűrve volt egy szilika és kovaföld ("Celite" védjegy alatt van árusítva) párnán, hogy barna oldatot nyerjünk, amely koncentrálna volt és az 25 maradék tisztítva volt szilika kromatográfiával eluálva 0-5%  $\text{Et}_2\text{O}$ /benzinnel, hogy kinyerjünk 4,4,5,5-tetrametil-2-(1-(3-(trifluormetil)fenil)etenil)-1,3,2-

dioxaborolánt(2,15g, 26%)

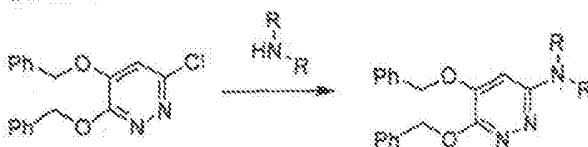
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Kloroform- $d$ )  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 6,09 - 6,20 (m, 2H), 1,34 (s, 12H)

5 **Köztitermék 44: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(E)-2-[4-(trifluormetil)fenil]-etenil]piridazin**

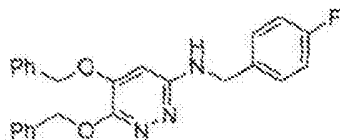


- Egy mikrohullámú üvegcsé meg volt töltve 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazinnal
- 10 **(Köztitermék 1)** (5g, 15,30 mmol), (E)-4-(trifluormetil)sztilbórsavval (4,96 g, 22,95 mmol), kálium karbonáttal (7,40 g, 53,6 mmol) és tetrakis(trifenil foszfin)palládiummal(0) (0,530 g, 0,459 mmol). A reakció volt evakuálva és tisztítva nitrogénnel mielőtt dioxán (3,40 ml) volt hozzáadva és az egész melegítve volt vákuum alatt. Víz (1,7 ml) volt akkor hozzáadva és a reakció keverék melegítve volt 120 °C-on
- 15 mikrohullámú sugárzás alatt 1 óra hosszat. A reakció keverék fel volt hígítva etil acetáttal és mosva vízzel és majd sós vízzel és az kombinált szerves anyagok szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ) voltak és vákuumban koncentrálni, hogy a kívánt vegyületet adja narancsszínű szilárd anyagként (5,6g, 79%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,85 - 7,94 (m, 2 H), 7,65 - 7,82 (m, 4 H), 7,28 - 7,55 (m, 11 H), 5,57 (s, 2 H) és 5,33 (s, 2 H).
- 20 MS  $\text{ES}^+$ : 463.

Séma 7



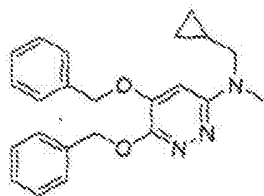
**Köztitermék 45: 5,6-bis(Benziloxi)-N-[(4-fluorfenil)metil]piridazin-3-amin**



- 5 3,4-Bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) (1 g, 3,1 mmol), [1,1'-bis(di-terc-butilfoszfino)ferrocén]palládium(II) diklorid (0,100 g, 0,15 mmol) és nátrium terc-butoxid (0,59 g, 6,1 mmol) voltak hozzáadva dioxánhoz (10,2 ml). Az eredményül kapott keverék tisztítva volt nitrogénnel, mielőtt 4-fluorbenzilamin (78 mg, 6,1 mmol) volt hozzáadva. A keverék volt melegítve 120 °C-on 1 óráig mikrohullámú sugárzás alatt. A
- 10 hűtés során az nyers keverék quenchelve volt vízzel és kivonva etil acetáttal, mielőtt a szerves kivonatok szárítva voltak (MgSO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna volt. Az maradék tisztítva volt kromatográfia oszloppal szilikán eluálva 0-100 % etil acetát /benzinnel, hogy kinyerjük a címzett vegyület.

MS ES<sup>+</sup>; 416.

- 15 **Köztitermék 46: 5,6-bis(Benziloxi)-N-(ciklopropilmetil)-N-metilpiridazin-3-amin**

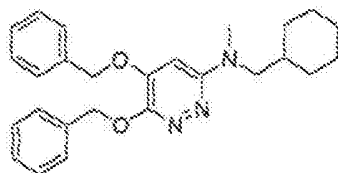


- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 5,6-bis(benziloxi)-N-[(4-
- 20 fluorfenil)metil]piridazin-3-amin (**Köztitermék 45**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 1-ciklopropil-N-metilmetanamin 17% hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,25 - 7,53 (m, 10 H), 6,29 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,28 - 3,37 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 0,91 - 1,03 (m, 1 H), 0,41 - 0,53 (m, 2 H) és 0,14 - 0,27 (m, 2 H).

- 25 MS ES<sup>+</sup>; 376.

**Köztitermék 47: 5,6-bis(Benziloxi)-N-(ciklohexilmetil)-N-metilpiridazin-3-amin**



5

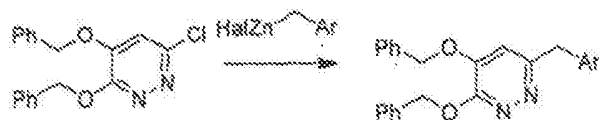
Előállítva a leírás szerint a következő számára: 5,6-bis(benziloxi)-N-[(4-fluorfenil)metil]piridazin-3-amin (Köztitermék 45) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és 1-ciklohexil-N-metilmetanamin 26% hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,27 - 7,50 (m, 10 H), 6,17 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,14 - 3,20 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H) és 1,07 - 1,76 (m, 11 H).

10

MS  $\text{ES}^+$ : 418.

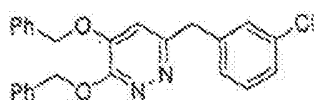
séma 8



'Hal' halogént jelöl; Ar aromás maradékot jelöl

**Köztitermék 48: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(3-klórfenil)metil]piridazin**

15



20

3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) (1 g, 3,1 mmol) kevert oldatához száraz tetrahidrofuranban (12,2 ml) volt hozzáadva tetrakis(trifenilfoszfin)palládium(0) (0,18 g, 0,153 mmol) és (3-klórbenzil)cink(II) klorid (9,2 ml 0,5 M oldat tetrahidrofuranban, 4,6 mmol). A reakció keverve volt 60 °C-on 17 óra hosszat és akkor particionáltuk etil acetátra és vízre. A szerves kivonatok mosva voltak vízzel és sós vízzel és akkor szárítva, szűrve és koncentrálni, hogy sárga olajat adjanak. Az olaj tisztítva volt felhasználva 0-70% etil acetátot használva benzinben, hogy a címzett vegyületet (310 mg, 23 %) nyerjük.

25

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,29 - 7,44 (m, 8 H), 7,19 - 7,28 (m, 3 H), 7,09 - 7,17 (m, 1 H), 6,57 - 6,63 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,04 - 5,12 (m, 2 H) és 4,09 - 4,15 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 417.

5 **Köztitermék 49: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(4-klórfenil)metil]piridazin**



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-klórfenil)metil]piridazin (**Köztitermék 48**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és (4-klórbenzil)cink(II) klorid 95 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,23 - 7,43 (m, 10 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,04 - 5,10 (m, 2 H) és 4,02 - 4,16 (m, 2 H). MS  $\text{ES}^+$ : 417.

15 **Köztitermék 50: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(ciklohexilmetil)piridazin**



3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) (1 g, 3,06 mmol) és bis(tri-terc-butilfoszfin)palládium (0,063 g, 0,122 mmol) oldatához *N*-metilpirrolidinben (30,0 ml) nitrogén alatt volt hozzáadva (ciklohexilmetil)cink(II) bromid (0,5 M tetrahidrofuranban) (12,24 ml, 6,12 mmol) és az eredményül kapott barna keverék keverve volt szobahőmérsékleten éjszakán át és akkor melegítettük 100 °C-on 2 óra hosszat. A reakció keveréknek akkor megengedtük, hogy hűljön, hígítottuk etil acetáttal és mostuk telített vízes nátrium bikarbonát oldattal, telített vízes ammonium klorid oldattal és sós vízzel. Az szerves anyagok v szárítva voltak ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrve és oldószert eltávolítottuk vákuumban, hogy barna olajat nyerjünk. Az olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-30 % etil acetát benzínben), hogy kinyerjünk az címben szereplő vegyületet

(540 mg, 1,39 mmol, 45 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 - 7,61 (m, 2 H), 7,30 - 7,45 (m, 8 H), 6,56 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,61 - 2,69 (m, 2 H), 1,53 - 1,76 (m, 7 H), 1,10 - 1,23 (m, 2 H) és 0,84 - 1,04 (m, 2H).

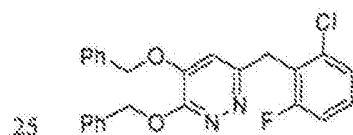
5 MS  $\text{ES}^+$ : 389.

**Köztitermék 51: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin**



- 10 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) (1 g, 3,06 mmol), diciklohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)foszfin (0,117 g, 0,245 mmol) és palládium (II) acetát (0,027 g, 0,122 mmol) oldatához tetrahidrofuranban (6,12 ml) nitrogén alatt volt hozzáadva (4-fluorbenzil)cink(II) bromid (9,18 ml, 4,59 mmol) és az eredményül kapott piros/barna keverék melegítve volt 65 °C-on for 24 óra hosszat. A reakció keveréket hűtöttük,
- 15 hígítottuk etil acetáttal és mostuk telített vizes nátrium bikarbonát oldattal, telített ammonium klorid oldattal és sós vízzel. A szerves anyagok voltak szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ), szűrve és oldószer el volt távolítva vákuumban, hogy barna olajat nyerjünk. Az olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával (eluálás 0-100 % etil acetáttal benzinben), hogy kinyerjünk a címeli vegyület (663 mg, 1,61 mmol, 97 % hozam).
- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,23 - 7,44 (m, 8 H), 7,11 - 7,20 (m, 2 H), 6,92 - 7,02 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H) és 4,07 - 4,20 (m, 2 H). MS  $\text{ES}^+$ : 401.

**Köztitermék 52: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(2-klór-6-fluorfenil)metil]piridazin**



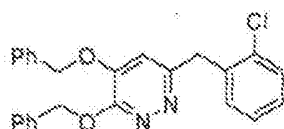
Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-

fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 51) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és (2-klór-6-fluorbenzil)cink(II) klorid 23 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 - 7,58 (m, 2 H), 7,12 - 7,43 (m, 10 H), 6,96 - 7,08 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H) és 4,34 (s, 2 H).

5 MS  $\text{ES}^+$ : 435,

**Köztitermék 53: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(2-klórfenil)metil]piridazin**

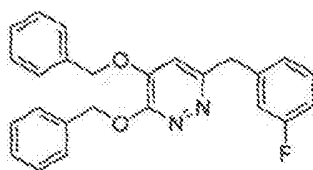


10 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 51) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és (2-klórbenzil)cink(II) klorid 38 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 - 7,62 (m, 2 H), 7,15 - 7,45 (m, 12 H), 6,62 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H) és 4,29 (s, 2 H).

15 MS  $\text{ES}^+$ : 417.

**Köztitermék 54: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(3-fluorfenil)metil]piridazin**

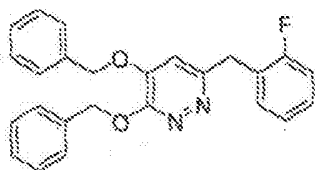


20 [0223] Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 51) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1) és (3-fluorbenzil)cink(II) klorid in 32 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6,99 - 7,55 (m, 15 H), 5,43 - 5,58 (m, 2 H), 5,18 - 5,31 (m, 2 H) és 4,08 - 4,17 (m, 2H)

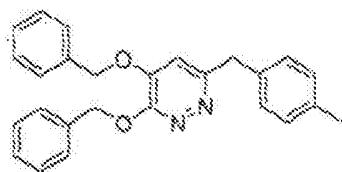
25 MS  $\text{ES}^+$ : 401.

**Köztitermék 55: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(2-fluorfenil)metil]piridazin**



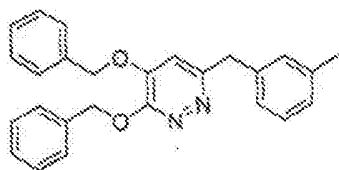
- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (**Köztitermék 51**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és (2-fluorbenzil)cink(II) klorid in 77 % hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,23 - 7,51 (m, 12 H), 7,09 - 7,23 (m, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 5,14 - 5,29 (m, 2 H) és 4,13 (s, 2H).
- 10 MS ES $^+$ : 401.

**Köztitermék 56: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(4-metilfenil)metil]piridazin**



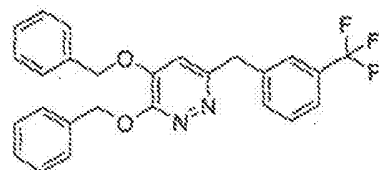
- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (**Köztitermék 51**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és (4-metilbenzil)cink(II) klorid 45 % hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,05 - 7,50 (m, 15 H), 5,48 (s, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,99 - 4,07 (m, 2 H) és 2,23 - 2,28 (m, 3 H).
- 20 MS ES $^+$ : 397.

**Köztitermék 57: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(3-metilfenil)metil]piridazin**



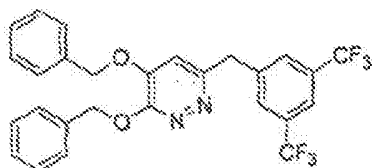
- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (**Köztitermék 51**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és (3-metilbenzil)cink(II) klorid in 66 % hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,00 - 7,50 (m, 15 H), 5,31 - 5,62 (m, 2 H), 5,11 - 5,25 (m, 2 H), 3,97 - 4,14 (m, 2 H) és 2,21 - 2,29 (m, 3H).
- 10 MS ES $^+$  : 397.

**Köztitermék 58: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]piridazin**



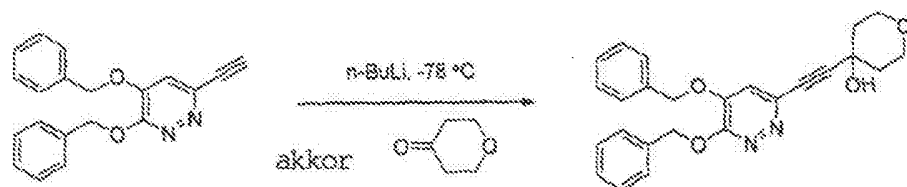
- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (**Köztitermék 51**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és (3-(trifluormetil)benzil)cink(II) klorid 33 % hozammal.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CD $_2$ Cl $_2$ )  $\delta$  ppm 7,47 - 7,54 (m, 4 H), 7,42 - 7,46 (m, 2 H), 7,29 - 7,42 (m, 8 H), 6,61 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H) és 4,24 (br s, 2 H).
- 20 MS ES $^+$  : 451,

**Köztitermék 58a: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-metil]piridazin**

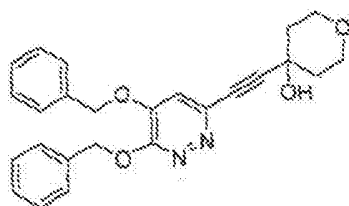


- 5 3,4-bis(benziloxi)-6-klorpiridazin (**Köztitermék 1**) (1 g, 3,06 mmol) diciklohexil(2',4',6'-triizopropilbifenil-2-il)foszfin (0,143 g, 0,3 mmol) és palládium (II) acetát (0,034 g, 0,15 mmol) oldatához tetrahidrofuranban (10 ml) nitrogén alatt volt hozzáadva a felülhúszó cink reagens [amely a következőből van generálva : 1-(klórmetil)-3,5-bis(trifluormetil)benzol (3 g, 11,43 mmol) hozzáadásából magnézium szuszpenzióhoz
- 10 (0,694 g, 28,6 mmol) litiumkloridban (28,6 ml, 14,28 mmol) tetrahidrofuranban (1M) és cink(II) klorid (12,57 ml, 12,57 mmol) tetrahidrofuranban, amely 30 °C-re volt felmelegítve, hogy inicializáljuk és keverve volt egy óráig, hogy befejeződjön] és az eredményül kapott piros/barna keveréket melegítettük 65 °C-on 16 óra hosszat. A reakció keveréket hűtöttük, hígítottuk etil acetáttal és mosva van telített vizes nátrium
- 15 bikarbonát oldattal, telített vizes ammoniumklorid oldattal és sós vízzel. A szerves anyagok voltak szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és oldószert eltávolítottuk vákuumban, hogy barna olajat nyerjünk. Az olaj tisztítva volt szilika kromatográfiával eluálva 0-40 % etil acetát benzinben, hogy kinyerjük az címbei vegyület (520mg 33 %).
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 - 8,10 (m, 3 H), 7,23 - 7,53 (m, 11), 5,49 (s, 2 H),
- 20 5,23 (s, 2 H) és 4,34 (s, 2 H).
- MS ES<sup>+</sup>: 519.

séma 9

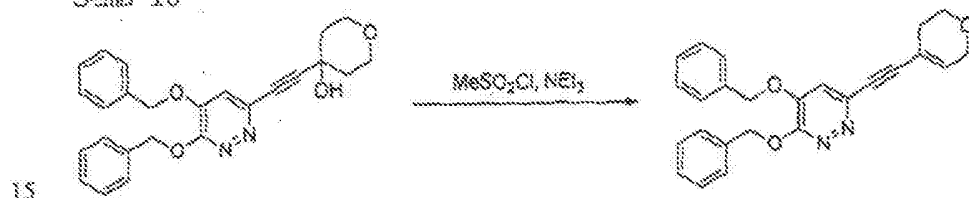


- 25 **Köztitermék 59:** 4-{2-[5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-il]etnil}oxan-4-ol



3,4-bis(Benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5; 3,0 g, 9,49 mmol) volt feloldva  
5 tetrahidrofuranban (24 ml) nitrogén atmoszféra alatt és az eredményül kapott oldat le volt  
hűtve -78 °C-ra. *n*-Butil lítium (23 % oldat hexánban; 7,92 ml, 28,48 mmol, 3,0 ekv.)  
volt hozzáadva lassan -78 °C-on és Az eredményül kapott keverék meg volt engedve,  
hogy keverve legyen 30 percig. Dihidro-2H-píran-4(3H)-on (1,0 g; 10,44 mmol, 1,1 ekv.)  
volt hozzáadva lassan a reakció tömeghez és az egész meg volt engedve, hogy szoba  
10 hőmérsékletre melegedjen. A nyers keverék akkor vizes ammoniumklorid (300 ml)  
telített oldatába volt öntve és termék ki volt vonva etil acetátba (100 ml × 2). A szerves  
réteg el volt különítve, mosva sós vízzel, szárítva (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna.  
Az nyers termék tisztítva volt kromatográfia oszloppal szilika gélen (eluálás 0-30 % etil  
acetáttal hexánban), hogy kinyerjük a kívánt anyagot (2,0 g, 501 % hozam).

Séma 10



**Köztitermék 60: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-píran-4-il)etinil]piridazin**

4-[2-[5,6-bis(Benziloxi)piridazin-3-il]etinil]oxan-4-ol (Köztitermék 59; 2,0 g, 4,8  
mmol) volt feloldva diklórmétánban (20 ml). Trietilamin (2,94 g, 28,82 mmol, 6,0 ekv.)  
20 volt hozzáadva a tiszta oldathoz, amelyet metánszulfonil klorid (1,64 g, 14,42 mmol, 3,0  
ekv.) hozzáadása követett szoba hőmérsékleten. A reakció keverék keverve volt egy órát  
szobahőmérsékleten, mielőtt a reakciótömeg vízbe volt öntve (200 ml) és termék ki volt  
vonva etil acetátba (100 ml × 2). A szerves réteg el volt különítve, mosva sós vízzel,  
szárítva (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna van, hogy a nyers címbeli vegyület (1,0 g,  
25 52 % hozam) nyerjük, amely használva volt, mint ilyen az következő lépésben további

tisztítás nélkül.

séma 11

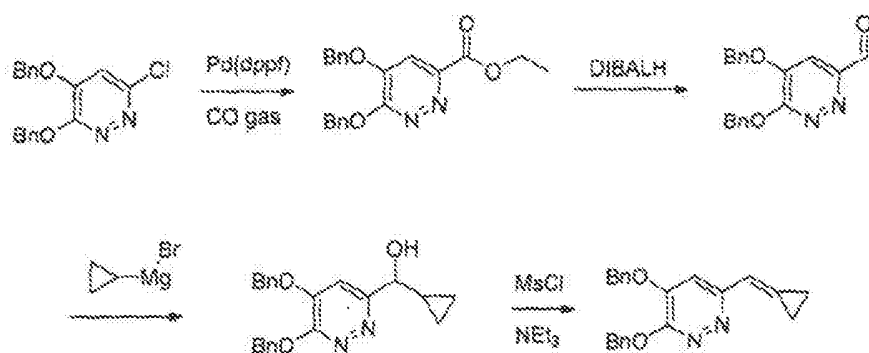


**Köztitermék 61: 5,6-bis(Benziloxi)-N-[(4-fluorfenil)metil]-N-metilpiridazin-3-amin**

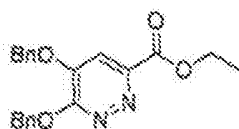
5

5,6-bis(Benziloxi)-N-[(4-fluorfenil)metil]piridazin-3-amin (**Köztitermék 45**; 0,7 g, 1,68 mmol) volt feloldva *N,N*-dimetilformamidban (8 ml) és az oldat le volt hűtve 0 °C-ra mielőtt nátrium hidrid (60 tömeg% paraffinban; 0,101 g, 2,53 mmol, 1,5 ekv.) volt hozzáadva nitrogén atmoszféra alatt. A reakció keverék meg volt engedve, hogy  
10 melegedjen szobahőmérsékleten mintegy 30 percig és jódotán (1,189 g, 8,43 mmol, 5 ekv.) volt hozzáadva. A reakció meg volt engedve, hogy keveredjen szobahőmérsékleten egy óráig, mielőtt bele van öntve vízbe (100 ml) és a szerves anyagok ki voltak vonva etil acetátba (50 ml × 2). A szerves réteg el volt különítve, mosva sós vízzel, szárítva ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) és vákuumban koncentrálna volt. A nyers vegyület tisztítva volt kromatográfia  
15 oszloppal (szilika gél, eluálás 0-50 % etil acetáttal hexánban), hogy kinyerjünk 5,6-bis(benziloxi)-N-(4-fluorbenzil)-N-metilpiridazin-3-amint (0,51 g, 64 % hozam).

séma 12



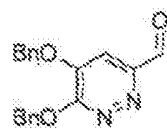
20 **Köztitermék 62: Etíl 5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-karboxilát**



- 5 3,4-Bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztítermék 1**; 5,0 g, 15,33 mmol) volt feloldva etanolban (75 ml) szoba hőmérsékleten. Nátrium acetát (2,52 g, 30,67 mmol) volt hozzáadva és az eredményül kapott szuszpenzió tisztítva volt nitrogénnel 10 percig. [1,1'-Bis(difenilfoszfino)ferrocén]diklórpalládium(II) diklórmétán komplex (0,877 g, 1,073 mmol) volt hozzáadva és reakció le volt öblítve szénmonoxid gázzal. További szén
- 10 monoxid volt buborékoltatva a reakcióba 15 percig szobahőmérsékleten és akkor az egész keverve volt 90 °C-on szén monoxiddal, amely buborékol 2 óra hosszat. Ennek befejezésekor a reakciótömeg vízbe volt öntve (50 ml), amelyet sós víz (100 ml) követett és termék volt ki volt vonva etil acetátba (3 x 100 ml). A kombinált szerves rétegek el voltak különítve, szárítva (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna. A nyers termék tisztítva
- 15 volt oszlop kromatográfián (szilika, 0-20 % etil acetát hexánban), hogy nyerjünk 5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-karboxilátot (3,8 g, 68 % hozam).
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,28 - 7,58 (m, 11 H), 5,73 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,46 - 4,52 (q, 2 H) és 1,44-1,48 (t, 3 H).

**Köztítermék 63: 5,6-bis(Benziloxi)piridazin-3-karbaldehid**

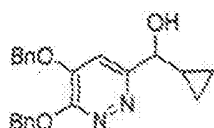
20



- Etíl 5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-karboxilát (**Köztítermék 62**; 3,8 g, 10,43 mmol) volt feloldva THF-ben (95 ml) és le van hűtve 0-5 °C nitrogén atmoszféra alatt. Di-izobutil-
- 25 aluminium hidrid oldata THF-ben (1 M, 21 ml, 20,8 mmol) volt hozzáadva 0-5 °C-on és reakció keverék keverve volt szobahőmérsékleten 2 óra hosszat. Befejezésekor A reakció quenched volt etil acetát hozzáadásával és telített vizes ammonium klorid oldattal. Az eredményül kapott tömeg volt szűrve és ki volt vonva etil acetátba (3 x 50 ml) és a

kombinált szerves anyagok voltak mosva sós vízzel, szárítva ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) és vákuumban koncentrálni. A nyers termék tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás diklórmétán) hogy nyerjünk 5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-karbaldehidet (2,9 g, 87 % hozam).

5 **Köztitermék 64: (5,6-bis(Benziloxi)piridazin-3-il)(ciklopropil)metanol**



5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-karbaldehid (Köztitermék 63; 0,5 g, 1,562 mmol) volt  
10 feloldva THF-be (10 ml) és volt leütve 0-5 °C-ra nitrogén atmoszféra alatt. Ciklopropil magnézium bromid oldata THF-ban (0,5 M, 4,7 ml, 2,34 mmol) volt hozzáadva 0-5 °C-on és a reakció keverék keverve volt szobahőmérsékleten 4 óra hosszat. Befejezéskor A reakció quenchelve volt etil acetát és telített vízes ammonium klorid oldat hozzáadásával és ki volt vonva etil acetátba (2 x 50 ml). A kombinált szerves anyagok el voltak  
15 különítve és mosva sós vízzel, szárítva ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) és vákuumban koncentrálni. A nyers vegyület tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, 0-2 % metanol diklórmétánban), hogy nyerjünk (5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-il)(ciklopropil)metanolt (0,35 g, 61,9 % hozam).

MS  $\text{ES}^+$ : 363.

20 **Köztitermék 65: 3,4-bis(Benziloxi)-6-(ciklopropilidenemetil)piridazin**



(5,6-bis(Benziloxi)piridazin-3-il)(ciklopropil)metanol (Köztitermék 64, 0,34 g, 0,94  
25 mmol) volt feloldva diklórmétánban (10,2 ml) és hűtve 0-5 °C nitrogén atmoszféra alatt. Trietilamin (0,474 g, 4,70 mmol) és metánszulfonilklorid (0,162 g, 1,401 mmol) voltak hozzáadva a reakcióhoz és meg volt engedve, hogy keveredjen szobahőmérsékleten 3

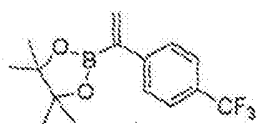
óra hosszát. Befejezéskor a reakció quenchedve volt telített vizes nátrium bikarbonát oldatba (25 ml) öntéssel és a termék volt ki volt vonva etil acetátba (2 x 50 ml). A kombinált szerves anyagok el voltak különítve, mosva sós vízzel, szárítva ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) és vákuumban koncentrálna. A nyers vegyület tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika,

- 5 0-10 % etil acetát n-hexánban), hogy nyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklopropilidenemetil)piridazint (0,18 g, 56 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,28 - 7,57 (m, 10 H), 6,67 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,14 - 5,19 (m, 2 H) és 1,90 - 2,05 (m, 4 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 345.

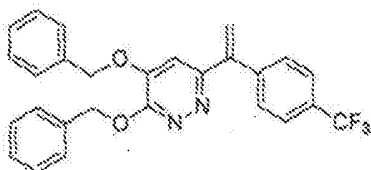
- 10 **Köztitermék 66: 4,4,5,5-Tetrametil-2-{1-[4-(trifluormetil)fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolan**



- 15 (1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)-2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il)réz(II) klorid (0,718 g, 1,469 mmol), nátrium terc-butoxid (0,141 g, 1,469 mmol) és THF (106 ml) keveréke meg volt engedve, hogy keveredjen nitrogén alatt 10 percig. 4,4,4',4',5,5,5',5'-Oktametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (8,21 g, 32,3 mmol) volt hozzáadva és a keverék keverve volt 30 percig szoba hőmérsékleten. A keverék le volt hűtve  $-78^\circ\text{C}$ -ra és 1-etenil-4-
- 20 (trifluormetil)benzol (5 g, 29,4 mmol) oldata THF-ben (21,30 ml) és metanol (1,308 ml, 32,3 mmol) volt hozzáadva injekcióval. Az egész keverék akkor keverve volt  $-40^\circ\text{C}$ -on lassú melegedéssel  $20^\circ\text{C}$ -ra éjszakán át. Az eredményül kapott keverék volt szűrve kovaföld párnán keresztül, hogy egy barna oldatot adjon, amely vákuumban volt koncentrálna. A maradék tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 0-6 %
- 25 dietiléter benzinben). A kombinált frakciók voltak további tisztításnak voltak alávetve kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 0-50 % diklórmétán benzinben), hogy nyerjünk 4,4,5,5-tetrametil-2-{1-[4-(trifluormetil)fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolánt egy sárga szilárd anyagként (2,82 g, 32 %).

- $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67 - 7,72 (m, 2 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 6,21 (m, 1 H) 6,11 (m, 1
- 30 H) és 1,28 (s, 12 H).

**Köztitermék 67:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]etenil}-piridazin

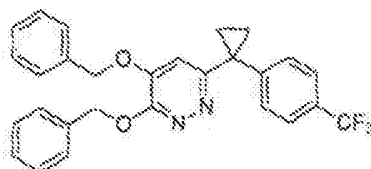


- 5 Előállítva az eljárás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazin (**Köztitermék 25**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 4,4,5,5-tetrametil-2-{1-[4-(trifluormetil)-fenil]etenil}-1,3,2-dioxaborolán (**Köztitermék 66**) 48 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72 (m, 2 H), 7,30 - 7,50 (m, 13 H), 6,02 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H),  
10 5,55 (s, 2 H) és 5,31 (s, 2 H).

MS: ES<sup>+</sup>: 463.

**Köztitermék 68:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]-ciklopropil}piridazin

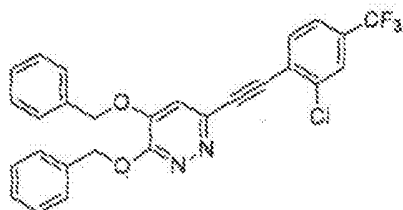


- 15 Előállítva az eljárás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenilciklopropil)piridazin (**Köztitermék 26**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{1-(4-(trifluormetil)fenil)etenil}-piridazin (**Köztitermék 67**) 38 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,65 (m, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 12 H) 6,90 (s, 1 H) 5,50 (s, 2 H)  
20 5,19 (s, 2 H) 1,54 - 1,59 (m, 2 H) és 1,34 - 1,38 (m, 2 H).

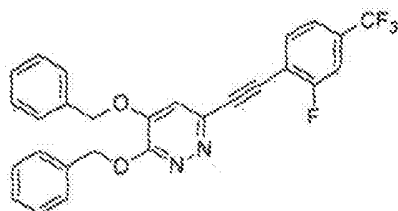
MS: ES<sup>+</sup>: 477.

**Köztitermék 69:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[2-klór-4-(trifluormetil)fenil]-etinil}piridazin



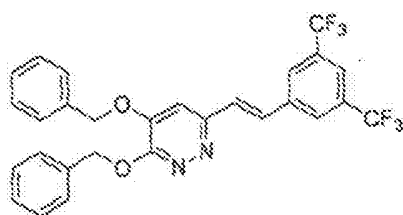
- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-metil-4-(trifluormetil)fenil)-etinil)piridazin (**Köztitermék 74**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 1-brom-2-klór-4-(trifluormetil)benzol in 75 % hozammal.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) és 5,33 (s, 2 H).
- 10 MS:  $\text{ES}^+$ : 495,

**Köztitermék 70:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[2-[2-fluor-4-(trifluormetil)fenil]-etinil]piridazin



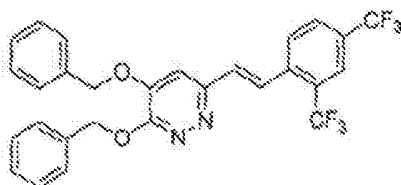
- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-metil-4-(trifluormetil)fenil)-etinil)piridazin (**Köztitermék 74**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etinilpiridazin (**Köztitermék 5**) és 1-brom-2-fluor-4-(trifluormetil)benzol 16 % hozammal.
- 20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,90 - 8,00 (m, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H) 7,30 - 7,53 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) és 5,33 (s, 2 H).
- MS:  $\text{ES}^+$ : 479.

**Köztitermék 71:** 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(E)-2-[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-etenil]piridazin



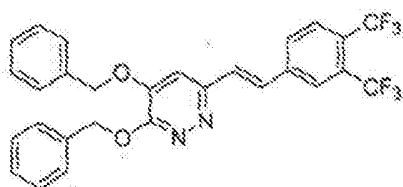
- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-feniletetil)piridazin (**Köztitermék 25**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (**Köztitermék 1**) és 2-[(*E*)-2-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán 77 % hozammal.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (s, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 2 H), 7,31 - 7,54 (m, 10 H), 5,58 (s, 2 H) és 5,32 (s, 2 H).
- 10 MS: ES<sup>+</sup>: 531.

**Köztitermék 72: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(*E*)-2-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazin**



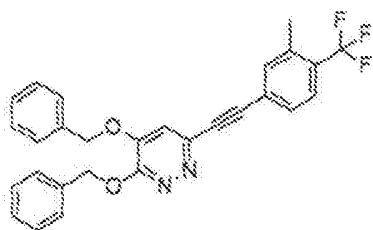
- 15 Előállítva a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-etenilpiridazin (**Köztitermék 78**) az eljárás szerint, amely a következő szintézisére volt használva: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(*E*)-2-[2-metil-4-(trifluorometil)fenil]etenil]piridazin (**Köztitermék 76**) 36 % hozammal.
- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 5 H), 7,32 - 7,46 (m, 6 H), 5,59 (s, 2 H) és 5,35 (s, 2 H).
- 20

**Köztitermék 73: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(*E*)-2-[3,4-bis(trifluorometil)fenil]-etenil]piridazin**



- 3,4-bis(Benziloxi)-6-etenilpiridazin (Köztitermék 78: 0,578 g, 1,816 mmol),  
 5 céziumkarbonát (0,887 g, 2,72 mmol), diklórpaládiumtriciklohexilfoszfán (1:2) (0,067 g, 0,091 mmol) és 4-klór-1,2-bis(trifluormetil)benzol (0,542 g, 2,179 mmol) voltak kombinálva. A reakcióedény evakuálva és tisztítva volt nitrogénnel, mielőtt toluol (6,05 ml) volt hozzáadva vákuum alatt és az egész keverve volt nitrogén alatt és melegítve 140 °C-ra 11 óra hosszat. Quenches után telített vizes ammonium kloriddal az eredményül  
 10 kapott keverék fel volt hígítva diklórmetánnal, áthaladva egy fázis szeparátoron és vákuumban koncentrálnak volt. A maradék tisztítva volt kromatográfia oszloppal eluálva (szilika, 0-50 % etil acetát benzinben), hogy kinyerjünk nyers 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3,4-bis(trifluormetil)fenil]-etenil]-piridazint, amely használva volt közvetlenül az következő lépésben további tisztítás nélkül.
- 15 MS: ES<sup>+</sup>: 531.

**Köztitermék 74: 3,4-bis(Benziloxi)-6-((3-metil-4-(trifluormetil)fenil)-etinil)piridazin**

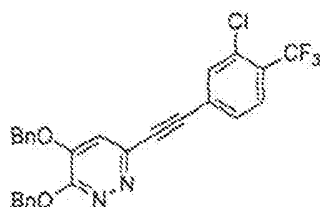


- 20 3,4-bis(Benziloxi)-6-etinilpiridazin (Köztitermék 5; 3,0 g, 9,48 mmol), réz(I) jodid (0,181 g, 0,948 mmol) és bis(trifenilfoszfín)-paládium(II) diklorid (0,333 g, 0,474 mmol) voltak kombinálva. A reakcióedény tisztítva volt nitrogénnel, amelyet 4-bróm-2-metil-1-(trifluormetil)benzol (2,493 g, 10,43 mmol), 1,8-diazabicykloundec-7-én (8,66 g, 56,9 mmol) és tetrahydrofuran (32 ml) hozzáadása követett, mielőtt az eredményül kapott  
 25 keverék volt meg volt engedve, hogy keveredjen szobahőmérsékleten éjszakán át. A

reakció quencheelve volt sós vízzel és ki volt vonva etil acetátba (x 2) és a kombinált van  
szerves kivonatok voltak mosva sós vízzel, szárítva (MgSO<sub>4</sub>) és vákuumban  
koncentrálva, hogy nyerjünk egy sötétbarna gyanta. A gyanta tisztítva volt kromatográfia  
oszloppal (szilika, 0-50 % etil acetát benzolban), hogy nyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-  
5 metil-4-(trifluormetil)fenil)-etinil)piridazint sötétbarna olajként (1,22 g, 27 %). <sup>1</sup>H NMR  
(CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,49 - 7,67 (m, 3 H), 7,33 - 7,46 (m, 10 H), 7,06 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,20  
(s, 2 H) és 2,50 (s, 3 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 475.

**Köztitermék 75: 3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[3-klór-4-(trifluormetil)fenil]-etinil}piridazin**

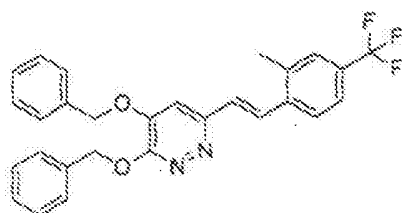
10



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-metil-4-  
(trifluormetil)-fenil)etinil)piridazin (Köztitermék 74) felhasználva 4-brom-2-klór-1-  
15 (trifluor-metil)benzolt 98 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,80 (s, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 1 H), 7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,52 (d, 1  
H), 7,32 - 7,46 (m, 9 H), 7,08 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H) és 5,22 (s, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 495.

**Köztitermék 76: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(E)-2-[2-metil-4-  
20 (trifluormetil)fenil]etenil]piridazin**

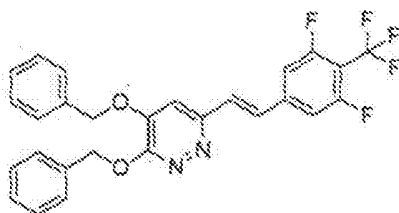


1-Bróm-2-metil-4-(trifluormetil)benzol (1,144 g, 4,79 mmol), 3,4-bis(benziloxi)-6-

- etenilpiridazin (Köztitermék 78; 1,27 g, 3,99 mmol), palládium(II) acetát (0,045 g, 0,199 mmol), trietilamin (10,56 ml, 76 mmol), tri-*o*-tolylfoszfin (0,243 g, 0,798 mmol) és acetonitril (8 ml) voltak kombinálva. A reakció keverék ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 120 °C-on 30 percig mielőtt quenchelve van vízzel és ki van vonva etil acetátba. A kombinált szerves anyagok voltak mosva sós vízzel, szárítva (MgSO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna, hogy nyerjünk egy narancsszínű gyantát. Ez tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 0-30 % etil acetáttal benzinben), hogy nyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-[(*E*)-2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]etenil]piridazint egy fehér szilárd anyagként (1,04 g, 55 %).
- <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,78 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,26 - 7,57 (m, 13 H), 7,09 (br. s., 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H) és 2,52 (s, 3 H).
- MS ES<sup>+</sup>: 477.

**Köztitermék 77: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(*E*)-2-[3,5-difluor-4-(trifluormetil)fenil]etenil]piridazin**

15



- 3,4-bis(benziloxi)-6-etenilpiridazin (Köztitermék 78; 1,09 g, 3,42 mmol), tri-*o*-tolylfoszfin (0,208 g, 0,685 mmol), palládium(II) acetát (0,038 g, 0,171 mmol), 5-bróm-1,3-difluor-2-(trifluormetil)benzol (1,07 g, 4,11 mmol), trietilamin (9,07 ml, 65,1 mmol) és acetonitril (10 ml) keveréke ki volt téve mikrohullámú sugárzásnak 120 °C-on 2 óra hosszat. A reakció keverék volt szűrve kovaföldön, hogy eltávolítsuk a fehér precipitátumot és a szűrleményt particionáltuk etil acetátra és sós vízre. A szerves anyagok voltak szárítva (MgSO<sub>4</sub>) és vákuumban koncentrálna, mielőtt a nyers termék tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 0-30 % etil acetát benzinben), hogy 3,4-bis(benziloxi)-6-[(*E*)-2-[3,5-difluor-4-(trifluormetil)fenil]etenil]piridazint, a címeli vegyületet sárga szilárd anyagként (1,21 g, 71%) nyerjünk.

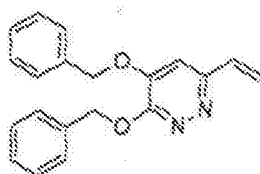
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,56 (d, 2 H), 7,34 - 7,52 (m, 10 H), 7,27 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 5,67

(s, 2 H) és 5,28 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 499.

**Köztitermék 78: 3,4-bis(Benziloxi)-6-etenilpiridazin**

5



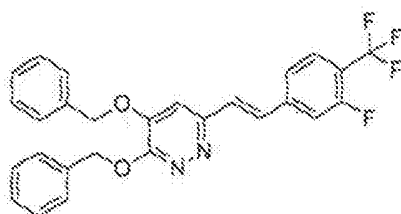
Egy edény, amely tartalmaz 2,4,6-trietenil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinán vegyületet a következőkkel: piridin (1:1) (1,105 g, 4,59 mmol), 3,4-bis(benziloxi)-6-klórpíridazin (Köztitermék 1, 3 g, 9,18 mmol) és kálium karbonát (3,17 g, 22,95 mmol) evakuálva volt és öblítve volt nitrogénnel. Dioxán (30 ml) és víz (3 ml) voltak hozzáadva vákuumban és a reakció gáztalanítva volt mielőtt tetrakis(trifenil-foszfin)palládium(0) (0,530 g, 0,459 mmol) volt hozzáadva. Az eredményül kapott keverék akkor melegítve volt 80 °C-on 18 óra hosszat és a hűtés során, fel volt hígítva etil acetáttal és mosva telített vizes nátrium karbonát oldattal. Az szerves anyagok voltak szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és oldószer el volt távolítva vákuumban, hogy barna olajat nyerjünk. Ez tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 0-30 % etil acetáttal benzinben), hogy nyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-etenilpiridazint (1,1g, 38 % hozam).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 - 7,65 (m, 2 H), 7,29 - 7,49 (m, 8 H), 6,82 - 6,98 (m, 2 H), 5,89 - 6,03 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 5,45 - 5,59 (m, 1 H) és 5,24 (s, 2 H).

20 MS ES<sup>+</sup>: 319.

**Köztitermék 79: 3,4-bis(Benziloxi)-6-[(E)-2-[3-fluor-4-(trifluormetil)-fenil]etenil]piridazin**

25



Egy edény, amely tartalmazza a következőket: 3,4-bis(benziloxi)-6-etenilpiridazin (Köztitermék 78, 1,09 g, 3,42 mmol), tris-(2-metilfenil)foszfán (0,208 g, 0,685 mmol), 2-fluor-4-jód-1-(trifluormetil)benzol (1,191 g, 4,11 mmol) és palládium(II) acetát (0,038 g, 0,171 mmol) evakuálva volt és acetonitril (10 ml) és trietilamin (9,07 ml, 65,1 mmol) voltak hozzáadva vákuumban és akkor a keverék öblítve volt nirogénnel. A reakció volt akkor melegítve volt a mikrohullámban 80 °C-on 4 óra hosszat és a hűtés során fel volt hígítva diklórmetánnal és mosva telített vizes ammonium klorid oldattal. A szerves anyagok voltak szárítva (MgSO<sub>4</sub>), szűrve és oldószer el volt távolítva vákuumban, hogy barna olajat nyerjünk amely tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika, eluálás 30-100 % diklórmetán benzinben), hogy kinyerjünk 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3-fluor-4-(trifluormethyl)fenil]etenil]piridazint (1,1 g, 2,29 mmol, 67 % hozam).  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 - 7,68 (m, 3 H), 7,31 - 7,53 (m, 12 H), 6,97 (s, 1 H), 5,71 (s, 2 H) és 5,28 (s, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 481.

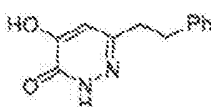
## 2. Példák

Séma A.



### Példa 1: 4-Hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

20



3,4-bis(Benziloxi)-6-(feniletinil)piridazin (Köztitermék 2; 320 mg, 0,815 mmol) volt feloldva etanolban és palládium szénen (87 mgs, 0,815 mmol) volt hozzáadva, mielőtt a keverék tisztítva volt és ki volt téve hidrogén gáznak. A reakció akkor szűrve volt és el

25

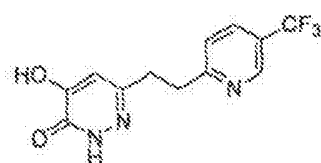
- volt gőzölögtetve és a maradék tisztítva volt szilikán, felhasználva 0-10 % metanolt diklórmétánban, hogy kinyerjünk egy piros szilárd anyag. Ez triturálva volt etanollal, hogy a nyers címbeli vegyület fehér szilárd anyagként nyerjük és az eredeti folyadékok el voltak el voltak gőzölögtetve és feloldva minimális mennyiségű dimetil szulfoxidban és
- 5 tisztítva by  $C_{18}$  fordított fázisú szilika kromatográfia révén, hogy nyerjünk 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-ont (31 mg, 0,14 mmol, 17,6 % hozam).
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,80 (s, br, 1 H), 10,7 (s, br, 1 H), 7,15 - 7,30 (m, 6 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H) és 2,76 - 2,83 (s, 2 H).
- MS  $\text{ES}^+$ : 217.

10 **Példa 2:** 6-[2-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on



- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletill)piridazin-3(2H)-on
- 15 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)etill]piridazin (Köztitermék 3).
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,22-7,28 (m, 2 H), 7,05-7,13 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 2,85 - 2,94 (m, 2 H) és 2,73-2,79 (m, 2H)
- MS  $\text{ES}^+$ : 236.

20 **Példa 3:** 4-Hidroxi-6-[2-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etil]piridazin-3(2H)-on



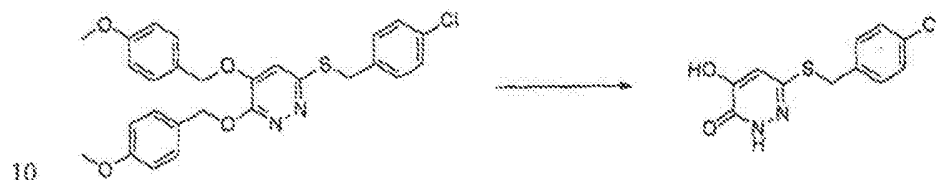
- 3,4-bis(benziloxi)-6-[[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etil]piridazin (Köztitermék 6; 460
- 25 mg, 0,997 mmol) volt feloldva etanolban és palládium szénen volt hozzáadva, mielőtt a

keverék tisztítva volt és ki volt téve hidrogén gáznak. A reakció befejezésekor az oldószer el volt távolítva vákuumban, hogy kinyerjünk egy maradékot amely tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával, felhasználva 5-90 % acetonitrilt savas vízben (0,05 % trifluorecetsav), hogy újrakristályosítás után egy etanol-heptán keverékből, 4-hidroxi-6-  
 5 (2-(5-(trifluormetil)piridin-2-il)etil)piridazin-3(2H)-ont nyerjünk (136 mg, 0,48 mmol, 48 % hozam).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (br s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,13 - 3,19 (m, 2 H) és 2,90-2,98 (m, 2 H)

MS ES<sup>+</sup>: 286.

séma B



**Példa 4: 6-[(4-Klórbenzil)sulfanilil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



15 6-[(4-klórbenzil)sulfanilil]-3,4-bis[(4-metoxibenzil)oxi]piridazin (Köztitermék 8; 527 mg, 1,04 mmol) oldathoz metanolban (5177 µl) volt hozzáadva hidrogén klorid dioxánbani oldata (4,0 M, 5177 µl, 20,71 mmol) és a reakció volt meg volt engedve, hogy keveredjen szobahőmérsékleten 72 óra hosszat. Az eredményül kapott keverék vákuumban koncentrálna volt, hogy nyerjünk egy sárga szilárd anyagot, amely vissza volt  
 20 kristályosítva etanolból, hogy nyerjünk 6-[(4-klórbenzil)sulfanilil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ont fehér kristályokként (153 mg, 56,9 mmol, 55 %).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,99 (s, br, 1 H), 10,6 (s, br, 1 H), 7,35 - 7,46 (m, 4 H), 6,53 (s, 1 H) és 4,24 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 269.

25 **Példa 5: 4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on**



- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on
- 3 **(Példa 1)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil]piridazin (**Köztitermék 9**) kivéve, hogy a reakció metanol és tetrahidrofuran keverékében (1:1) volt megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék tisztítva volt preparatív HPLC-vel savas állapotok közötti, hogy nyerjünk 4-hidroxi-6-{2-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ont sárgásfehér szilárd anyagként (26 %
- 10 hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,68 (br s, 1 H), 10,80 (s, br, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 2 H) és 2,80 - 2,88 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$  : 286.

- 15 **Példa 6:** 6-[2-(3-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on

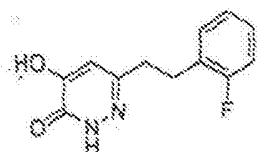


- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on
- 20 **(Példa 1)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-fluorfenil)etil]piridazin (**Köztitermék 10**) kivéve, hogy a reakció metanolban van megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék vissza volt kristályosítva etanol és heptán keverékéből, hogy nyerjünk 6-[2-(3-fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ont sárgásfehér kristályokként (hozam = 63 %).

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,67 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,25 - 7,38 (s, 1 H), 6,95 - 7,15 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,88 - 2,95 (m, 2 H) és 2,73 - 2,81 (m, 2 H).

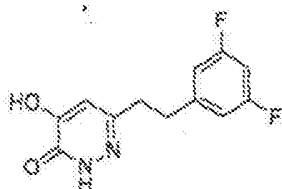
MS  $\text{ES}^+$ : 235.

**Példa 7: 6-[2-(2-Fluorfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**



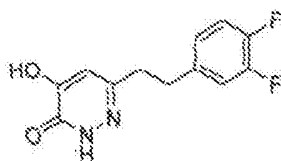
- 9 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(2-fluorfenil)etinill]piridazin (Köztitermék 11).
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (br s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,21-7,35 (m, 2 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 2,85 - 2,95 (m, 2 H) és 2,72-2,79 (m, 2H)
- 10 MS ES $^+$ : 235.

**Példa 8: 6-[2-(3,5-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**



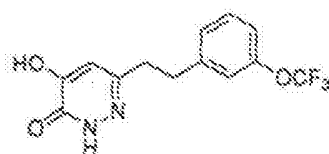
- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on
- 15 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3,5-difluorfenil)etinill]piridazin (Köztitermék 12). A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis oszlop kromatográfiával (10 g C18) cartridge eluálás 0-100 % metanollal és vízzel savas módosítóval, hogy nyerjünk egy halvány narancsszínű olajos szilárd anyag. Ez vissza volt kristályosítva a etanol és heptán keverékéből, hogy őszibarack színű szilárd anyagot adjon (hozam = 29
- 20 %).
- $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,69 (br s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 6,95 - 7,05 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 2,88 - 2,95 (m, 2 H) és 2,74 - 2,81 (m, 2 H).
- MS ES $^+$ : 253.

**Példa 9: 6-[2-(3,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**



- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on  
5 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(3,4-difluorfenil)etil]piridazin  
(Köztitermék 13). A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával, eluálás  
5-100 % acetonitrillel vízben 0,05 % hangyasav módosítóval a vízben.  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,6 (s, br, 1 H), 10,8 (s, br, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H),  
7,02 - 7,09 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 2,84 - 2,92 (m, 2 H) és 2,72 - 2,81 (m, 2 H).  
10 MS ES $^+$ : 253.

**Példa 10: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on**



- 15 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on  
(Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil}piridazin  
(Köztitermék 14). A maradék tisztítva volt fordított fázis oszlop kromatográfiával (30 g  
C18) cartridge eluálás 0-100 % metanollal vízben savas módosítóval és a megfelelő  
frakciók kombinálva vannak és koncentrálnak. A nyers termék vissza volt kristályosítva  
20 etil acetát /heptánból, hogy fehér szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 23 %).  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,67 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1  
H), 7,15 - 7,30 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 2,92 - 2,98 (m, 2 H) és 2,74 - 2,84 (m, 2 H).  
MS ES $^+$ : 301.

**Példa 11: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on**



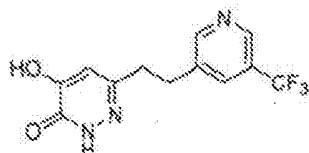
Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on  
5 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{2-[3-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin  
(Köztitermék 15) kivéve, hogy a reakció metanol és tetrahidrofuran (2:1) keverékében  
volt megvalósítva. A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával, eluálás 5-  
80 % acetonitril /vízzel 0,05 % hangyasav módosítóval a vízben. A nyers termék vissza  
volt kristályosítva etanol /heptánból, hogy egy fehér szilárd anyagot nyerjünk (hozam =  
10 27 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, br, 1 H), 10,7 (s, br, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,49 -  
7,53 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95 - 3,01 (m, 2 H) és 2,77 - 2,81 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 285.

**Példa 12: 4-Hidroxi-6-[2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil]piridazin-3(2H)-on**

15

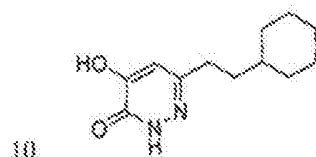


3,4-bis(benziloxi)-6-[2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil]piridazin (Köztitermék 16, 1,5  
g) metanolban (10 ml) volt hozzáadva 10 % palládium szénen (0,04 g) lassan nitrogén  
20 alatt és a reakció keverék keverve volt 30 percig szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra  
alatt. Az eredményül kapott keverék volt szűrve "Celite" (védjegy) kovaföld ágyon  
nitrogén atmoszféra alatt és mosva metanollal, mielőtt a szűrlet koncentrálna volt  
vákuum alatt, hogy nyerjünk nyers 3,4-bis (benziloxi)-6-(2-(5-(trifluormetil) piridin-  
3-il) etil)piridazint (0,4 g, 0,86 mmol). Ez fel volt véve metanolban (10 ml)  
25 szobahőmérsékleten és 10 % palládium szénen (0,04 g) volt hozzáadva lassan nitrogén  
atmoszféra alatt. A keverék akkor keverve volt hidrogén alatt(200 psi)  
szobahőmérsékleten éjszakán át, mielőtt át volt szűrve "Celite" kovaföld ágyon nitrogén

alatt és mosva metanollal. A szerves réteg vákuumban koncentrálnak volt, hogy nyerjünk nyers terméket (0,2 g), amely tisztítva volt az preparatív HPLC-vel, hogy nyerjünk homogén 4-hidroxi-6-{2-[5-(trifluorometil)piridín-3-il]etil}piridazin-3(2H)-ont (0,03 g, 81,6% hozam).

- 5  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,72 (s, br, 1 H), 10,81 (s, br, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00 - 3,34 (m, 2 H) és 2,81 - 2,85 (m, 2 H).  
MS ES $^+$  : 286.

**Példa 13: 6-(2-Ciklohexiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklohexiletinil)piridazin (Közttermék 17) kivéve, hogy a reakció metanol és tetrahidrofuran (1:1) keverékében volt megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék tisztítva volt preparatív HPLC-vel savas állapotok mellett. A nyert szilárd anyag vissza volt kristályosítva a következőből: metil terc-butiléterből és etil acetátból, hogy nyerjünk 6-(2-ciklohexiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ont világossárga szilárd anyagként (11 % hozam).

- 15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (br s, 1 H), 10,68 (br s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 1,56 - 1,76 (m, 5 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,05 - 1,27 (m, 4 H), 0,80 - 0,97 (m, 2 H)  
MS ES $^+$  : 223.

**Példa 14: 6-(2-Ciklopropiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on

(**Példa 1**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklopropiletinil)piridazin (**Köztitermék 18**) kivéve, hogy a reakció etanolban volt megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék tisztítva volt preparatív HPLC-vel savas állapotok mellett, hogy nyerjünk 6-(2-ciklopropiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ont világossárga szilárd anyagként (14 %

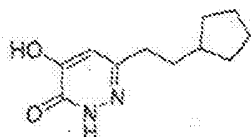
5 hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH}-d_6$ )  $\delta$  6,55 (s, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 1,45 - 1,54 (m, 2 H), 0,67 - 0,75 (m, 1 H), 0,38 - 0,42 (m, 2 H) és - 0,04 - 0,06 (m, 2 H)

MS  $\text{ES}^+$ : 181.

**Példa 15:** 6-(2-Ciklopentiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on

10



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on (**Példa 1**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklopentiletinil)piridazin (**Köztitermék**

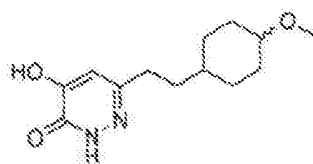
15 **19**) kivéve, hogy a reakció metanol és tetrahidrofuran (1:1) keverékében volt megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék tisztítva volt preparatív HPLC-vel savas állapotok mellett, hogy nyerjünk 6-(2-ciklopentiletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-ont újrakristályosítás után etanolból és heptánból egy fehér szilárd anyagként (51 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,63 (br s, 1 H), 10,67 (br s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 1,67 - 1,79 (m, 3 H), 1,41 - 1,63 (m, 6 H), 1,00-1,15 (m, 2 H).

20

MS  $\text{ES}^+$ : 209.

**Példa 16:** 4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciklohexil)etil]piridazin-3(2H)-on



25

Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on

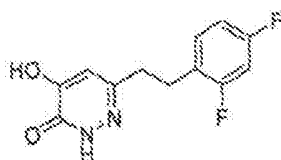
(Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-metoxiciklohex-1-en-1-il)etinil]piridazin (Köztitermék 20) kivéve, hogy a reakció metanolban volt megvalósítva. Az eredményül kapott nyers termék tisztítva volt preparatív HPLC-vel savas állapotok mellett, hogy nyerjünk 4-hidroxi-6-[2-(4-metoxiciklohexil)etil]piridazin-

5 3(2H)-ont (izomerek keveréke) fehér szilárd anyagként (26 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (s, 1 H), 10,66 (br s, 1 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 3,21 és 3,18 (2 singlet, teljes 3 H), 2,97 - 3,08 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 0,84 - 1,51 (m, 8 H)

MS ES $^+$ : 253.

10 **Példa 17:** 6-[2-(2,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on

15 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(2,4-difluorfenil)etinil]piridazin (Köztitermék 21) kivéve, hogy a reakció etanol és tetrahydrofuran keverékében (1:1) volt megvalósítva. A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával (25 g C18) cartridge eluálás 5-100 % acetonitril /vízzel savas módosítóval és a megfelelő frakciók kombinálva vannak, hogy sárga szilárd anyagot nyerjünk. Ez vissza volt kristályosítva

20 etanolból, hogy fehér szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 26 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,24 - 7,40 (m, 1 H), 7,09 - 7,26 (m, 1 H), 6,93 - 7,07 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 2,63 - 2,80 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 253.

25 **Példa 18:** 6-[2-[3-(Difluormetil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on



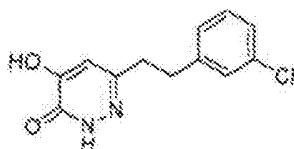
- Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on
- 5 (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-(difluormetil)fenil)etnil]piridazin (Köztitermék 22) kivéve, hogy a reakció etanol és tetrahidrofuran keverékében (1:1) volt megvalósítva. A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával (25 g C18) cartridge eluálás 5-100 % acetonitril /vízzel savas módosítóval és a megfelelő frakciók kombinálva voltak, hogy halvány narancsszínű szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 32%).
- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,33 - 7,47 (m, 5 H), 6,79 - 7,18 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H).  
MS ES $^+$ : 267.

**Példa 19: 6-Benzil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



- 15 6-benzil-3,4-bis(benziloxi)piridazin (Köztitermék 23: 0,16 g, 0,418 mmol) gáztalanított oldatához metanolban (4,18 ml) 10 % palládium szénen (0,045 g, 0,042 mmol) volt hozzáadva. A keverék volt gáztalanítva, evakuálva és meg volt töltve hidrogénnel a
- 20 ballonból. 1 óra után a reakció keverék volt gáztalanítva és szűrve "Celite" kovaföld párnán át, mosva metanollal és koncentrálna, hogy sárga olajat nyerjünk. A nyers olaj tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával (25 g C18) cartridge eluálás 5-100 % acetonitril /vízzel savas módosítóval és a megfelelő frakciók kombinálva van, hogy világossárga szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 77 %).
- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (br s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 5 H), 6,46 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H).  
MS ES $^+$ : 203.

**Példa 20:** 6-[2-(3-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on

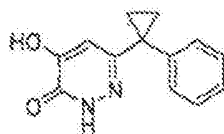


- 5 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-klórmetil)fenil]etinil]piridazin (Köztitermék 24) kivéve, hogy a reakció etil acetátban volt megvalósítva. A nyers anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával (50 g C18) cartridge eluálás 5-100 % acetonitril / vízzel savas módosítóval és a megfelelő frakciók kombinálva voltak, hogy
- 10 egy narancsszínű szilárd anyagot nyerjünk. Ez vissza volt kristályosítva etil acetátból, hogy fehér szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 32 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 7,10 - 7,40 (m, 4 H), 6,60 (s, 1 H), 2,82 - 3,05 (m, 2 H), 2,71 - 2,82 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 251.

- 15 **Példa 21:** 4-Hidroxi-6-(1-fenilciklopropil)piridazin-3(2H)-on

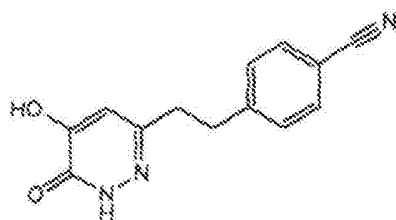


- 20 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-fenetil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenilciklopropil)piridazin (Köztitermék 26) kivéve, hogy a reakció etil acetátban volt megvalósítva. A nyers anyag vissza volt kristályosítva etil acetátból, hogy rózsaszín szilárd anyagot nyerjünk (hozam = 27 %).

- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 7,13 - 7,39 (m, 5 H), 6,32 (s, 1 H), 1,27 - 1,39 (m, 2 H), 1,10 - 1,24 (m, 2 H).

MS ES $^+$ : 229.

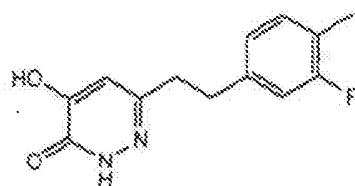
**Példa 22:** 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitril



- 5 Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on számára (**Példa 1**) a következőből: 4-{2-[5,6-bis(benziloxi)piridazin-3-il]etil}benzonitril (**Köztitermék 27**) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt volt felhasználva, a következő: tetrahidrofuran és metanol (1:1) és a végső vegyület vissza volt kristályosítva a következőből: tetrahidrofuran.
- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,59 (br s, 1 H), 10,66 (br s, 1 H), 7,56 - 7,78 (m, 2 H), 7,27 - 7,44 (m, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H) és 2,56 - 2,82 (m, 2 H).  
MS ES $^+$ : 242.

**Példa 23:** 6-[2-(3-Fluor-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on

15



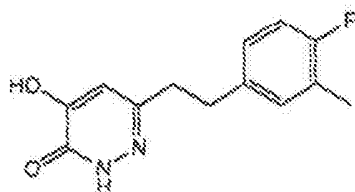
- Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on számára (**Példa 1**), a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(3-fluor-4-metilfenil)etil]piridazin (**Köztitermék 28**) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely fel volt használva a hidrogénező számára, etil acetát és metanol (1:1) és a végső termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát.
- 20  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H),

6,85 - 7,07 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 2,80 - 2,93 (m, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 2 H) és 2,18 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 249.

**Példa 24:** 6-[2-(4-Fluor-3-metilfenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dimetoxipiridazin-3(2H)-on

5



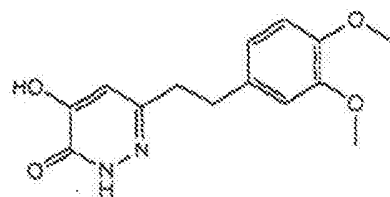
Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on számára (Példa 1), a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(4-fluor-3-

10 metilfenil)etil]piridazin (Köztitermék 29) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt használva, etil acetátból és metanolból állt, (1:1) és a végső anyag vissza volt kristályosítva etil acetátból.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,70 (br s, 1 H), 6,90 - 7,20 (m, 3 H), 6,58 (s, 1 H), 2,61 - 2,91 (m, 4 H) és 2,20 (s, 3 H).

15 MS ES<sup>+</sup>: 249.

**Példa 25:** 6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxi-3,4-dimetoxipiridazin-3(2H)-on

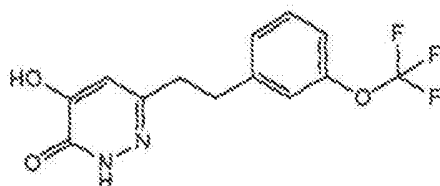


20 Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]piridazin (Köztitermék 30) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely használva volt a hidrogénező számára, etanol és tetrahidrofuran (1:1) volt, és a végső anyag, vissza volt kristályosítva etil acetát és heptán keverékéből.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,66 (br s, 1 H), 10,69 (br s, 1 H), 6,76 - 6,94 (m, 2 H), 6,63 - 6,77 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,59 - 3,82 (m, 6 H) és 2,60 - 2,91 (m, 4 H).  
MS ES $^+$ : 277.

**Példa 26: 4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on**

5



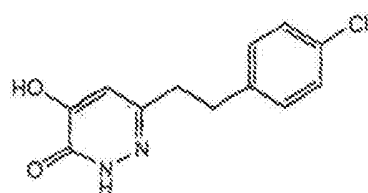
Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-

- 10 ((3(trifluormetoxi)fenil)etil)piridazin (Köztitermék 39), kivéve, hogy az oldószer, amely a hidrogénező számára volt hasznáva, etanol és a végső vegyület vissza volt kristályosítva acetát és heptán keverékéből.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,13 - 7,30 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H) és 2,73 - 2,82 (m, 2 H).

- 15 MS ES $^+$ : 301.

**Példa 27: 6-[2-(4-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

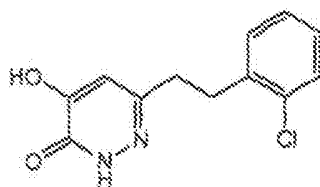
- 20 (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((4-klórfenil)etil)piridazin (Köztitermék 34) kivéve, hogy az oldószer, amely a hidrogénező számára volt használva, tetrahidrofuran és a végső vegyület vissza volt kristályosítva etil acetát és heptán keverékéből.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,66 (s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 7,14 - 7,44 (m, 4 H),

6,58 (s, 1 H), 2,83 - 2,92 (m, 2 H) és 2,69 - 2,79 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 251, 253.

**Példa 28: 6-[2-(2-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**

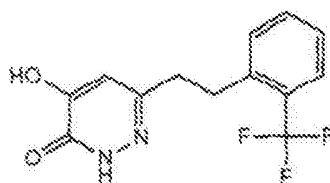


Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((2-klórfenil)etinil)piridazin (Köztitermék 35) kivéve, hogy az oldószer, amely a hidrogénező számára volt használva, etil acetát és a végső anyag vissza volt kristályosítva etil acetát és heptán keverékéből.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,73 (br s, 1 H), 7,14 - 7,46 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,91 - 3,05 (m, 2 H) és 2,70 - 2,81 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 251,253.

**Példa 29: 4-Hidroxi-6-[2-[2-(trifluormetil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on**



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((2-

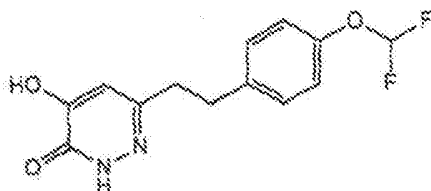
trifluormetilfenil)etinil)piridazin (Köztitermék 40) kivéve, hogy a végső termék vissza volt kristályosítva etil acetát és heptán keverékéből.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (br s, 1 H), 10,79 (br s, 1 H), 7,35 - 7,74 (m, 4

H), 6,56 (s, 1 H), 2,97 - 3,11 (m, 2 H) és 2,71 - 2,82 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 285.

**Példa 30: 6-(4-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**

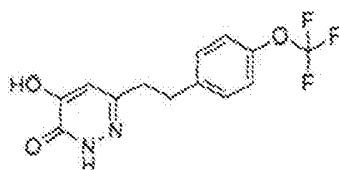


Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((4-(difluormetoxi)fenil)etinil)piridazin (Köztitermék 36) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt használva, tetrahydrofuranból és metanolból állt, és a végső anyag vissza volt kristályosítva a következőből: 2-propanolból és heptánok.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 5 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,31 - 6,74 (m, 1 H), 2,91 - 3,00 (m, 2 H) és 2,81 - 2,91 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup> 283.

**Példa 31: 6-(4-(Trifluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((4-(trifluormetoxi)fenil)etinil)piridazin (Köztitermék 37) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt használva, tetrahydrofuranból és metanolból állt, és a végső vegyület vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptán.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,70 (s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H), 7,21 - 7,41 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H) és 2,67 - 2,99 (m, 4 H).  
MS ES $^+$  301.

**Példa 32: 6-(3-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxi-2H-piridazin-3(2H)-on**

5



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

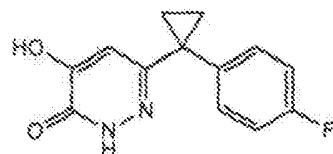
(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-

10 (difluormetoxi)fenil)etil)piridazin (Köztitermék 38) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt használva, tetrahydrofuranból és metanolból állt, és a végső vegyület vissza volt kristályosítva a következőből: etanol és heptán keverékéből.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,65 (br s, 1 H), 6,92 - 7,43 (m, 6 H), 6,58 (s, 1 H), 2,83 - 2,97 (m, 2 H) és 2,70 - 2,84 (m, 2 H).

15 MS ES $^+$  283.

**Példa 33: 6-[1-(4-Fluorfenil)ciklopropil]-4-hidroxi-2H-piridazin-3(2H)-on**



20

Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[1-(4-

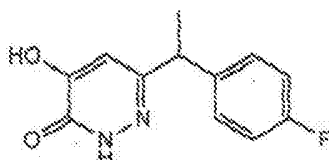
fluorfenil)ciklopropil]piridazin (Köztitermék 42), kivéve, hogy az oldószer, amely a hidrogénező számára volt használva, etil acetát és a termék vissza volt kristályosítva a

25 következőből: etil acetát és MTBE keveréke.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,26 - 7,42 (m, 2 H), 7,01 - 7,26 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 1,28 - 1,39 (m, 2 H) és 1,09 - 1,22 (m, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 247.

**Példa 34: 6-[1-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**

5



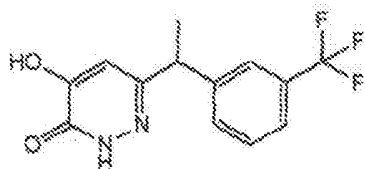
Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazin

10 (Köztitermék 41) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező számára volt használva, etil acetátból és tetrahidrofuranból állt és a termék vissza volt kristályosítva heptánból és MTBE-ből.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,00 - 7,19 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,85 - 4,13 (m, 1 H) és 1,38 - 1,55 (m, 3 H).

15 MS ES<sup>+</sup>: 235.

**Példa 35: 4-Hidroxi-6-[1-[3-(trifluorometil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on**



20

Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(3-metilbut-1-ynil)piridazin

(Köztitermék 43) kivéve, hogy az oldószer keverék, amely a hidrogénező volt volt

használva, etil acetátból és tetrahidrofuranból állt, és a termék vissza volt kristályosítva a

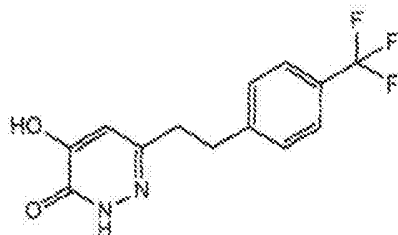
25 következőből: heptán és MTBE.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,79 (s, 1H), 10,80 (br. s., 1H), 7,47 - 7,66 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,02 - 4,25 (m, 1H), 1,41 - 1,60 (m, 3H)

MS ES $^+$ : 285

**Példa 36: 4-Hidroxi-6-(2-[4-(trifluormetil)fenil]etil)piridazin-3(2H)-on**

5



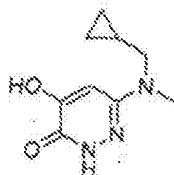
Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára a következőből: (E)-3,4-bis(benziloxi)-6-(4-

- 10 (trifluormetil)stíril)piridazin (Köztitermék 44) kivéve, hogy a termék vissza volt kristályosítva a következőből: heptán és etil acetát keveréke.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,73 (br s, 1 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,40 - 7,49 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 2,92 - 3,03 (m, 2 H) és 2,72 - 2,85 (m, 2 H)

MS ES $^+$ : 285.

- 15 **Példa 37: 6-((Ciklopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



- 20 5,6-bis(benziloxi)-N-(ciklopropilmetil)-N-metilpiridazin-3-amin (Köztitermék 46; 2,44 mmol) és palládium szénen (10% tömeg töltés, száraz alap; 0,259 g, 0,244 mmol) szuszpenziója etil acetátban (10 ml) el volt keverve hidrogén atmoszféra alatt 2 óra hosszat. A reakció keverék volt szűrve kovaföld cartridgeon, amelyet kereskedelmileg a védjegy 'Celite' alatt forgalmaznak, eluálás etil acetáttal, tetrahidrofurannal és metanollal.

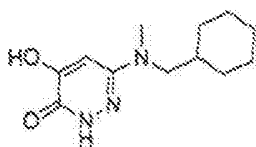
A szűrlet vákuumban koncentrálnak volt, hogy nyerjünk barna szilárd anyagot, amely triturálva volt a következőből: etil acetát, hogy a címbeli vegyületet halvány barna szilárd anyagnaként nyerjük(27,9 mg, 38 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,81 - 11,98 (m, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 3,12 (d, 2 H),

5 2,84 (s, 3 H), 0,84 - 1,01 (m, 1 H), 0,36 - 0,51 (m, 2 H) és 0,09 - 0,26 (m, 2H).

MS ES $^+$  196.

**Példa 38: 6-((Ciklohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



10

Az eljárás szerint a 6-((ciklopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on

(**Példa 37**) számára, volt előállítva, felhasználva 5,6-bis(benziloxi)-N-(ciklohexilmetil)-N-metilpiridazin-3-amint (**Köztitermék 47**), de tisztítva fordított fázis C18

kromatográfiával, eluálás 5-100 % acetonitril /víz 0,1 % ammonia módosítóval in víz és

15 acetonitril mindegyikében, hogy a címbeli vegyületet nyerjük halvány világossárga szilárd anyagnaként (45 mg, 26 %).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,88 (br s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 2,98 - 3,13 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 1,52 - 1,74 (m, 6 H), 1,04 - 1,26 (m, 3 H) és 0,82 - 0,99 (m, 2 H).

MS ES $^+$  238.

20 **Példa 39: 6-(3-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

25 (**Példa 1**) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-klórfenil)metil]piridazin

(**Köztitermék 48**) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etil acetát és

a termék vissza volt kristályosítva etil acetátból.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,75 (s, 1 H), 10,83 (br s, 1 H), 7,15 - 7,40 (m, 4 H), 6,52 (s, 1 H) és 3,81 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 237 és 239.

5 **Példa 40: 6-(4-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

- 10 **(Példa 1)** számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-klórfenil)metil]piridazin **(Köztitermék 49)** kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etil acetát és tetrahidrofuran és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,74 (s, 1 H), 10,81 (br s, 1 H), 7,32 - 7,45 (m, 2 H), 7,16 - 7,32 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) és 3,79 (s, 2 H).

- 15 MS  $\text{ES}^+$ : 237 és 239.

**Példa 41: 6-(Ciklohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



20

Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

**(Példa 1)** számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklohexilmetil)piridazin

**(Köztitermék 50)** kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etil acetát és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptánok keveréke.

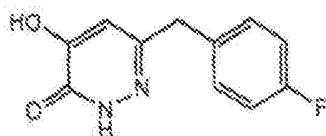
- 25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,64 (s, 1 H), 10,64 (br s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 2,21 -

2,39 (m, 2 H), 1,44 - 1,72 (m, 6 H), 1,03 - 1,25 (m, 3 H) és 0,75 - 1,05 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 209.

**Példa 42: 6-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**

5



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 51) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etil acetát és

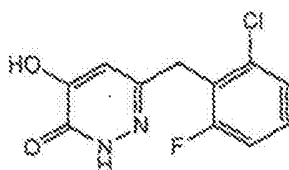
10 a termék vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptánok keveréke.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,73 (s, 1 H), 10,79 (br s, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 6,96 - 7,18 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H) és 3,79 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

**Példa 43: 6-(2-Klór-6-fluorbenzil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridin-2(1H)-on**

15



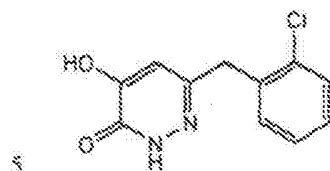
20 Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(2-klór-6-fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 52) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer tetrahydrofuran és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptánok keveréke.

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1 H), 10,90 (br s, 1 H), 7,31 - 7,48 (m, 2),

7,05 - 7,32 (m, 1 H), 6,55 (s, 1) és 4,00 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 255, 257.

**Példa 44: 6-(2-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

(**Példa 1**) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(2-klórfenil)metil]piridazin

(**Közttermék 53**) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer

- 10 tetrahidrofuran és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptánok keverék.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,72 (s, 1 H), 10,80 (br s, 1 H), 7,40 - 7,57 (m, 1 H),

7,20 - 7,42 (m, 3 H), 6,48 (s, 1 H) és 3,95 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 237, 239.

- 15 **Példa 45: 6-(3-Fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



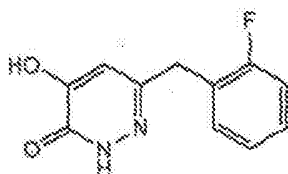
- 20 Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (**Példa 1**) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-fluorfenil)metil]piridazin (**Közttermék 54**) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etanol és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: MTBE és heptánok keveréke.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (s, 1 H), 10,82 (br s, 1 H), 7,25 - 7,44 (m, 1 H),

6,99 - 7,14 (m, 3 H), 6,41 - 6,58 (m, 1 H) és 3,68 - 3,89 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

**Példa 46: 6-(2-Fluorbenzil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on**



5

[0366] Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(2-fluorfenil)metil]piridazin (Köztitermék 55) kivéve, hogy a termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil

10 acetát és heptánok keveréke.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,71 (br s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) és 3,85 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

**Példa 47: 6-(4-Metilbenzil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-3(2H)-on**

15



20 Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(4-metilfenil)metil]piridazin (Köztitermék 56) kivéve, hogy az oldószer keverék használható for az hidrogénező

számára felhasznált oldószer keverék tetrahidrofuranból és etil acetátból állt és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptánok keveréke.

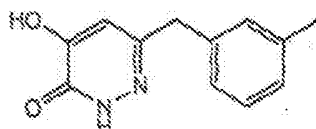
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,70 (br s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H), 7,12 (s, 4 H), 6,42

(s, 1 H), 3,64 - 3,82 (s, 2 H) és 2,26 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 217.

**Példa 48: 6-(3-Metilbenzil)-4-hidroxi-3,4-dihidropiridazin-2(1H)-on**

5



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on

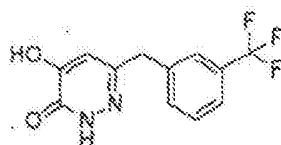
(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-metilfenil)metil]piridazin

- 10 (Köztitermék 57) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer következőből állt: tetrahidrofuran és etil acetát és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptán keverékéből.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,71 (br s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 6,96 - 7,10 (m, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 3,74 (s, 2 H) és 2,17 - 2,35 (m, 3 H).

- 15 MS ES<sup>+</sup>: 217.

**Példa 49: 4-Hidroxi-6-(3-(trifluormetil)benzil)piridazin-3(2H)-on**



20

Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on

(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(3-(trifluormetil)benzil)piridazin

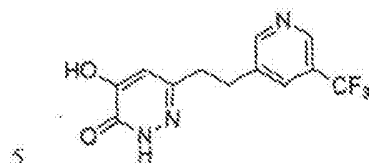
(Köztitermék 58) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer etil acetát és a termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptánok keveréke.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 10,68 (br s, 1 H), 7,40 - 7,70 (m, 4 H), 6,56 (s, 1 H)

és 3,99 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup> 271.

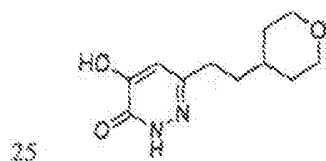
**Példa 50: 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on**



3,4-bis(Benziloxi)-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin (Köztitermék 31; 1,5 g, 3,25 mmol) volt feloldva metanolban (10 mL) és 10 % palládium szénen (0,04 g) volt hozzáadva mielőtt a keverék tisztítva volt és ki volt téve hidrogén gáznak. A reakció keverék keverve volt 30 percig szobahőmérsékleten hidrogén atmoszféra alatt. A reakciótömeg akkor át volt szűrve celite ágyon nitrogén atmoszféra alatt és mosva metanollal. A szűrlet vákuumban koncentrálna volt, mielőtt a nyers anyag újra fel volt oldva metanolban (10 mL) és 10 % palládium szénen (0,04 g) volt hozzáadva, mielőtt a keverék tisztítva volt és ki volt téve hidrogén gáz nyomásának (200 psi), keverve szobahőmérsékleten éjszakán át. Befejezéskor az eredményül kapott keverék át volt celite-n nitrogén alatt és mosva metanollal. A szűrlet koncentrálna volt vákuum alatt, hogy nyerjünk a nyers vegyületet (0,2 g), amely azután tisztítva volt a preparatív HPLC-vel, hogy kinyerjünk 4-hidroxi-6-(2-(5-(trifluormetil) piridin-3-il) etil) piridazin-3(2H)-ont (0,03 g, 82 % hozam).

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,72 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,75-8,80 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,30-3,04 (t, 2 H) és 2,81-2,85 (t, 2 H).  
LC-MS ES<sup>+</sup>: 286,

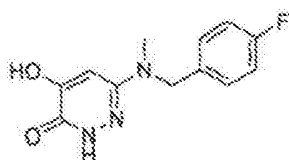
**Példa 51: 4-Hidroxi-6-{2-(oxan-4-il)etil}piridazin-3(2H)-on**



Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)etil]piridazin (Köztitermék 60) kivéve, hogy a hidrogén gáz nyomása 200 psi volt, szobahőmérsékleten éjszakán át és a hidrogénező számára felhasznált oldószer metanol és a termék tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika gél, eluálás 0 - 5 % metanollal diklórmétánban, hogy nyerjünk az címeli vegyületet (0,1 g, 16 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,802-3,84 (q, 2 H), 3,22-3,34 (q, 2 H), 1,57-1,60 (d, 2 H), 1,43-1,52 (m, 4 H) és 1,19-1,24 (m, 3 H).  
LC-MS ES $^+$ : 225.

10 **Példa 52:** 6-[[4-Fluorfenil]metil](metil)amino)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on

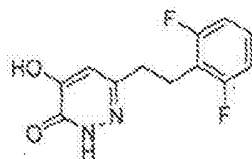


Ugyanazon a módon van előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

15 (Példa 1) számára, a következőből: 5,6-bis(benziloxi)-N-[(4-fluorfenil)metil]-N-metilpiridazin-3-amin (Köztitermék 61) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer metanol és a termék tisztítva volt triturálással n-pentánban (0,15 g, 52 % hozam)  
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,07 (s, 1 H), 10,6 (s, 1 H), 7,2-7,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2H), 4,49 (s, 2 H) és 2,84 (s, 3 H).

20 LC-MS ES $^+$ : 250.

**Példa 53:** 6-[2-(2,6-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on

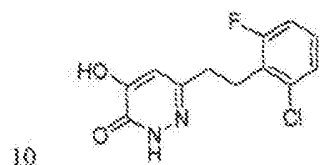


25 Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on

(Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(2,6-difluorfenil)etil]piridazin (Köztitermék 33) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószerkeverék metanol és a végső anyag tisztítva volt preparatív HPLC-vel (0,035 g, 24,8% hozam).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) és 2,69-2,73 (t, 2 H).  
LC-MS ES<sup>+</sup>: 253.

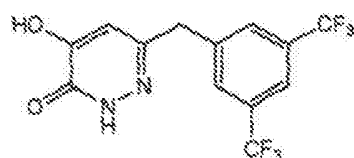
**Példa 54: 6-[2-(2-Klór-6-fluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on**



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[2-(2-klór-6-fluorfenil)etil]piridazin (Köztitermék 32) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált katalizátor platina oxid és az oldószer metanol és a végső anyag tisztítva volt preparatív HPLC-vel (0,035 g, 24,8% hozam).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) és 2,69-2,73 (t, 2 H).  
LC-MS ES<sup>+</sup>: 253.

20 **Példa 55: 6-[[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]metil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[[3,5-bis(trifluormetil)fenil]-

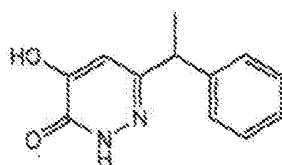
25

metil)piridazin (Köztitermék 58a) kivéve, hogy a hidrogénező számára felhasznált oldószer tetrahidrofuran és az végső vegyület vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptánok keveréke (27 % hozam).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (br s, 1 H), 10,95 (br s, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H) és 4,05 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 339.

**Példa 56: 6-(1-Feniletíl)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on**



10

Ugyanazzal az eljárással előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(1-fenileténil)piridazin (Köztitermék 25) kivéve, hogy a reakció befejezésekor az eredményül kapott keverék Celite-n volt átszűrve, etanollal mosva és akkor vákuumban koncentrálni, hogy nyerjünk egy narancsszínű szilárd anyagot. Ez tisztítva volt kezdetben eluálással fordított fázis C18 kromatográfia oszlopon (0-60% metanollal vízben savas módosítóval) és a megfelelő frakciók kombinálása és koncentrálni után a nyers termék vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptánok keveréke, hogy nyerjünk fehér szilárd anyagot és a végső vegyület vissza volt kristályosítva a következőből: etil acetát és heptánok (32 % hozam) keveréke.

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (br s, 1 H), 10,80 (br s, 1 H), 7,13 - 7,35 (m, 6 H), 3,99 (q, 1 H) és 1,47 (d, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 217.

**Példa 57: 6-(Ciklopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on**

25



Ugyanazon módon volt előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-(ciklopropilidenemetil)piridazin

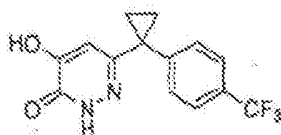
(Köztitermék 65) kivéve, hogy volt metanol használva reakció oldószerként. A nyers

- 5 vegyület tisztítva volt preparatív HPLC-vel, hogy kinyerjünk 6-(ciklopropilmetil)-4-hidroxi-3(2H)-piridazin-3(2H)-ont (46 % hozam)

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 2,09-2,34 (d, 2 H), 0,89-0,99 (m, 1 H), 0,43-0,49 (m, 2 H) és 0,16-0,17 (m, 2 H).

LC-MS ES $^+$ : 167.

- 10 **Példa 58:** 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]ciklopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-on

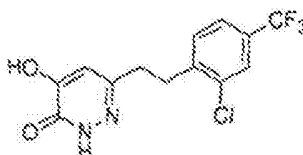


- 15 Ugyanazon módon volt előállítva, mint 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]-ciklopropil}-piridazin (Köztitermék 68) 20 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,76 (s, 1 H), 10,87 (br. s., 1 H) 7,67 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 1,38 - 1,42 (m, 2 H) és 1,23 - 1,28 (m, 2 H).

- 20 MS: ES $^+$ : 297.

**Példa 59:** 6-{2-[2-Klór-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on



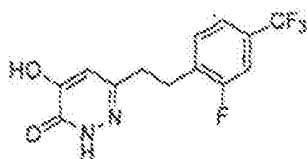
- 25 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{2-[2-klór-4-(trifluormetil)fenil]-

etilil}piridazin (Köztitermék 69) 11 % hozammal.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,68 (s, 1 H), 10,78 (br. s., 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,64 - 7,68 (m, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,05 - 3,11 (m, 2 H) és 2,80 (m, 2 H).

MS:  $\text{ES}^+$ : 319.

5 **Példa 60:** 6-{2-[2-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on

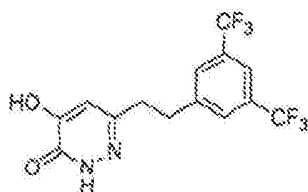


- 10 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{2-[2-fluor-4-(trifluormetil)fenil]-etil}piridazin (Köztitermék 70) kivéve, hogy THF volt használva oldószerként. A reakció át volt szűrve kovaföldön, átöblítve további tetrahydrofurannal és vákuumban koncentrálni. Az maradék tisztítva volt kromatográfia oszloppal (szilika
- 15 C18 cartridge; eluálás 0-65 % acetonitrillel vízben sav módosítóval). A megfelelő frakciók kombinálva voltak, és vákuumban koncentrálni, hogy eltávolítsuk az acetonitrilt, mielőtt a vizes rész ki volt vonva etil acetáttal (x2), szárítva ( $\text{MgSO}_4$ ) és vákuumban koncentrálni. Az eredményül kapott szilárd vissza volt kristályosítva a következőből: metil terc-butiléter és heptán keveréke, hogy nyerjünk 6-{2-[2-fluor-4-
- 20 (trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on világossárga szilárd anyagként (29 % hozam).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,76 (br. s., 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,48 - 7,57 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H) és 2,75 - 2,83 (m, 2 H)

MS:  $\text{ES}^+$ : 303.

25 **Példa 61:** 6-{2-[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3,5-

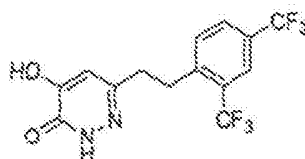
5 bis(trifluormetil)fenil]-etenil]piridazin (Köztitermék 71) 49 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1 H), 10,75 (br. s., 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,06 - 3,14 (m, 2 H) és 2,84 (m, 2 H)

MS: ES<sup>+</sup>: 353.

**Példa 62:** 6-[2-[2,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-on

10



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) számára, a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[2,4-

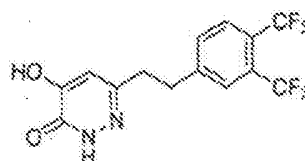
15 bis(trifluormetil)fenil]-etenil]piridazin (Köztitermék 72) 31 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,71 (s, 1 H), 10,80 (br. s., 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 2,77 - 2,86 (m, 2 H)

MS: ES<sup>+</sup>: 353.

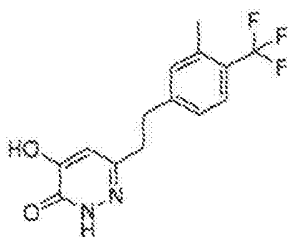
**Példa 63:** 6-[2-[3,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on

20



- 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3,4-bis(trifluormetil)fenil]-etenil]piridazin oldathoz  
(Köztitermék 73, 227 mg, 0,428 mmol) THF-ben (4279 µl) palládium szénen (45,5  
mg, 0,043 mmol) volt hozzáadva és a reakcióedény evakuálva és tisztítva volt  
5 nitrogénnel (x 3). A reakció keverve volt hidrogén atmoszféra alatt 4 óra hosszat és az  
eredményül kapott keverék át volt szűrve rövid kovaföld párnán és vákuumban  
koncentrálva. A maradék tisztítva volt kromatográfiával (C18 szilika cartridge voltak 0-  
50 % acetonitril vízben lúgos módosító). A megfelelő frakciók voltak kombinálva és  
koncentrálva, hogy eltávolítsuk a szerves anyagokat és a vizes frakciók savasítva voltak  
10 sósavval (2 N) és kivonva etil acetáttal (x 2), szárítva (MgSO<sub>4</sub>) és vákuumban  
koncentrálva, hogy kinyerjük 6-{2-[3,4-bis(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-  
dihidropiridazin-3-ont világossárga szilárd anyagként (39 mg, 26 %)  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1 H), 10,76 (br. s., 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1  
H), 7,76 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H) és 2,83 (m, 2 H).  
15 MS: ES<sup>+</sup>: 353.

**Példa 64: 4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluormetil)fenetil)piridazin-3(2H)-on**

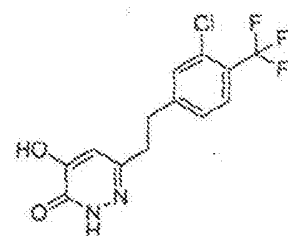


- 20 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on  
(Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(3-metil-4-(trifluormetil)fenil)-  
etenil]piridazin (Köztitermék 74), kivéve, hogy THF volt használva oldószerként. A  
reakció keverék át volt szűrve kovaföld cartridgeon, eluálás további THF-el és  
25 metanollal. A szűrlet volt koncentrálva csökkentett nyomás alatt és tisztítva fordított fázis  
oszlop kromatográfiával (eluálás 5-100 % vizes acetonitrillel sav módosítóval). A kívánt  
frakciók kombinálva voltak és fagyasztva szárítva, hogy halvány sárga szilárd anyagot  
kapjunk, amely vissza volt kristályosítva a következőből: metil terc-butiléter, hogy fehér

szilárd anyagot nyerünk. A szűrlet koncentrálna volt csökkentett nyomás alatt, és a szűrlet és kristályok tisztítva voltak külön preparatív HPLC-vel. A két adag kombinálva volt és a következőből visszakristályosítva : metil terc-butiléter és etil acetát keveréke, hogy nyerünk 4-hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluormetil)-fenetil)piridazin-3(2H)-ont fehér szilárd anyagként (31 mg, 4 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (d, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 2 H), 2,81 - 2,90 (m, 2 H) és 2,44 (s, 3 H). MS  $\text{ES}^+$ : 299  
M.p. = 174-175°C.

**Példa 65: 3,4-bis(Benziloxi)-6-((3-klór-4-(trifluormetil)fenil)etil)-piridazin**

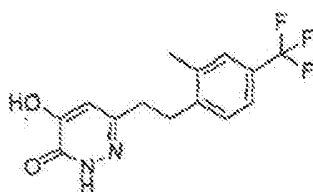


Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (Példa 1) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-{2-[3-klór-4-(trifluormetil)fenil]-

etil}piridazin (Köztitermék 75) kivéve, hogy THF volt használva oldószerként. A nyers termék tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával (eluálás 5-100 % acetonitrillel vízben sav módosítóval ), hogy halvány sárga szilárd anyagot nyerünk. A szilárd anyag vissza volt kristályosítva a következőből: metil terc-butiléter és etil acetát keveréke, hogy nyerünk 3,4-bis(benziloxi)-6-((3-klór-4-(trifluormetil)fenil)etil)-piridazint fehér szilárd anyagként (0,182 g, 17 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,67 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00 - 3,09 (m, 2 H) és 2,85 - 2,93 (m, 2 H). MS  $\text{ES}^+$ : 319,  
M.p. = 169-170°C.

**Példa 66: 4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-on**



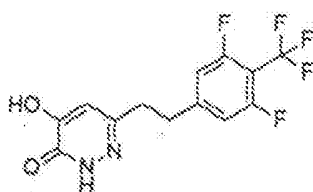
Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on  
 5 **(Példa 1)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]-  
 etenil]piridazin **(Köztitermék 76)** kivéve, hogy THF volt felhasználva oldószerként. A  
 nyers termék tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával, eluálás 5-100 % acetonitrillel  
 sav módosítóval) és akkor ki volt kristályosítva a következőből: metil terc-butiléter és etil  
 acetát keveréke, hogy nyerjünk 4-hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]etil}-2,3-  
 10 dihidropiridazin-3-ont fehér porként (0,23g, 36 %).

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ, 7,42 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 2,96 - 3,08  
 (m, 2 H), 2,77 - 2,90 (m, 2 H), és 2,38 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>; 299.

M. p. = 170-172 °C

15 **Példa 67:** 6-[2-[3,5-Difluor-4-(trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-  
 3-on



20 Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletíl)piridazin-3(2H)-on  
**(Példa 1)** a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3,5-difluor-4-  
 (trifluormetil)fenil]etenil]-piridazin **(Köztitermék 77)** kivéve, hogy THF volt  
 felhasználva használva oldószerként. A nyers termék tisztítva fordított fázis  
 kromatográfiával (szilika, eluálás 5-100 % acetonitrillel vízben sav módosítóval ), hogy  
 25 nyerjünk fehér szilárd anyagot, amely vissza volt kristályosítva a következőből: metil

terc-butiléter és etil acetát keveréke, hogy nyerjünk 6-{2-[3,5-difluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on fehér szilárd anyagot (0,079 g, 10 %).

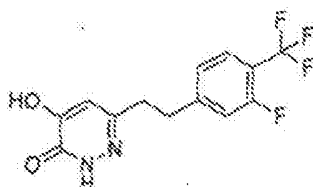
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 7,09 (d, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H) és 2,82 - 2,96 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 321.

M.p. = 211-212°C.

**Példa 68:** 6-{2-[3-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on

10



Előállítva a leírás szerint a következő számára: 4-hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on (**Példa 1**) a következőből: 3,4-bis(benziloxi)-6-[(E)-2-[3-fluor-4-

15 (trifluormetil)fenil]etenil]piridazin (**Köztitermék 79**) 60 % hozammal. A szilárd anyag tisztítva volt fordított fázis kromatográfiával, eluálás 5-100 % acetonitrillel vízben sav módosítóval, hogy kinyerjünk 6-{2-[3-fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-ont 60 % hozammal.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,76 (br. s., 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H),  
20 7,27 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,93 - 3,04 (m, 2 H) és 2,73 - 2,87 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 303.

### 3. A találmány szerinti vegyületek biológiai hatékonysága

#### *In Vitro* DAAO Enzim Assay

DAAO enzimet inhibáló vegyület funkcionális aktivitása D-szerin katalizálásának  
25 mellékterméke, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> által volt meghatározva, kvantitatívan mérhető felhasználva az 'Amplex' (védjegy) Red (Invitrogen) detektálást. 'Amplex' Red reagens egy szintelen szubsztrát, amely reagál hidrogén peroxiddal (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 1:1 sztöchiometriával hidrogén

peroxid jelenlétében, hogy készítsünk nagyon fluoreszcens reszorufint (gerjesztési/emisszió maximumok =570/585 nm). A változások a fluoreszcenciában monitorozva voltak egy fluoreszcencia lemez olvasóval Envision (Perkin Elmer) és növekmények a DAAO aktivitásban könnyen voltak észlelve D-szerin hozzáadásakor és ezen válasz elnyomásai voltak megfigyelve tesztvegyületek alkalmazásával.

Emberi DAAO enzimet a Takeda Pharmaceutical Company (Osaka) szállította és mindegyik adag tesztelve és használva voltak olyan koncentrációkon, amelyek összehasonlítható aktivitásszintet adnak. A D-szerin  $K_m$ -je mérve volt mindegyik enzim adag számára, hogy fenntartsuk a konzisztenciát. Ez a  $K_m$  volt használva az azt követő assayekben.

Az assay vegyületek napján sorozatban voltak hígítva DMSO-ban, mielőtt hígítottuk 1:20 assay pufferrel (20mM Tris Ph 7,4). Egy assay puffer 5 $\mu$ l része volt hozzáadva egy 384 átlátszó alapú bázis fekete falú lemez forrásaihoz (Corning), 5 $\mu$ l hígított vegyület volt akkor hozzáadva automatizált lemeztől lemezig transzferrel felhasználva Bravo folyadék kezelőt (Agilent technologies), amelyet 5 $\mu$ l emberi DAAO enzim követett és akkor 5 $\mu$ l D-szerin 50mM volt hozzáadva mindegyikhez, kivéve a negatív control forrásokhoz (végső koncentráció 10mM). Végül 5 $\mu$ l 'Amplex' Red reagens (Invitrogen) volt hozzáadva mindegyik forráshoz a gyártó protokollja szerint. A lemezt inkubáltuk 60 percig sötétben 25 °C-on és a fluoreszcencia mindegyik forrásban mérve volt Envision lemez olvasóban.

Az  $IC_{50}$  értékek a vegyületek számára a következőből voltak meghatározva: tíz pontos féllogaritmikus skálájú dózis-válasz tanulmányokból és reprezentálja a vegyület szükséges koncentrációját, hogy megakadályozza a DAAO aktivitás 50%-os inhibícióját 10mM D-szerin jelenlétében. Koncentráció válasz görbék voltak generálva felhasználva a kettős források átlagát mindegyik adatpont számára és analizáltuk, nem lineáris regressziót felhasználva és négy paraméteres görbeillesztést.

### Eredmények

| Példa No. | Közép $IC_{50}$ (nM) | Példa No. | Közép $IC_{50}$ (nM) |
|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
|-----------|----------------------|-----------|----------------------|

| Példa No. | Közép IC <sub>50</sub> (nM) | Példa No. | Közép IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|
| 1         | 10                          | 2         | 10                          |
| 3         | 21                          | 4         | 3,7                         |
| 5         | 30                          | 6         | 9,7                         |
| 7         | 13                          | 8         | 11                          |
| 9         | 10                          | 10        | 22                          |
| 11        | 16                          | 12        | 23                          |
| 13        | 31                          | 14        | 41                          |
| 15        | 16                          | 16        | 52                          |
| 17        | 13                          | 18        | 14                          |
| 19        | 12                          | 20        | 8,4                         |
| 21        | 21                          | 22        | 13                          |
| 23        | 14                          | 24        | 6                           |
| 25        | 45                          | 26        | 22                          |
| 27        | 13                          | 28        | 20                          |
| 29        | 45                          | 30        | 18                          |
| 31        | 20                          | 32        | 16                          |
| 33        | 23                          | 34        | 26                          |
| 35        | 41                          | 36        | 19                          |
| 37        | 220                         | 38        | 20                          |
| 39        | 13                          | 40        | 12                          |
| 41        | 99                          | 42        | 15                          |
| 43        | 26                          | 44        | 22                          |
| 45        | 18                          | 46        | 15                          |
| 47        | 26                          | 48        | 12                          |
| 49        | 23                          | 50        | 23                          |

| Példa No. | Közép IC <sub>50</sub> (nM) | Példa No. | Közép IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|
| 51        | 30                          | 52        | 130                         |
| 53        | 19                          | 54        | 14                          |
| 55        | 760                         | 56        | 32                          |
| 57        | 380                         | 58        | 61                          |
| 59        | 19                          | 60        | 15                          |
| 61        | 57                          | 62        | 29                          |
| 63        | 15                          | 64        | 13                          |
| 65        | 13                          | 66        | 12                          |
| 67        | 10                          | 68        | 19                          |

- Ezen eredmények indikálják, hogy a találmány szerinti vegyületek potens DAAO enzim aktivitás gátlók. A fentiekben vizsgált vegyületek szignifikánsan kisebb, mint 5 µM IC<sub>50</sub> értékeket mutatnak, a leghatásosabb vegyületek DAAO enzim IC<sub>50</sub> értékű aktivitást < 250 nM mutatnak. Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületeknek van várt hasznossága például a fentiekben tárgyalt állapotok megelőzésében vagy kezelésében, amelyekben DAAO enzim aktivitás játszik szerepet.
- 10 Ezen kívül az ezen találmány szerinti vegyületeknek változatos előnyös gyógyszerészeti és/vagy toxikológiai profiljai vannak, ha ezen paraméterekre végzünk különböző standard vizsgálatokat. Például a találmány szerinti vegyületek egy vagy több potenciális hasznos tulajdonsággal rendelkeznek in vivo felhasználásban, ha gyógyszerészeti és/vagy toxikológiai vizsgálatokkal vannak jellemezve, beleértve hERG kölcsönhatást (amely
- 15 potenciális kardiotoxicitás kimutatása, és méri a vegyületeknek emberi ether-a-go-go-val kapcsolatos génre vonatkozó hatását, felhasználva például a PatchXpress 7000A platformját); CypP<sub>450</sub> kölcsönhatásokat (amely lehet mérve összhangban az FDA irányelvek szerint gyógyszer kölcsönhatás tanulmányok számára (tanulmányterv, adatelemzés, adagolás analízise és implikációi és címkézés) (2006. Szept., ld.
- 20 www.fda.gov); fototoxicitás (például felhasználva egy protokolt összhangban az OECD irányelvekben körvonalazott assay részletekkel vegyszerek vizsgálatára: 432 in Vitro

- 3T3 Neutral Red Uptake fototoxicitás vizsgálat, 2004 április); farmakokinetikai paraméterek meghatározását (például adagolás in vivo követése löbbszörös úton, vegyületek plazma koncentrációival, amelyek vénás vérmintákból vannak meghatározva, felhasználva egy LC-MS/MS protokollt); és in vivo receptor foglaltságot (meghatározva például, felhasználva protokollokat, amelyek a következőn alapulnak: Medhurst et al., Journal of Pharmacology és Experimental Therapeutics, 2007, 321, 1032). Ezen standard vizsgálatok gyógyszer-molekulák jellemzésére jól ismertek a szakember számára.

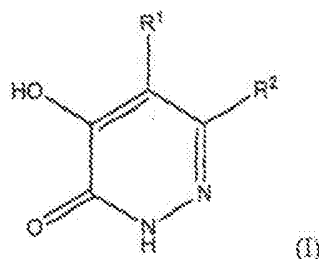
10

15

20

Szabadalmi igénypontok

1. Képlet (I) szerinti vegyület

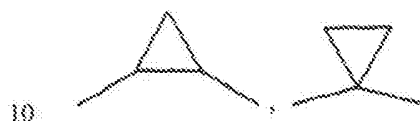


5 ,ahol

$R^1$  egy hidrogén vagy fluor atom vagy egy trifluormetil csoport;

$R$  egy csoport  $-X-Y-R^3$ ;

X és Y mindegyik függetlenül egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport  $-C(O)$ ,  $-S(O)_n$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ , feltéve, hogy X és Y mindkettő egyidejűleg nem lehet kötés és feltéve, hogy ha X és Y mindkettő más, mint egy kötés, akkor X és Y közül legalább egy  $-CR^4R^5$ ;

n 0, 1 vagy 2;

15 mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1$ - $C_6$  alkil vagy  $C_1$ - $C_6$  haloalkil csoport;

mindegyik  $R^5$  függetlenül egy hidrogén atom, egy  $C_1$ - $C_6$  alkil vagy  $C_1$ - $C_6$  haloalkil csoport vagy  $=CH-$ ;

20  $R^3$  egy 3-10 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, a gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel, amely ki van választva következők közül: halogén, hidroxil, ciano, oxo,  $C_1$ - $C_6$  alkil,  $C_2$ - $C_6$  alkenil,  $C_1$ - $C_6$  haloalkil,  $C_1$ - $C_6$  hidroxialkil,  $C_1$ - $C_6$  alkoxi,  $C_1$ - $C_6$  haloalkoxi,  $C_1$ - $C_6$

- alkiltio,  $C_1$ - $C_6$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_6$  alkilkarboniloxi,  $C_1$ - $C_6$  alkoxikarbonil, amino( $-NH_2$ ),  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$  alkilamino, di-  
( $C_1$ - $C_6$  alkil)amino,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkiloxi,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p-$   
( $CH_2$ ) $_q$ -O- $R^7$  és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű (opcionálisan  
5 szubsztituálva van legalább egy szubsztituenssel, amely ki van választva a következők  
közül:  $C_1$ - $C_4$  alkil és  $C_1$ - $C_4$  alkoxi);

mindegyik  $R^6$  függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1$ - $C_6$  alkil csoport;

p 0 vagy 1;

q 1, 2, 3 vagy 4; és

- 10  $R^7$  egy  $C_1$ - $C_6$  alkil csoport;

vagy egy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója.

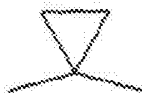
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol  $R^1$  egy hidrogén atom.

- 15 3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol X egy kötés, egy oxigén atom vagy egy csoport  $-C(O)$ ,  $-S(O)_n$ ,  $-C(O)NR^4$ ,  $-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ ,



vagy  $-CR^4R^5$ , és Y egy kötés vagy  $-CR^4R^5$ .

- 20 4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol X egy csoport  $-S(O)_n$ ,  $-NR^4$ ,  $-CHR^4$  vagy



4 és Y egy kötés vagy egy csoport  $-CHR^4$ .

5. A 4. igénypont szerinti vegyület, ahol mindegyik  $R^4$  függetlenül egy hidrogén atom  
25 vagy metil csoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol  $R^3$ -ban a 3-10 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer ki van választva a következők közül: fenil, piridinil, oxazolil, pirazinil, ciklopropil, ciklopentil, ciklohexil, tetrahidropiranyl, 2,3-dihidrobenzofuranil, pirimidinil, imidazo[1,2-a]piridinil, pirazolil, 5 tiazolil és piperidinil.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület, ahol  $R^3$  egy opcionálisan szubsztituált 3-6 tagú telített vagy telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer.

10

8. A 7. igénypontok szerinti vegyület, ahol  $R^3$  egy 5- vagy 6 tagú telítetlen karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer, a heterociklikus gyűrű rendszer tartalmaz egy vagy kettő gyűrű heteroatomot, amely függetlenül ki van választva a következők közül: nitrogén és oxigén, ahol a karbociklikus vagy heterociklikus gyűrű rendszer opcionálisan szubsztituálva van egy, kettő, három vagy négy szubsztituenssel, amely függetlenül ki van választva a következők közül: fluor, klór, bróm, hidroxil, ciano, oxo,  $C_1$ - $C_4$  alkil,  $C_2$ - $C_4$  alkenil,  $C_1$ - $C_2$  haloalkil,  $C_1$ - $C_2$  hidroxialkil,  $C_1$ - $C_2$  alkoxi,  $C_1$ - $C_2$  haloalkoxi,  $C_1$ - $C_4$  alkiltio,  $C_1$ - $C_4$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_4$  alkilszulfonil,  $C_1$ - $C_4$  alkilkarbonil,  $C_1$ - $C_4$  alkilkarboniloxi,  $C_1$ - $C_4$  alkoxikarbonil, amino, karboxamido,  $C_1$ - $C_4$  alkilamino, di- 20  $(C_1$ - $C_4$ alkil)amino,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkil,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkiloxi,  $C_3$ - $C_6$  cikloalkilmetil,  $-[O]_p$ ,  $(CH_2)_q-O-R^7$  és egy 4-6 tagú telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű opcionálisan szubsztituálva van a következővel: metil vagy metoxi.

9. Az 7. vagy 8. igénypont szerinti vegyület, ahol az opcionális szubsztituensek ki 25 vannak választva a következők közül: ciano, fluor, klór, difluormetil, difluormetoxi, trifluormetil, trifluormetoxi, metil és metoxi.

10. Képlet (I) szerinti vegyület, ahogy az az 1. igénypontban van definiálva, amely ki van választva a következőkből álló csoportból:

30 4-Hidroxi-6-(2-feniletil)piridazin-3(2H)-on,

6-[2-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

- 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-2-il]etil}piridazin-3(2H)-on,  
6-[(4-Klórbenzil)sulfanil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-{2-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
5 6-[2-(2-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3,5-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-{2-[3-(trifluormetil)fenil]etil}piridazin-3(2H)-on,  
10 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,  
6-(2-Ciklohexiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(2-Ciklopropiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(2-Ciklopentiletil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-(4-metoxiciklohexil)etil]piridazin-3(2H)-on,  
15 6-[2-(2,4-Difluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-[3-(Difluormetil)fenil]etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-Benzil-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-(1-fenilciklopropil)piridazin-3(2H)-on,  
20 4-[2-(5-Hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etil]benzonitril,

- 6-[2-(3-Fluor-4-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(4-Fluor-3-metilfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-[3-(trifluormetoxi)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
5 6-[2-(4-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[2-(2-Klórfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-[2-(trifluormetil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
6-(4-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(4-(Trifluormetoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
10 6-(3-(Difluormetoxi)fenetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[1-(4-Fluorfenil)ciklopropil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-[1-(4-Fluorfenil)etil]-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[1-[3-(trifluormetil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
4-Hidroxi-6-[2-[4-(trifluormetil)fenil]etil]piridazin-3(2H)-on,  
15 6-((Ciklopropilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-((Ciklohexilmetil)(metil)amino)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(3-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(4-Klórbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
6-(Ciklohexilmetil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,  
20 6-(4-Fluorbenzil)-4-hidroxipiridazin-3(2H)-on,

- 6-(2-Klór-6-fluorbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-(2-Klórbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-(3-Fluorbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-(2-Fluorbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 5 6-(4-Metilbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-(3-Metilbenzil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-(3-(trifluormetil)benzil)piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-{2-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}piridazin-3(2H)-on,
- 4-Hidroxi-6-[2-(oxan-4-il)etil]piridazin-3(2H)-on,
- 10 6-[[4-Fluorfenil]metil](metil)amino}-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-[2-(2,6-Difluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-[2-(2-Klór-6-fluorfenil)etil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-[[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]metil]-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 6-(1-Feniletil)-4-hidroxi-piridazin-3(2H)-on,
- 15 6-(Ciklopropilmetil)-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 4-Hidroxi-6-{1-[4-(trifluormetil)fenil]ciklopropil}-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-[2-[2-Klór-4-(trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-[2-[2-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 6-[2-[3,5-bis(Trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,
- 20 6-[2-[2,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil]-4-hidroxi-2,3-dihidro-piridazin-3-on,

6-{2-[3,4-bis(Trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,

4-Hidroxi-6-(3-metil-4-(trifluormetil)fenil)piridazin-3(2H)-on,

3,4-bis(Benziloxi)-6-((3-klór-4-(trifluormetil)fenil)etil)-piridazin,

4-Hidroxi-6-{2-[2-metil-4-(trifluormetil)fenil]etil}-2,3-dihidropiridazin-3-on,

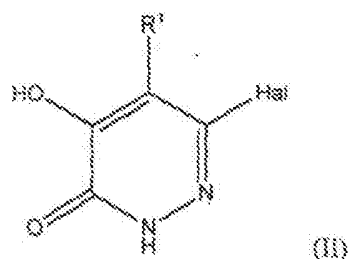
5 6-{2-[3,5-Difluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,

6-{2-[3-Fluor-4-(trifluormetil)fenil]etil}-4-hidroxi-2,3-dihidropiridazin-3-on,

és annak gyógyszerészetileg elfogadható sója.

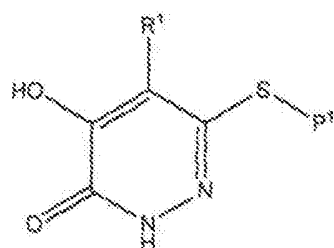
11. Eljárás a képlet (I) vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahogy  
10 az 1. igénypontban van definiálva, előállítására, amely tartalmazza:

(i) ha X egy kén atom vagy ha X egy kötés és Y egy kén atom, reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet



, amelyben Hal egy halogén atom és R¹, ahogy az definiálva van képletben (I), egy  
15 képlet (III) szerinti vegyülettel, HS-[Y]<sub>t</sub>-R³, ahol t = 0 vagy 1 és Y és R³, ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

(ii) ha X = SO vagy ha X egy kötés és Y = SO, képlet (IV) szerinti oxidáló vegyület



20 (IV)

, amelyben  $P^1$  egy védő csoport és  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben (I), egy alkalmas oxidáló szerrel, amelyet reakció képlet (V),

$L-[Y]_w-R^3$ , szerinti vegyülettel követ, ahol  $w = 0$  vagy  $1$ ,  $L^1$  egy hagyó csoport és  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

- 5 (iii) ha  $X = SO_2$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = SO_2$ , oxidáló vegyület képlet (IV) szerint, ahogy az definiálva van (ii)-ben fent, egy alkalmas oxidáló szerrel, amelyet reakció követ képlet (V) szerinti, ahogy az definiálva van (ii)-ben fent, vegyülettel; vagy

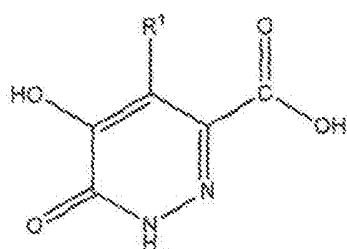
(iv) ha  $X$  egy oxigén atom vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y$  egy oxigén atom, reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i) fent, képlet

- 10 (VI),  $HO-[Y]_z-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $z = 0$  vagy  $1$  és  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

(v) ha  $X = C(O)$ , vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = C(O)$ , reagáltatunk képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, vegyületet széndioxiddal, amelyet egy aktiváló szer hozzáadása követ és reakció képlet (Va),  $M-[Y]_w-R^3$ , szerinti vegyülettel,

- 15 ahol  $M = Li$  vagy  $MgR^{20}$ ,  $R^{20}$  egy halogén atom és  $w$ ,  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (V) (ii)-ben fent; vagy

(vi) ha  $X = -C(O)NR^4$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -C(O)NR^4$ , reagáltatunk egy képlet (VII) vegyületet



(VII)

- 20 , amelyben  $R^1$ , ahogy az definiálva van képletben (I), képlet (VIII),  $R^4HN-[Y]_g-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $g = 0$  vagy  $1$  és  $Y$ ,  $R^3$  és  $R^4$ , ahogy az definiálva van képletben (I); vagy

(vii) ha  $X = -S(O)_2NR^4$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -S(O)_2NR^4$ , reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent kéndioxiddal, amelyet

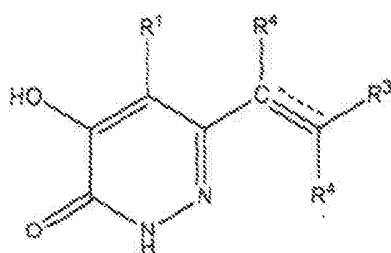
egy oxidáló-klórozó szer hozzáadása követ és akkor reakció képlet (VIII) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (vi)-ben fent; vagy

(viii) ha  $X = -NR^4$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -NR^4$ , reagáltatunk képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, képlet (VIII) szerinti vegyülettel, ahogy az definiálva van (vi)-ben fent; vagy

(ix) ha  $X = -CR^4R^5$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -CR^4R^5$  és  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy  $C_1-C_5$  alkil csoport, reagáltatunk képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent képlet (IX),  $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $h$  0 vagy 1,  $L^2$  egy hagyó csoport,  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy  $C_1-C_5$  alkil csoport és  $Y$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van a képletben (I); vagy

(x) ha  $X = -CR^4R^5$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -CR^4R^5$  és  $R^4$  és  $R^5$  mindegyik függetlenül egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_5$  alkil csoport, de nem mindkettő egyidejűleg egy  $C_1-C_5$  alkil csoport, reagáltatunk egy képlet (II) szerinti vegyületet, ahogy az definiálva van (i)-ben fent, képlet (IXa),  $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $h$ ,  $Y$ , és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (IX) (ix)-ben fent és  $R^4$ , ahogy az definiálva van képletben (I) fent, amelyet egy hidrogénező reakció követ; vagy

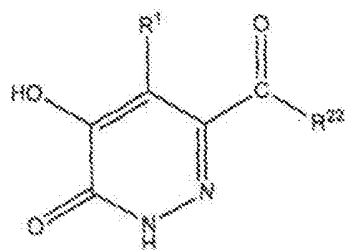
(xi) ha  $X$  és  $Y$  mindegyik  $-CHR^4$ , hidrogénezünk képlet (X) szerinti vegyületet



(X)

ahol  $R^1$ ,  $R^3$  és  $R^4$ , ahogy az definiálva van képlet (I); vagy

(xii) ha  $X = -CR^4R^5$  vagy ha  $X$  egy kötés és  $Y = -CR^4R^5$  és  $R^5 = CH$ , reagáltatunk képlet (XI) szerinti vegyületet



(XI)

ahol  $R^{22}$  egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_6$  alkil csoport és  $R^1$ , ahogy az definiálva van a képletben (I), képlet (IXb),  $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$ , szerinti vegyülettel, ahol  $R^{24}$  egy foszfonát maradék,  $R^{26}$  egy hidrogén atom vagy egy  $C_1-C_6$  alkil csoport és h, Y és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (IX) (ix)-ben fent; vagy

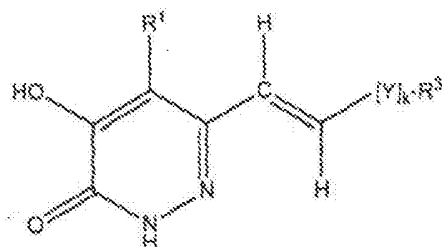
(xiii) ha X egy csoport



vagy ha X egy kötés és Y egy csoport



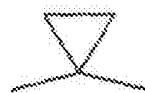
10 reagáltatunk egy képlet (XII) szerinti vegyületet



(XII)

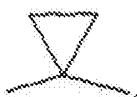
ahol k 0 vagy 1 és Y,  $R^1$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I), dijódmétán és cink-réz párral; vagy

(xiv) ha X egy csoport

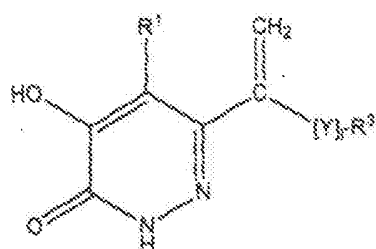


15

vagy ha X egy kötés és Y egy csoport -



reagáltatunk egy képlet (XIII) szerinti vegyületet



(XIII)

ahol  $l = 0$  vagy  $1$  és  $Y$ ,  $R^1$  és  $R^3$ , ahogy az definiálva van képletben (I), dijódmétán és cink-réz párral;

5 és opcionálisan azután egyet vagy többet a következő eljárások közül:

- átalakítunk egy képlet (I) szerinti vegyületet egy képlet (I) szerinti másik vegyületté,
- eltávolítunk bármely védő csoportok,
- képezünk egy gyógyszerészetileg elfogadható sót.

12. Gyógyszerészeti kompozíció, amely tartalmaz egy képlet (I) szerinti vegyületet vagy  
10 annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahogy az az 1-10. igénypontok bármelyikében  
igényelve van, társítva egy gyógyszerészetileg elfogadható adjuvánssal, hígítóval vagy  
hordozóanyaggal.

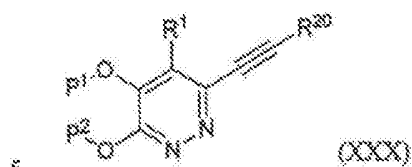
13. Képlet (I) szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahogy az  
15 az 1-10. igénypontok bármelyikében igényelve van, felhasználásra állapot kezelésére,  
amelynek kifejlődése vagy tünetmái D-aminosav oxidáz (DAAO) enzim aktivitáshoz  
kapcsolódnak.

14. Képlet (I) szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahogy az  
20 az 1-10. igénypontok bármelyikében igényelve van, felhasználásra skizofrénia,  
skizofreniforma rendellenesség, skizoaffektív rendellenesség, kognitív rendellenességek  
vagy fájdalom kezelésére.

15. Képlet (I) szerinti vegyület vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sója, ahogy az  
25 az 1-10. igénypontok bármelyikében igényelve van, és egy vagy több szer kombinációja,

amely ki van választva a következők közül: carbamazepin, olanzapin, quetiapin, verapamil, lamotrigin, oxcarbazepin, risperidon, aripiprazol, ziprasidon és lítium.

16. Képlet (XXX) szerinti vegyület közti-terméke,



ahol  $P^1$  és  $P^2$  mindegyik függetlenül egy benzil védő csoport,  $R^{20}$  egy hidrogén atom vagy egy trimetilszilán hagyó csoport és  $R^1$ , ahogy az definiálva van az 1. igénypont képletében (I).

10

W. G. F. A. H.

15

20

25