



EESTI VABARIIK

PATENDIAMET

(11) **EE-EP 2 683 711 B1**

(51) Int. Cl.
C07D 237/16 (2006.01)
C07D 237/24 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **EESTIS KEHTIVA EUROOPA PATENDI
 PATENDIKIRJELDUSE TÕLGE**

(10) Registreeringu number: **E013757**

(11) Patendikirjelduse tõlke number: **EE-EP 2 683 711 B1**

(30) Prioriteediandmed: **08.03.2011
 FI 20115234**

**08.03.2011
 US 201161450352 P**

(96) Euroopa patenditaotluse esitamise kuupäev: **06.03.2012**

(96) Euroopa patendi-taotluse number: **12754287.6**

(97) Euroopa patendi väljaand-misest teatamise kuupäev: **01.02.2017**

(97) Euroopa patendi number: **EP 2 683 711**

Patendikirjelduse tõlke esitamise kuupäev: **24.04.2017**

Patendikirjelduse tõlke avalikustamise kuupäev: **17.07.2017**

(73) Patendiomanik:

Biotie Therapies Corp.
Joukahaisenkatu 6,
20520 Turku, FI

(72) Leiutise autorid:

Autorite andmed lisalehel

(74) Patendivolinik:

Leevi Markus
Patendibüroo KÄOSAAR OÜ
Tähe 94, 50107 Tartu, EE

(54) Uued püridasinooni ja püridooni ühendid

(72) Leiutise autorid:

PIHLAVISTO, Marjo
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, FI

SMITH, David
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, FI

JUHAKOSKI, Auni
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, FI

FULOP, Ferenc
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

LAZAR, Laszlo
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

SZATMARI, Istvan
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

MIKLOS, Ferenc
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

SZAKONYI, Zsolt
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

KISS, Lorand
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

PALKO, Marta
c/o Biotie Therapies Corp.,
Joukahaisenkatu 6,
FI-20520 Turku, HU

Uued püridasinooni ja püridooni ühendid

Leiutise valdkond

Käesolev leiutis jääb meditsiinilise keemia käsitusalasasse ning see on seotud püridasinooni ja püridooni ühenditega, nende farmatseutiliselt vastuvõetavate soolade, hüdraatide ja lahustega ning nende kasutamisega vaske sisaldavate amiini oksüdaaside inhibiitoritena. Käesolev leiutis on seotud ka eelnevalt nimetatud ühendite valmistamisega ning farmatseutiliste kompositsioonidega, mis sisaldavad ühe või mitme eelnevalt nimetatud ühendi, nende farmatseutiliselt vastuvõetavate soolade, hüdraatide ja lahuste koostisosi.

10 Tehnika tase

Semikarbasiid tundliku amiini oksüdaas (SSAO), mis on tuntud ka kui vaskulaarne adhesioonivalk 1 (VAP-1) ning, mida kodeerib inimese AOC3 geen, kuulub vaske sisaldava amiini oksüdaaside perekonda ning see on duaalse funktsiooniga inimese endoteeli raku adhesiooni molekul. Ühest küljest on sellel unikaalne ja piiratud ekspressioonimuster, mis vahendab vaskulaarsele endoteelile seonduvaid lümfotsüüte. SSAO/VAP-1 taset suurendatakse vaskulatuuris põletiku asukohtades, eriti vaskulaarsete endoteeli rakkude pinnal, mis vahendavad leukotsüütide sisenemist põletiku asukohtadesse.

Teisest küljest väljendab SSAO/VAP-1 monoamiini oksüdaasi (MAO) aktiivsust, mis esineb proteiini rakuvälises domeenis. SSAO/VAP-1 eristatakse laialt levinud MAO-A ja MAO-B flavoproteiinidest aminohappe järjekorra, 2,4,5-trihüdroksüfenüülalanüül kinooni (TPQ) ühisteguri, bioloogilise funktsiooni, substraatide ja alamrakulise jaotuse alusel.

Vaskulaarse endoteeli raku pinnal asuv SSAO/VAP-1 katalüüsib peamiste alifaatsete ja aromaatsete monoamiinide oksüdatiivset deaminatsiooni järgmise reaktsiooni jadaga.



Amiini ensümaatilise reaktsiooni tulemuseks on vastava aldehüüdi, H₂O₂ ja ammoniaagi formatsioon, mis on üldiselt tsütotoksilisemad kui substraadid ise. SSAO/VAP-1 produktid, nagu formaldehüüd on peamiselt rakuvälised. Formaldehüüdi potentsiaalseid toksilisi efekte veresoonte suhtes on võimalik

5 võimendada formaldehüüdi dehüdrogenaasi puudumisega vere plasmast, milles SSAO/VAP-1 produktid moodustatakse.

Inimesel esinevaid SSAO/VAP-1 füsioloogilisi substraate ei ole selgelt tuvastatud, kuigi on täheldatud, et metüülamiin ja aminoatsetoon on SSAO/VAP-1 suhtes head substraadid. Metüülamiin on mitme inimese biokeemilise kreatiini, sarkosiini ja

10 adrenaliini degradatsiooni jada produkt ning seda leidub mitmes imetajal olevas koes ning veres. Seda on võimalik ka tuletada toitumisest, soole päevaste prekursorite bakteriaalse degradatsiooniga või manustada toidust ning sigareti suitsust. Metüülamiini kontsentratsiooni veres on võimalik suurendada teatud füsioloogilistes ja patoloogilistes situatsioonides, nagu diabeedi korral.

15 SSAO/VAP-1 eksisteerib membraaniga seotud ning lahustuvas vormis, mis esineb plasmas ning selle aktiivsus näitab ulatuslikku koe jaotust. Peamine ensüümi allikas on endoteeli rakud, siledad lihaskud ja adipotsüüdid. Kuna SSAO/VAP-1 ekspressioon on eriti märkimisväärne vaskulaarses siledas lihases, endoteelis ning plasmas, võivad sellega seostatavad tsütotoksilised mõjud olla esiletungivad

20 tugevalt vaskulariseeritud kudedes, nagu neerudes ning võrkkestas. Lahustuva SSAO/VAP-1 kogus on kõrgendatud I ja II tüüpi diabeedi puhul ning nende substraatide oksüdatiivse aminatsiooni poolt toodetud toksiliste aldehüüdide ja hapniku radikaalide suurenenud tase endoteeli raku lokaalses keskkonnas võib kahjustada vaskulaarseid rakke, mille tulemuseks on vaskulaarne kahjustus, mis

25 võib olla diabeeti põdevatel patsientidel esinevate diabeedi hilises staadiumis tekkinud komplikatsioonide põhjuseks. Metüülamiini ja aminoatsetaoni suurenenud tase on registreeritud I ja II tüüpi diabeeti põdevatel patsientidel ning on tehtud ettepanek, et diabeedi hilises staadiumis esinevaid vaskulopaatiid, nagu retinopaatiat, neuropaatiat ning nefropaatiat on võimalik ravida spetsiifiliste

30 SSAO/VAP-1 aktiivsuse inhibiitoritega.

Arvatakse, et leukotsüüdi adhesiooni jada endoteeli rakkudes on otseselt seotud SSAO/VAP-1 aktiivsusega läbi uudsete mehhanismide, mis hõlmavad otsest

interaktsiooni leukotsüüdi pinnal väljenduva SSAO/VAP-1 ligandil oleva amiini substraadiga. Seega võib SSAO/VAP-1 inhibiitorite aktiivsus vähendada leukotsüüdi adhesiooni põletiku piirkonnas, vähendades leukotsüüdi järgimist põletikulisse piirkonda ning seega põletiku protsessi ennast.

- 5 Veel, inimese kliinilise koe proovides on SSAO/VAP-1 ekspressiooni indutseeritud põletiku piirkondades. Selle suurenenud SSAO/VAP-1 taseme tulemuseks võib olla suurenenud H₂O₂ produktsioon oksüdatiivse deaminatsiooni jada poolt. H₂O₂ on tuntud signaali molekul, mis ülesreguleerib teisi adhesiooni molekule. Selle suurenenud adhesiooni molekuli ekspressiooni tulemuseks võib olla parandatud
- 10 leukotsüüdi järgimine piirkondadesse, milles SSAO/VAP-1 väljendub. Seega võivad SSAO/VAP ensümaatilise aktiivsuse inhibiitorid toimida kui põletikuvastased ained.

SSAO/VAP-1 on esitatud kui potentsiaalne sihtmärk rasvumise ravimiseks tehtud tähelepaneku tõttu, mille alusel selle ekspressiooni indutseeritakse adipogeneesi käigus. Esitatud on ka SSAO/VAP-1 roll apoptoosis. Tervel inimesel on plasma

15 SSAO/VAP-1 aktiivsus üsna konstantne. Kõrgendatud SSAO/VAP-1 taset või ensüümi liigset ekspressiooni on märgatud mitme patoloogilise seisundi ning haiguste puhul, mille hulka kuuluvad kongestiivne südamepuudulikkus, lõppfaasis neeruhaigus, multipleksskleroos, psoriaas, Alzheimeri tõbi ning müopaatdiad ja diabeet, põletikulised maksahaigused ja maksa fibroos.

- 20 SSAO/VAP-1 arvatava seotuse tõttu mitmes põletikulises protsessis ning mitmes patoloogias, esineb suur nõudlus SSAO/VAP-1 inhibiitorite järele, millel on terapeutiline väärtus selliste häirete või haiguste ennetamisel või ravis. Tuvastatud on mitmes väikese molekulilised SSAO/VAP-1 inhibiitorid, sealhulgas hüdrasiini derivaadid, fenüülallüülhüdrasiinid (WO2006/094201, WO2005/014530), hüdrasiin
- 25 alkoholid ning hüdrasiin idaanid (WO2002/0202090, WO2003/006003, WO2005/08319), arüülalküülamiinid, propenüül- ja propargüülamiinid, oksasolidinoonid, haloalküülamiinid, 1,3,4-oksadiasiinid (WO2002/0202541), 4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]püridiinid (WO2002/0238153, WO2010/031789), pürasolo[4,3-c]püridiinid (WO2010/031791), imidasopüridiinid (WO2010/064020),
- 30 tiasooli derivaadid (WO2004/087138, WO2004/067521, WO2004/067521, WO2006/028269, WO2006/011631), haloallüülamiinid (WO2009/066152), oksiimi

osa omavad ühendid (WO2010/09373) ja patendidokumendi WO2005/082343 avalikustatud ühendid.

Avalikustatud on püridasinooni või püridooni osa hõlmavad meditsiiniliseks kasutamiseks mõeldud ühendid, sealhulgas pirfenidooni analoogid ja derivaadid (WO2010/135470, US2009/0318455, US2010/0190731) ning MEK-i inhibiitorid (US2005/0250782).

CAPlus-andmebaasist tuttav ja kaubanduslikest allikatest kättesaadav on 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H, 1,2,4-triasool-3-üül)püridasiin-3(2H)-oon, mis jääb käesoleva leiutise definitsiooni käsitusallas. Siiski ei ole selle molekuli suhtes esitatud ühtegi kasutusala ega tuvastamise andmeid.

Leiutise lühikirjeldus

Käesoleva leiutise eesmärk on esitada ühendid, mis on kasulikud mitmete SSAO/VAP-1 kõrgendatud taseme või liigse ekspressiooniga seostatavate põletikuliste protsesside ja patoloogiate ravis. Leiutise eesmärgid saavutatakse esitatud püridasinooni ja/või püridooni ühendite, nende farmatseutiliselt vastuvõetavate soolade, hüdraatide või lahustega ning nende kasutamisega ravimitena. Käesolev leiutis on seotud veel ka farmatseutilise kompositsiooniga, mis hõlmab ühte või mitut eelnevalt nimetatud ühendit, nende farmatseutiliselt vastuvõetavat soola, hüdraati või lahust aktiivse aina ja protsessiga eelnevalt nimetatud püridasinoonide ja/või püridoonide valmistamiseks.

Leiutis baseerub ületaval leidudel, et spetsiifiline ühendite rühm, mis sisaldab püridasinooni või püridooni tüve, nagu käesolevas leiutises avalikustatud, väljendab SSAO/VAP-1 piiravat aktiivsust ning seda on võimalik kasutada SSAO/VAP-1 kõrgendatud taseme või liigse ekspressiooniga seostatavate vaskulaarsete kahjustuste ja põletikuliste protsesside ning mitmete patoloogiate ravis.

Käesoleva leiutisega on esitatud valemi (I) püridasinooni ja/või püridooni ühendid kasutamiseks ravimina.

Käesoleva leiutisega on esitatud uudsed valemi (I') püridasinooni ja/või püridooni ühendid.

Käesoleva leiutisega on esitatud ka farmatseutilised kompositsioonid, mis hõlmavad ühte või mitut valemi (I) püridasinooni ja/või püridooni ühendit.

Veel on esitatud protsess uudsete valemi (I') püridasinooni ja/või püridooni ühendite valmistamiseks.

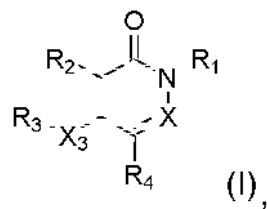
5 Jooniste lühikirjeldus

Järgnevalt on leiutist kirjeldatud detailsemalt, kasutades eelistatud teostusnäiteid, koos viidetega lisatud joonistele, milles

joonis fig 1 on graafik, milles on esitatud ühendi 43 (hall tulp) ning BTT-2079 mõjud (valge tulp) päevasele metüülamiini ekskretsioonile uriiniga transgeensetes

10 TIEhVAP1 hiirtes.

Leiutise detailne kirjeldus



milles

X on CH või N;

15 R₁ on fenüül, valikuliselt asendatud R₁₁-ga, milles R₁₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü;

R₂ on H või triasolüül;

(i) X₃ on O või S, ja

20 R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, C₂₋₆-alkenüül ning fenüül, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud ühel või mitmel korral R₃₁-ga, iga R₃₁ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü; või

(ii) X₃ on NR₃, ja

- R₃ ja R_{3'} koos lämmastikuga, millele see on kinnitatud, moodustavad koos rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasiinüül, pürrolidinüül, mis on valikuliselt asendatud 1,2,3-triasolüüliga, nimetatud 1,2,3-triasolüül on valikuliselt asendatud R₃₂-ga, milles R₃₂ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad fenüül, C₁₋₆-alküül ning -CO₂(C₁₋₃-alküül); või
- R_{3'} on H või C₁₋₃-alküül, ning
- R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H; C₁₋₆-alküül; C₂₋₆-alkenüül; C₂₋₆-alkenüül; C₃₋₆-tsükloalküül-C₁₋₆-alküül; C₁₋₆-tsükloalküül; tsüano-C₁₋₆-alküül; amino-C₁₋₆-alküül; bensüül; püridüül; küllastunud 5- või 6-liikmeline heterotsükliiline ring, millel on 1–2 N, O ja S hulgast valitud heteroaatomit ning, milles nimetatud N on valikuliselt asendatud C₁₋₆-alküüli; R₃₃R_{33'}N-C₁₋₆-alküülenüüli ning fenüülga, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R₃₄-ga 1–3 korda;
- milles
- R₃₃ ja R_{33'} on mõlemad C₁₋₃-alküül või R₃₃ ja R_{33'} koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad küllastunud 5- või 6-liikmelise heterotsükliilise ringi, mis hõlmab valikuliselt veel ühte heteroaatomit, mis on valitud N, O ja S hulgast; iga R₃₄ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad NR₃₅R_{35'}, hüdroksü ja C₁₋₆-alkoksü; või kaks külgnevat R₃₄ koos süsinikuaatomitega, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise ühendatud heterotsükliilise ringi, mis hõlmab ühte või kahte heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast; milles R₃₅ ja R_{35'} on mõlemad H või C₁₋₆-alküül; või R₃₅ ja R_{35'} koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi, mis valikuliselt hõlmab ringi liikmena veel ka O, S, N või NR₃₆, milles R₃₆ on H, C₁₋₆-alküül või bensoüül;
- R₄ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad -CN; C(=O)X₄R₄₁; fenüül, milles nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R₄₂-ga; ning 5- või 6-liikmeline küllastumata heterotsükliiline ring, millel on 1–4 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast ning on valikuliselt asendatud R₄₃-ga üks või rohkem kordi;
- milles
- X₄ on NH; ning

R₄₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, R₄₄R_{44'}N-C₁₋₆-alküülenüül ning -NHR₄₅,

milles R₄₄ ja R_{44'} on mõlemad H või C₁₋₆-alküül; või R₄₄ ja R_{44'} koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi; ning

R₄₅ on H või imino-C₁₋₆-alküül; või

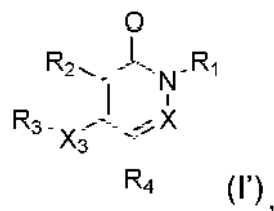
X₄ ja R₄₁ koos moodustavad -N=CR₄₆R₄₇, milles

R₄₆ on H või metüül, ja

R₄₇ on di(C₁₋₃-alküül)amino;

- 10 R₄₂ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü; iga R₄₃ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad -OH, -SH ja metüül; kasutamiseks ravimina.

Vastavalt käesolevale leiutisele on esitatud veel ka uudsed valemi (I') püridasinooni ja/või püridooni ühendid ja nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, hüdraadid või solvaadid.



milles

X on CH või N;

R₁ on fenüül, valikuliselt asendatud R₁₁-ga,

- 20 milles R₁₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü;

R₂ on H või triasolüül;

(i) X₃ on O või S, ja

- 25 R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, C₂₋₆-alkenüül ning fenüül, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud ühel või mitmel korral R₃₁-ga, iga R₃₁ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü; või

(ii) X_3 on NR_3 , ja

R_3 ja R_3' koos lämmastikuga, millele see on kinnitatud, moodustavad koos rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasiinüül, pürrolidinüül, mis on valikuliselt asendatud 1,2,3-triasolüüliga, nimetatud 1,2,3-triasolüül on valikuliselt asendatud R_{32} -ga, milles R_{32} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad fenüül, C_{1-6} -alküül ning $-CO_2(C_{1-3}$ -alküül); või

R_3' on H või C_{1-3} -alküül, ning

R_3 on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H; C_{1-6} -alküül; C_{2-6} -alkenüül; C_{2-6} -alkenüül; C_{3-6} -tsükloalküül- C_{1-6} -alküül; C_{1-6} -tsükloalküül; tsüano- C_{1-6} -alküül; amino- C_{1-6} -alküül; bensüül; püridüül; küllastunud 5- või 6-liikmeline heterotsükliiline ring, millel on 1–2 N, O ja S hulgast valitud heteroaatomit ning, milles nimetatud N on valikuliselt asendatud C_{1-6} -alküüli; $R_{33}R_{33}'N-C_{1-6}$ -alküülenüüli ning fenüüliga, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R_{34} -ga 1–3 korda;

milles

15 R_{33} ja R_{33}' on mõlemad C_{1-3} -alküül või R_{33} ja R_{33}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad küllastunud 5- või 6-liikmelise heterotsükliilise ringi, mis hõlmab valikuliselt veel ühte heteroaatomit, mis on valitud N, O ja S hulgast;

iga R_{34} on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad $NR_{35}R_{35}'$, hüdroksü ja C_{1-6} -alkoksü; või kaks külgnevat R_{34} koos süsinikuaatomitega, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise ühendatud heterotsükliilise ringi, mis hõlmab ühte või kahte heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast;

milles R_{35} ja R_{35}' on mõlemad H või C_{1-6} -alküül; või R_{35} ja R_{35}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi, mis valikuliselt hõlmab ringi liikmena veel ka O, S, N või NR_{36} , milles R_{36} on H, C_{1-6} -alküül või bensoüül;

25 R_4 on valitud rühmast, kuhu kuuluvad $-CN$; $C(=O)X_4R_{41}$; fenüül, milles nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R_{42} -ga; ning 5- või 6-liikmeline küllastumata heterotsükliiline ring, millel on 1–4 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast ning on valikuliselt asendatud R_{43} -ga üks või rohkem kordi;

30 milles

X_4 on NH; ning

R_{41} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C_{1-6} -alküül, $R_{44}R_{44}'N-C_{1-6}$ -alküülenüül ning $-NHR_{45}$,

- 5 milles R_{44} ja R_{44}' on mõlemad H või C_{1-6} -alküül; või R_{44} ja R_{44}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi; ning

R_{45} on H või imino- C_{1-6} -alküül; või

X_4 ja R_{41} koos moodustavad $-N=CR_{46}R_{47}$, milles

R_{46} on H või metüül, ja

- 10 R_{47} on di(C_{1-3} -alküül)amino;

R_{42} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo- C_{1-3} -alküül ning C_{1-6} -alkoksü;

iga R_{43} on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad $-OH$, $-SH$ ja metüül;

eeldusel, et kui X on N, R_2 on H, X_3R_3 on OH, siis R_4 on muu kui $-C(=O)NH_2$; ning

väljastades 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)püridasiin-3(2H)-ooni;

- 15 5-metoksü-6-(5-metüül-4,5-dihüdرو-1H-pürasool-5-üül)-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni;

5-metoksü-6-(4-metüül-4,5-dihüdرو-1H-pürasool-4-üül)-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni;

4-metoksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdروpüridasiin-3-karbonitrilli;

- 20 4-hüdrosü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdروpüridasiin-3-karbohüdrasiidi;

4-hüdrosü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdروpüridasiin-3-karboksamiidi; ning

4,6-diookso-1-fenüül-1,4,5,6-tetrahüdروpüridasiin-3-karbonitrilli.

Eelistatud valemi (I) või (I') ühendid on need, milles X on lämmastik. Teine eelistatud valemi (I) või (I') ühendite rühm on see, milles X on süsinik.

- 25 Teised eelistatud valemi (I) või (I') ühendid on need, milles R_2 on vesinik. Valemi (I) või (I') eelistatud ühendid on ka need, milles R_1 fenüül on asendamata või üks või kaks korda asendatud R_{11} -ga, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad metoksü, trifluorometüül ja halogeen, nimetatud halogeen on eelistatult o-F, m-F, p-Cl või m-Cl.

- 30 Eelistatud valemi (I) või (I') ühendite hulka kuuluvad ka valemi (I) või (I') ühendid, milles X_3 on O; veel on eelistatud need, milles X_3 ja R_3 moodustavad koos rühma,

mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad C_{1–6}-alkoksü, nagu metoksü või etoksü; ning valikuliselt asendatud fenoksü. Eelistatud R₃₁ hulka kuuluvad p-metoksü ja p-Cl.

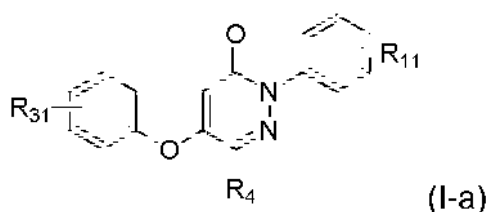
Eelistatud valemi (I) või (I') ühendite hulka kuuluvad ka need, milles X₃ on NR₃; veel on eelistatud need, milles X₃ ja R₃ moodustavad koos rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasüül, pürrolidinüül, valikuliselt asendatud 1,2,3-trasolüül ja -NR₃R₃'. Soodsalt on nimetatud 1,2,3-trasolüül asendatud R₃₂-ga, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad fenüül, propüül ja -CO₂Me.

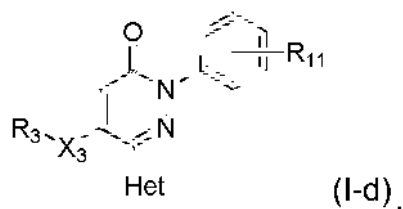
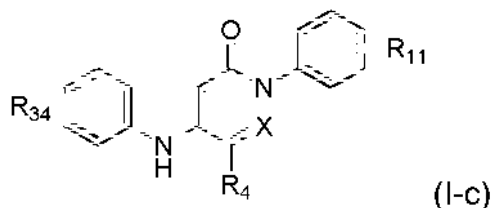
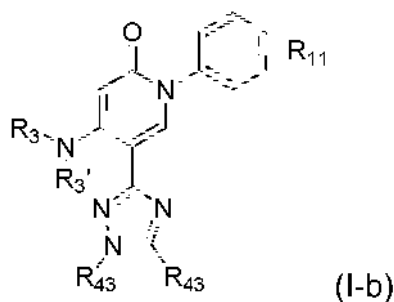
Veel on valemi (I) või (I') eelistatud ühendid need, milles X₃ on NH ning R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H; C_{1–6}-alküül, nagu metüül, etüül või isopropüül; C_{3–9}-tsükloalküül, nagu tsükloheksüül; valikuliselt asendatud fenüül; bensüül; R₃₃R₃₃.N-C_{9–6}-alküülenüül, nagu pürrolidinüül etüülenüül või morfolinüül etüülenüül; ning küllastunud heterotsükkel, nagu pürrolidiin või N-metüül piperidiin; R₃₄-ga asendatud fenüül, milles eelistatult on iga R₃₄ iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad dimetüülamino, metoksü ning küllastunud kuueliikmelised heterotsükliid, nagu piperidinüül, N-metüül või N-bensoüül piperasinüül või morfolinüül. Veel on valemi (I) või (I') eelistatud ühendid need, milles kui X₃ on NR₃', R₃ fenüüli rühm on mono-asendatud parapositsioonil R₃₄-ga üks, kaks või kolm korda metoksü või kahe külgneva R₃₄ asendajaga moodustavad koos -O-C_{1–3}-alküülenüül-O-sild.

Veel üks valemi (I) või (I') eelistatud ühendite rühm on see, milles R₄ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad 1,2,3-triasolüül ja 1,2,4-triasolüül. Eelistatult on triasolüüli rühma kinnituspunkt triasolüüli ringi süsinikuaatom.

Veel on valemi (I) või (I') eelistatud ühendid need, milles X, R₁, R₂, R₃ ja R₄ on igaüks iseseisvalt see, mis leidub mis tahes näites või sobivas tabelis.

Eriti eelistatud valemi (I) või (I') ühendid on valemite (Ia)–(Id) ühendid





5 milles X_3 , R_3 , $R_{3'}$, R_4 , R_{11} , R_{31} , R_{34} ja R_{43} vastavad igaüks iseseisvalt eelnevalt defineeritule või R_{11} , R_{34} või/ja R_{43} on alternatiivselt H ning Het on 5- või 6-liikmeline heterotsükiline ring, millel on 1–4 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S seast, eelistatult omavad need 2–3 N heteroaatomit ning on valikuliselt asendatud R_{43} -ga üks või mitu korda.

Valemi (I) või (I') eelistatud ühendite spetsiifilised näited on

- 10 2-(4-klorofenüül)-5-fenoksü-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
 5-isopropüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
 5-tsükloheksüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
 4-isopropüülamino-1-fenüül-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-püridiin-2(1H)-oon;
 2-(4-klorofenüül)-5-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-
 15 püridasinoon;
 2-(4-klorofenüül)-5-[(3,4-metüleendioksüfenüül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-
 3(2H)-püridasinoon;
 2-(4-klorofenüül)-5-1[4-(4-metüülpiperasiin-1-üül)fenüül]amino}-6-(1H-1,2,4-
 triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

2-(4-klorofenüül)-5-[[4-(N,N-dimetüülamino)fenüül]amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

2-(4-klorofenüül)-5-[(N-metüülpiperidin-4-üül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

5 2-(4-klorofenüül)-5-[[4-(4-piperasiin-1-üül)fenüül]amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

1-(4-klorofenüül)-4-1[4-(4-metüülpiperasiin-1-üül)fenüül]amino]-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-püridiin-2(1H)-oon;

ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad, hüdraadid ja solvaadid.

10 Siin ja edaspidi iseseisvalt või teiste rühmade osana kasutatuna viitab termin „halogeen” rühma VIIa elementidele ning nende hulka kuuluvad Cl, Br, F või I rühmad. Eelistatud halogeeni asendajad on Cl ja F.

Siin ja edaspidi iseseisvalt või haloalküüli, alkoksü või tsükloalküüli rühma osana kasutatuna viitab termin „C₁₋₆-alküül või C₁₋₃-alküül” alifaatsele lineaarsele või 15 harulisele süsivesiniku rühmale, millel on alküüli osas sobivalt vastavalt 1–6 või 1–3 süsinikuaatomit, eelistatult 1–3 ning seega hõlmab C₁₋₃-alküül metüüli, etüüli, n-propüüli, isopropüüli ning lisaks hõlmab C₁₋₆-alküül n-butüüli, sec-butüüli, isobutüüli, tert-butüüli ning harulise ja sirge ahelalist pentüüli ja heksüüli.

Siin ja edaspidi kasutatuna on termin „alküülenüül” divalentne rühm, mis on tuletatud 20 sirge või harulise ahelalisest süsivesinikust, millel on sobivalt 1–6 süsinikuaatomit. Alküülenüüli esindavate näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, --CH₂--, --CH(CH₃)--, --C(CH₃)₂--, --CH₂CH₂--, --CH₂CH₂CH₂--, --CH₂CH₂CH₂CH₂-- ning –CH₂CH(CH₃)CH₂--.

Siin ja edaspidi kasutatuna on termin „C₂₋₆-alkenüül” küllastunud lineaarne või 25 haruline süsivesiniku rühm, millel on vähemalt üks olefiinne kahekordne side mis tahes kahe süsinikuaatomi, nagu etenüüli, propenüüli, butenüüli, pentenüüli ja heksenüüli vahel. Eelistatud alkenüüli rühmade näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, lineaarsed alkenüüli rühmad, millel on terminaalne kahekordne side, nagu vinüüli ja allüüli rühmad.

Siin kasutatuna on „C₂₋₆-alküüül” küllastumata lineaarne või haruline süsivesiniku rühm, millel on vähemalt üks olefiinne kolmekordne side mis tahes kahe süsinikuaatomi, nagu etüüüli, propüüüli, butüüüli, pentüüüli ja heksüüüli vahel. Eelistatud alküüüli rühmade näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, lineaarsed alküüüli rühmad, millel on terminaalne kolmekordne side.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „C₃₋₉-tsükloalküüül” tsükloalküüli rühmadele, millel on 3–9 süsinikuaatomit ning seega hõlmab tsüklopropüüli, tsüklobutüüli, tsüklopentüüli, tsükloheksüüli, tsükloheptüüli, tsüklooktüüli ja tsüklononüüli.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „haloalküüül” mis tahes eelnevalt nimetatud alküüli rühma, mis on asendatud ühe või mitme halogeeniga, eelistatult F või Cl-ga. Haloalküüli rühmade näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, klorometüül, fluorometüül, trifluorometüül ja triklorometüül. Eelistatud haloalküül on trifluorometüül (-CF₃).

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „C₁₋₆-alkoksü” -O-(C₁₋₆-alküüli) rühmale, milles „C₁₋₆-alküüliil” on eelnevalt defineeritud tähendus. Eelistatud alkoksü rühmade näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, metoksü, etoksü ja isopropüüloksü.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „triasool” või „triasolüül” ühele kahest isomeersest rühmast, milles on kahe süsinikuaatomi ja kolme lämmastikuaatomi küllastumata viieliikmeline ring, seega 1,2,3-triasool ja 1,2,4-triasool ning mis tahes nende tautomeerid, näiteks 1H-1,2,4-triasool ja 4H-1,2,4-triasool. Triasooli rühm võib kinnituda mis tahes lämmastikuaatom või süsinikuaatom, mille tulemuseks on stabiilse struktuuri loomine ning seda on võimalik veel asendada mis tahes süsinikuaatomi või lämmastiku heteroatomi juures, mis on asendamiseks sobiv.

Siin ja edaspidi fenüüli rühma kontekstis viitab termin „valikuliselt asendatud” fenüülile, mis on kas asendamata või asendatud ühe või mitme, eelistatult ühe, kahe või kolme asendajaga, mis on kinnitunud mis tahes kättesaadavale aatomile selleks, et saada tulemuseks stabiilne ühend, näiteks võib fenüül olla asendatud üks kord kirjeldatud asendajaga, mis on kinnitunud fenüüli ringi o-, p- või m-positsioonile.

Üldiselt viitab termin „asendatud” asendatud rühmale siin defineeritud viisil, milles

üks või rohkem selles sisalduv vesinikuaatomiga seotud side on asendatud sidemega, mis on seotud mitte vesinikuaatomiga, kui ei ole viidatud teisiti.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „tsüano- C_{1-6} -alküül” C_{1-6} -alküüli rühmadele, mis sisaldavad tsüano rühma (-CN), milles „alküülil” on eelnevalt defineeritud tähendus. Tsüano rühm võib olla kinnitunud mis tahes alküüli ahela süsinikuaatomile, mille tulemuseks on stabiilse struktuuri loomine, eelistatult alküüli ahela terminaalsele süsinikule.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „amino- C_{1-6} -alküül” C_{1-6} -alküüli rühmadele, mis sisaldavad peamist amiini rühma (-NH₂), milles „alküülil” on eelnevalt defineeritud tähendus. Amiini rühm võib olla kinnitunud mis tahes alküüli ahela süsinikuaatomile, mille tulemuseks on stabiilse struktuuri loomine, eelistatult alküüli ahela terminaalsele süsinikule. Kasulike alküülamiini rühmade näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, aminometüül, 2-amino-n-etüül ja 3-amino-n-propüül.

Siin ja edaspidi viitab termin „püridüül” kuueliikmelisele küllastumata heterotsükliilisele ringile, mis sisaldab ühte lämmastikuaatomit, mis on tuntud kui püridiin. Püridüüli ring võib olla kinnitunud läbi süsinikuaatomi. Eelistatult on püridüüli rühm kinnitunud läbi C3 või C4.

Siin ja edaspidi kasutatuna esindab termin „5- või 5-liikmeline heterotsükliiline ring” stabiilset 5- või 6-liikmelist monotsükliilist ringi, mis võib olla küllastunud või küllastumata, kui ei ole viidatud teisiti ning, mis koosneb süsinikuaatomitest ja küllastunud heterotsükliiliste ringide puhul 1–4, eelistatult 1–2 heteroaatomist, millest igaüks on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad N, O ja S, milles N esindab sobivusel NH-d või võib olla muul viisil asendatud. Heterotsükliiline ring võib olla kinnitunud läbi heteroaatomi või süsinikuaatomi, mille tulemuseks on stabiilse struktuuri loomine, kui ei ole viidatud teisiti. Heterotsükliiline ring võib olla asendatud veel mis tahes asendamiseks sobiva süsinikuaatomi või lämmastiku heteroaatomi, milles asendaja on eelistatult hüdroksüül, tiool, bensüüloksü või eelnevalt defineeritud alküül, veel enam eelistatult metüül.

Küllastumata heterotsükliiliste ringide näidete hulka kuuluvad pürrolüül, furanüü ja tiofenüül (tienüül), imidasolüül, imidasoonlinüül, pürasolüül, dihüdropürasolüül, oksasolüül, isoksasolüül, dioksalanüül, tiasolüül ja isotiasolüül, triasolüül nagu eelnevalt defineeritud, tetrasolüül ning püridinüül ja regioisomeerid, tautomeerid ning nende valikuliselt asendatud derivaadid. Eelistatud küllastunud heterotsükliiliste ringide näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, pürrolidinüül, piperidinüül, N-metüül piperidinüül, piperasinüül, N-metüül piperasinüül ning morfolinüül.

Siin ja edaspidi kasutatuna viitab termin „di(C₁₋₆-alküül)amino” tertsiarsele amiini rühmale, milles lämmastikuaatom on kinnitunud kahele C₁₋₆-alküüli rühmale, milles „C₁₋₆-alküülil” on eelnevalt defineeritud tähendus ning, mille kaks alküüli rühma võivad valikuliselt olla omavahel ühendatud selleks, et moodustada koos lämmastikuaatomiga, millele nad kinnituvad, 5–6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi, millel on eelnevalt defineeritud tähendus.

Siin ja edaspidi viitab termin „imino-C₁₋₆-alküül” C₁₋₆-alküüli rühmadele, mis sisaldavad peamist aldimiini rühma, milles „C₁₋₆-alküülil” on eelnevalt defineeritud tähendus. Nimetatud aldimiini rühm võib olla kinnitunud mis tahes nimetatud alküüli ahela süsinikuaatomile, eelistatud terminaalsele süsinikule.

Kui siin kirjeldatud ühendid sisaldavad olefiinseid kahekordseid sidemeid või teisi geomeetrilise asümmeetria keskmeid ning kui ei ole viidatud teisiti eeldatakse, et nad sisaldavad nii E, kui ka Z geomeetrilisi isomeere. Mõned teised siin avalikustatud ühendid võivad sisaldada ühte või rohkemat asümmeetrilist keset ning võivad seega tekitada enantiomeere, diastereomeere, teisi steroisomeerilisi vorme ning kristallilisi ja mittekristallilisi vorme. Käesolev leiutis on mõeldud hõlmama ka ratseemilisi ja/või steroisomeerseid segusid, selgeid vorme ning nende segusid kõikides proportsioonides ning ka individuaalseid enantiomeere ja/või diastereomeere, mis võivad olla eraldatud vastavalt selle ala spetsialistidele tuttavatele meetoditele. Käesolev leiutis hõlmab ka mis tahes lõpuks tekkivat metaboliiti, proravimit ning käesoleva leiutise ühendite tautomeerseid vorme.

Kui mis tahes muutuja esineb mis tahes koostisosas või valemis (I) või (I') rohkem kui ühel korral, on selle definitsioon igal esinemisel eraldiseisev iga teise esinemise

definiitsioonist. Veel, asendajate ja/või muutujate kombinatsioonid on lubatud ainult juhul, kui sellise kombinatsiooni tulemuseks on stabiilne ühend.

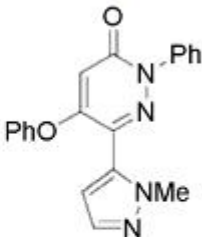
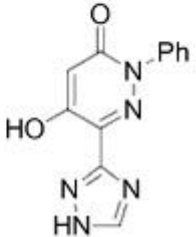
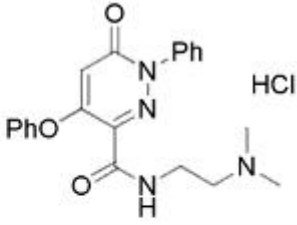
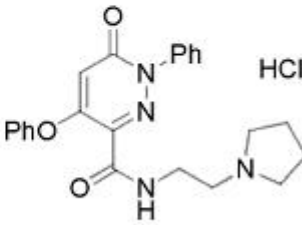
Termin „valikuline” või „valikuliselt” kirjeldab seda, et järgnevalt kirjeldatud sündmus või juhtum võib, kuid ei pruugi esineda ning seda, et kirjeldus hõlmab juhtumeid, milles sündmus või juhtub esineb ning juhtumeid, milles seda ei toimu. Termin „hõlmab” kirjeldab seda, et järgnevalt kirjeldatud hulk võib, kuid ei pruugi hõlmata teisi elemente.

Käesoleva leiutise ühendid on kasulikud ka nende happe liitsoolade, hüdraatide või lahuste vormis. Eelistatud on siin defineeritud valemi (I) või (I') ühendid ning nende farmatseutiliselt vastuvõetavad soolad. Väljend „farmatseutiliselt vastuvõetav” esindab kasulikkust farmatseutilise kompositsiooni valmistamiseks, mis on üldiselt ohutu, mittetoksiline ning ei ole ei bioloogiliselt ega ka muul viisil soovimatu ja hõlmab kasulikkust nii veterinaarse kasutamise suhtes, kui ka inimese farmatseutilise kasutamise suhtes.

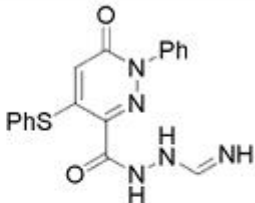
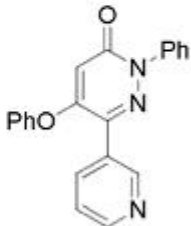
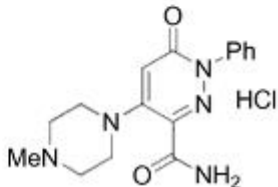
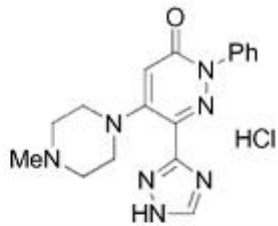
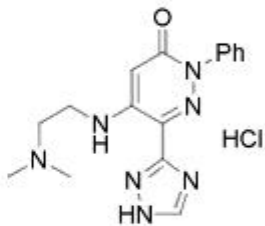
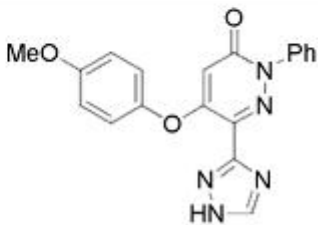
Väljend „happe liitsool” hõlmab mis tahes mittetoksilisi orgaanilisi ja anorgaanilisi happe liitsoolasid, mida ühendid (I) või (I') võivad moodustada. Illustratiivsete anorgaaniliste hapete hulka, mis moodustavad sobivad soolad, kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, vesinik, kloriid, vesinikbromiid, sulfuri- ja fosforhape. Illustratiivsete orgaaniliste hapete hulka, mis moodustavad sobivad soolad, kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, atsetaanhape, laktaathape, maloonhape, sukiniidhape, glutaarhape, fumaarhape, maliinhape, tartaarhape, sidrunhape, askorbiinhape, maleiinhape, bensoehape, fenüülatsetaanhape, tsinnamiinhape, metaansulfoonhape, salitsüülhape ning nende sarnased. Siin kasutatuna hõlmab termin „happe liitsool” ka solvaate, mida on ühendid ja nende soolad võimelised moodustama, nagu näiteks hüdraate, alkoholaate ning nende sarnaseid. Need soolad hõlmavad ka soolasid, mis on kasulikud ratsemaatide kiraalse resolutsiooni suhtes.

Illustratiivsed, kuid mitte piiravad käesoleva leiutise ühendite (I) ja (I') näited on need, mis on esitatud järgnevas tabelis 1.

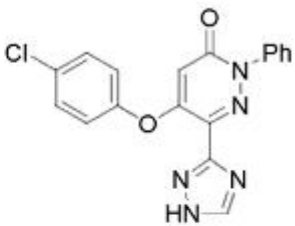
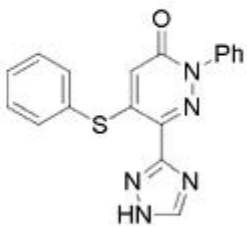
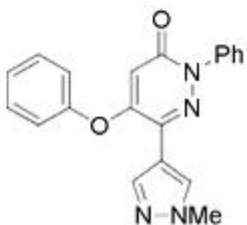
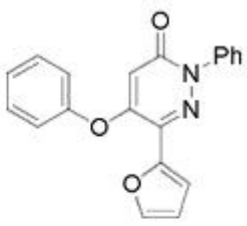
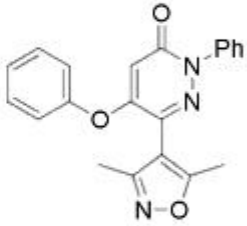
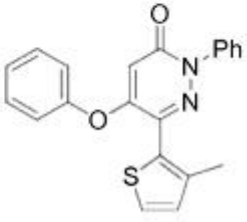
Tabel 1

Number	Struktur	Valem	s.t. (°C)
1		$C_{20}H_{16}N_4O_2$	118-119
3		$C_{12}H_9N_5O_2$	218-220
4		$C_{21}H_{23}ClN_4O_3$	138-141
5		$C_{23}H_{25}ClN_4O_3$	175-178

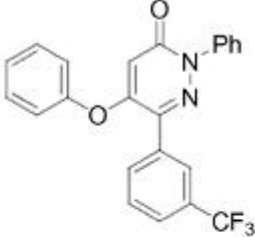
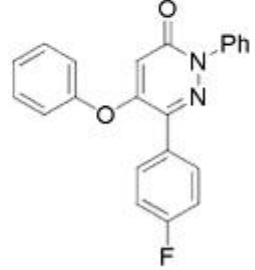
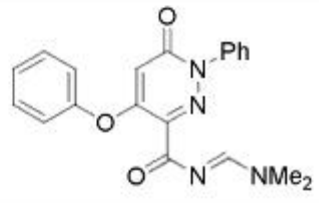
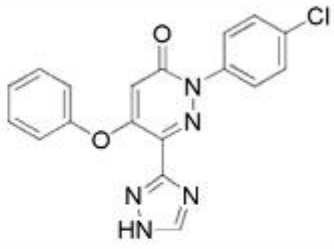
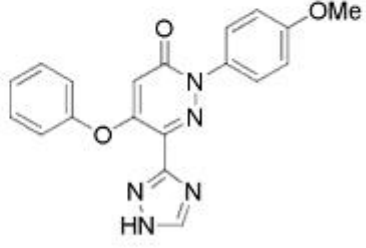
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
8		$C_{18}H_{15}N_5O_2S$	236-238
9		$C_{21}H_{15}N_3O_2$	155-157
11		$C_{16}H_{19}N_5O_2$	248-250
12		$C_{17}H_{20}ClN_7O$	215-218
13		$C_{16}H_{20}ClN_7O$	211-214
14		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	253-257

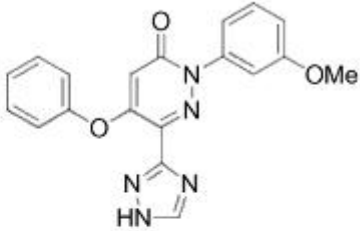
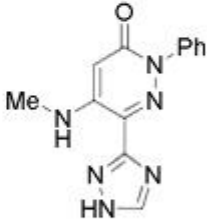
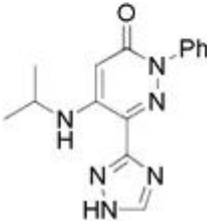
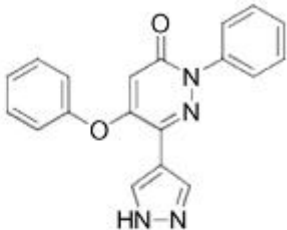
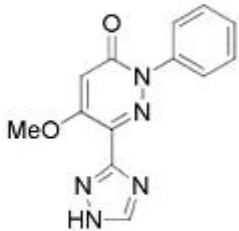
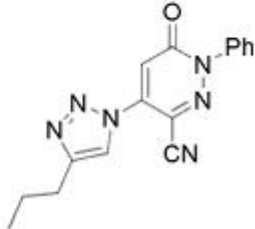
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
15		$C_{18}H_{12}ClN_5O_2$	235-240
16		$C_{18}H_{13}N_5OS$	245-250
17		$C_{20}H_{16}N_4O_2$	195-197
18		$C_{20}H_{14}N_2O_3$	232-234
19		$C_{21}H_{17}N_3O_3$	122-124
20		$C_{21}H_{16}N_2O_2S$	212-214

(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t.(°C)
21		$C_{23}H_{15}F_3N_2O_2$	146-148
22		$C_{22}H_{15}FN_2O_2$	146-148
23		$C_{20}H_{18}N_4O_3$	175-176
25		$C_{18}H_{12}ClN_5O_2$	246-247
26		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	284-286

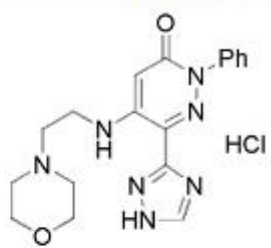
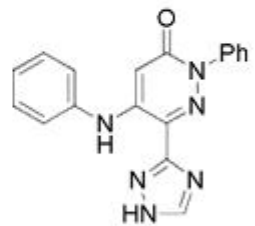
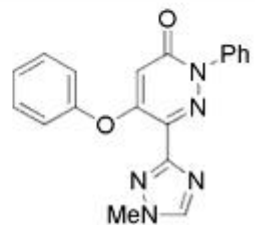
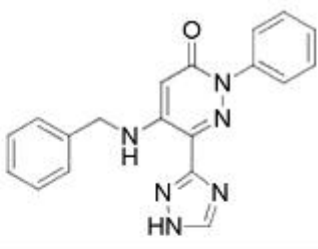
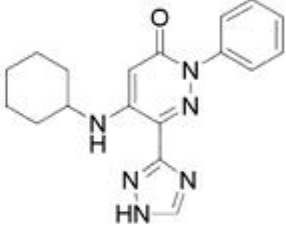
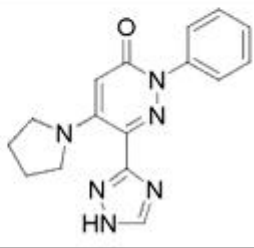
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t.(°C)
27		$C_{19}H_{15}N_5O_3$	253-254
28		$C_{13}H_{12}N_6O$	245-247
29		$C_{15}H_{16}N_6O$	203-205
30		$C_{19}H_{14}N_4O_2$	245-247
31		$C_{13}H_{11}N_5O_2$	235-240
32		$C_{16}H_{14}N_6O$	192-195

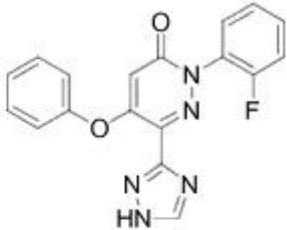
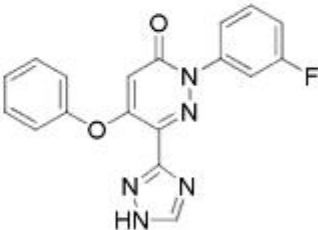
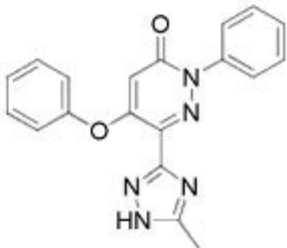
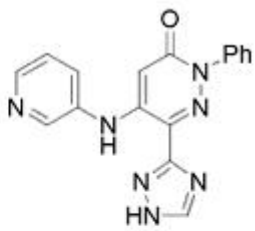
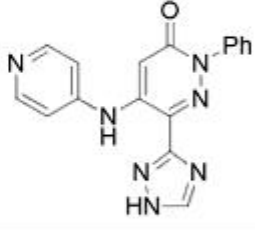
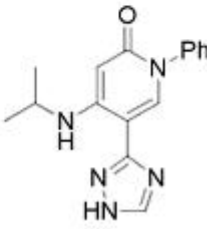
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
33		$C_{19}H_{12}F_3N_5O_2$	257-258
34		$C_{19}H_{14}N_4O_2$	275-276
35		$C_{22}H_{24}N_6O_5$	236-239
36		$C_{14}H_{13}N_5O_2$	195-197
37		$C_{13}H_{11}N_5O$	245-247
38		$C_{18}H_{22}ClN_7O$	281-284

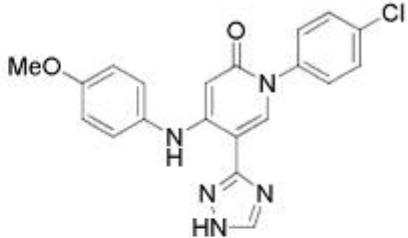
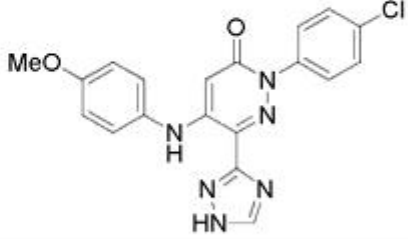
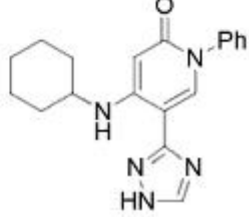
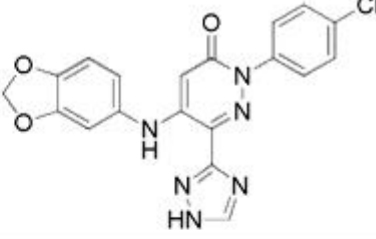
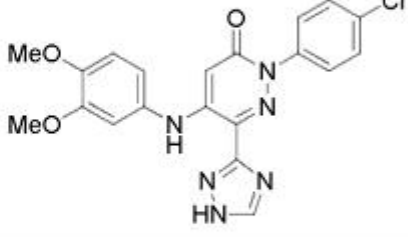
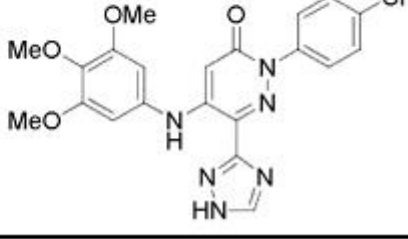
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
39		$C_{18}H_{22}ClN_7O_2$	251-258
40		$C_{18}H_{14}N_6O$	287-290
41		$C_{19}H_{15}N_5O_2$	235-237
42		$C_{19}H_{16}N_6O$	192-193
43		$C_{18}H_{20}N_6O$	225-227
44		$C_{16}H_{16}N_6O$	301-303

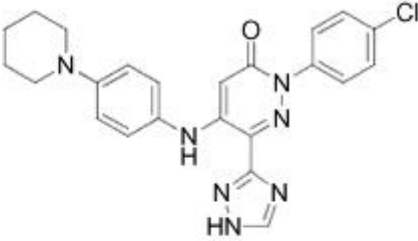
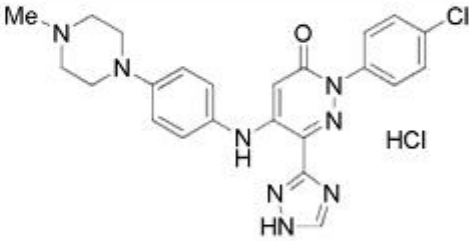
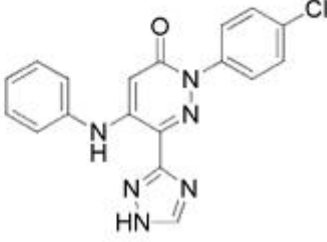
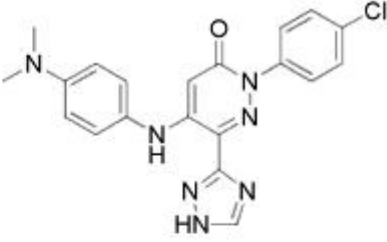
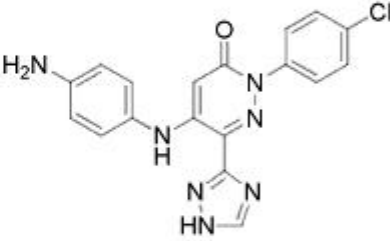
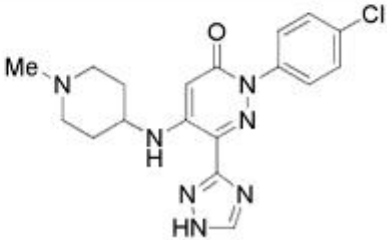
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
45		$C_{18}H_{12}FN_5O_2$	265-267
46		$C_{18}H_{12}FN_5O_2$	262-264
51		$C_{19}H_{15}N_5O_2$	245-247
52		$C_{17}H_{13}N_7O$	172-174
53		$C_{17}H_{13}N_7O$	342-344
54		$C_{16}H_{17}N_5O$	307-310

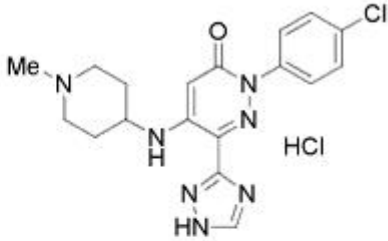
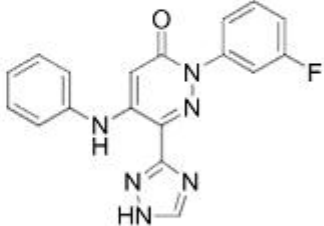
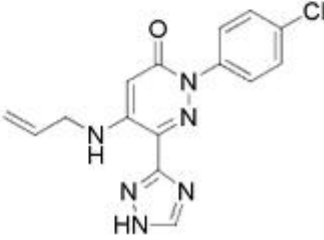
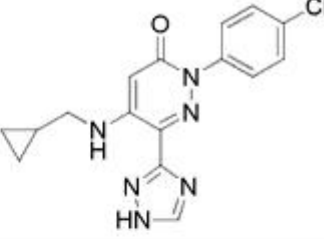
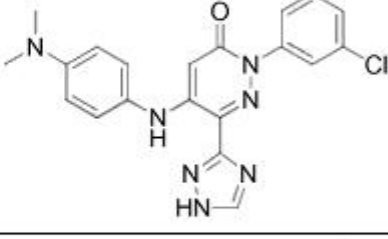
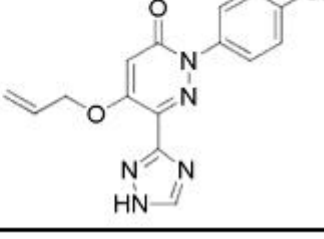
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
56		$C_{20}H_{16}ClN_5O_2$	305-307
57		$C_{19}H_{15}ClN_6O_2$	251-252
58		$C_{19}H_{21}N_5O$	269-270
59		$C_{19}H_{13}ClN_6O_3$	270-273
60		$C_{20}H_{17}ClN_6O_3$	227-230
61		$C_{21}H_{19}ClN_6O_4$	238-241

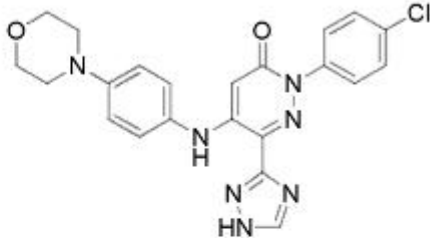
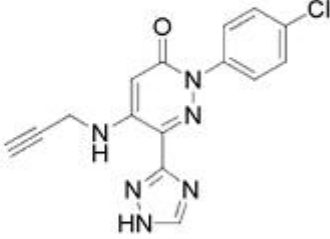
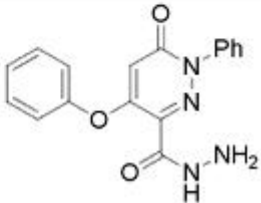
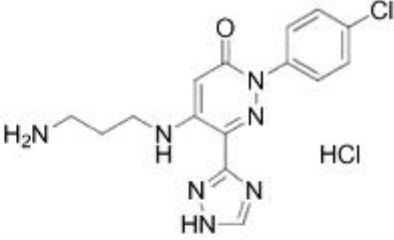
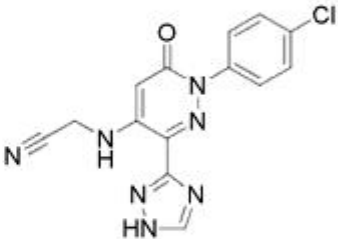
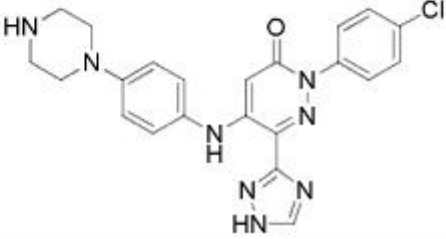
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
62		$C_{23}H_{22}ClN_7O$	240-242
63		$C_{23}H_{24}Cl_2N_8O$	227-229
64		$C_{18}H_{13}ClN_6O$	244-246
65		$C_{20}H_{18}ClN_7O$	276-279
66		$C_{18}H_{14}ClN_7O$	278-281
67		$C_{18}H_{20}ClN_7O$	270-272

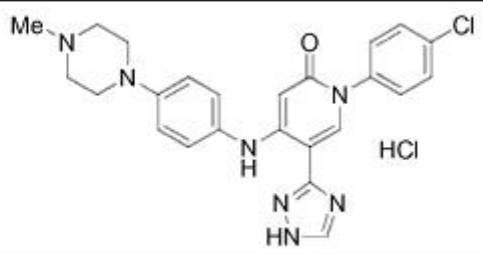
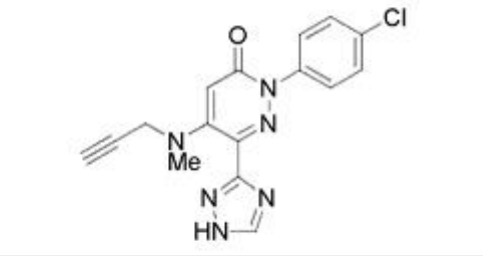
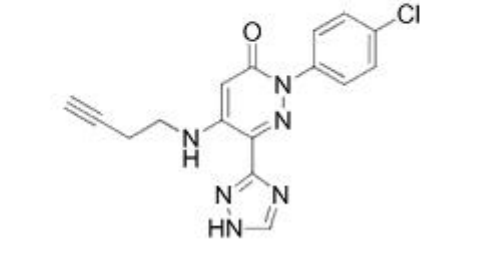
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
68		$C_{18}H_{21}Cl_2N_7O$	227-230
69		$C_{18}H_{13}FN_6O$	233-235
70		$C_{15}H_{13}ClN_6O$	212-215
71		$C_{16}H_{15}ClN_6O$	255-257
72		$C_{20}H_{18}ClN_7O$	243-245
73		$C_{15}H_{12}ClN_5O_2$	172-175

(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
74		$C_{22}H_{20}ClN_7O_2$	248-250
75		$C_{15}H_{11}ClN_6O$	252-254
76		$C_{17}H_{14}N_4O_3$	80-82
78		$C_{15}H_{17}Cl_2N_7O$ HCl	285-290
79		$C_{14}H_{10}ClN_7O$	303-306
80		$C_{22}H_{21}ClN_8O$	212-224

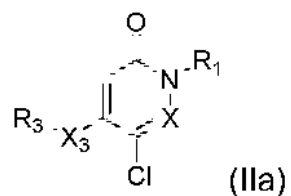
(järgneb)

Number	Struktuur	Valem	s.t. (°C)
81		$C_{24}H_{25}Cl_2N_7O$	218-221
82		$C_{16}H_{13}ClN_6O$	210-212
83		$C_{16}H_{13}ClN_6O$	176-177

Käesoleva leiutise ühendeid on võimalik valmistada sel alal tuntud meetoditega. Näiteks on valemi (I) või (I') ühendeid võimalik valmistada, kasutades ühte järgnevatest meetoditest A–E.

5 Meetod A:

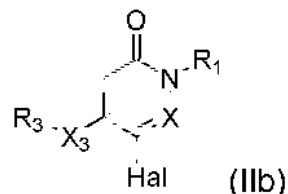
Valemi (I) või (I') ühendeid, milles R_2 on triasolüül, võib valmistada valemi (IIa) ühendi



triasooli reageerimisega NaH olemasolul.

10 Meetod B:

Valemi (I) või (I') ühendeid, milles X, R₁, X₃ ja R₃ vastavad eelnevalt defineeritule, R₂ on H ja R₄ on valikuliselt asendatud fenüüli või 5- kuni 6-liikmelise heterotsüklilise ringiga, on võimalik valmistada valemi (IIb) ühendi



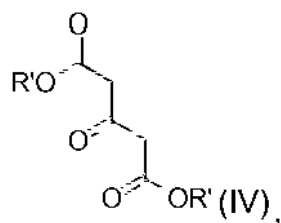
5 valemi (IIb) ühendi reageerimisega.



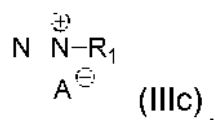
milles R' on alküül ning Het on valikuliselt asendatud fenüüli või 5- kuni 6-liikmelise heterotsüklilise ringiga.

Meetod C:

10 Valemi (I) või (I') ühendeid, milles X on N ning R₁ vastab eelnevalt defineeritule, R₂ on H, X₃ on O ja R₃ on H ning R₄ on -C(=O)X₄R₄₁, nagu eelnevalt defineeritud, on võimalik valmistada valemi (IV) ühendi,



milles R' on alküül, valemi (IIIc) ühendiga,



15

milles R₁ vastab eelnevalt defineeritule ning A on anioon ja saadud ühendi kuumutamine selleks, et saada valemi (I) esimene ühend, milles X₄ on O ja R₄₁ on alküül ning saadud ühendi reageerimine happega selleks, et saada valemi (I) või (I') teine ühend, milles X₄ on O ja R₄₁ on H ning nimetatud teise ühendi reageerimine

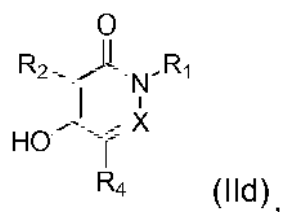
20 valemi (V) ühendiga,



milles R_{41} vastab eelnevalt defineeritule selleks, et saada valemi (I) kolmas ühend, milles X_4 on NH ja R_{41} vastab eelnevalt defineeritule.

Meetod D:

- 5 Valemi (I) või (I') ühendeid, milles X, R_1 , R_2 ja R_4 vastavad eelnevalt defineeritule ning R_3 on X_3R_{31} , N_3 või $NR_{32}R_{33}$ on võimalik valmistada valemi (IIId) ühendi,



milles X, R_1 , R_2 ja R_4 vastavad eelnevalt defineeritule, POCl_3 -ga reageerimisega ning seega saadud ühendi NaN_3 -e või valemi (IIIId) ühendi reageerimisega,

- 10 $R_3\text{-X}_3\text{H} \quad (\text{IIIId}),$

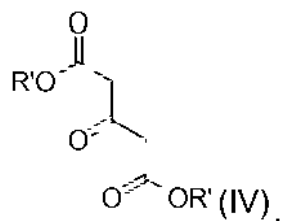
milles X_3 on O või S ning R_3 vastab eelnevalt defineeritule selleks, et saada valemi (I) või (I') esimene ühend, milles vastavalt X_3 ja R_3 koos on N_3 või X_3 on O või S ja R_3 vastab eelnevalt defineeritule ning soovi korral viimase nimetatud esimese ühendi reageerimine, milles X_3 ja R_3 koos on alkoksü koos valemi (VIIId) ühendiga,

- 15 $R_3R_3'\text{NH} \quad (\text{VIIId}),$

milles R_3 ja R_3' vastavad eelnevalt defineeritule kui X_3 on N selleks, et saada valemi (I) või (I') teine ühend, milles X_3 on NR_3' .

Meetod E:

- Valemi (I) või (I') ühendeid, milles X on CH ning R_1 vastab eelnevalt defineeritule, R_2 on H, X_3R_3 on OH ja R_4 on -C(=O)X_4R_{41} , nagu defineeritud eelnevalt, on võimalik valmistada valemi (IV) ühendi
- 20



milles R' on alküül, valemi (IIIe) ühendiga reageerimisega,



milles R₁ vastab eelnevalt defineeritule ning koos valemi CH(COR'')₃ ühendiga, milles R'' on alküül ja saadud ühendi töötlemine happega selleks, et saada valemi (I) või (I') esimene ühend, milles X₄ on O ja R₄₁ on H ning nimetatud esimese ühendi reageerimine valemi (VI) ühendiga,



milles X₄ on O ja R₁ vastab eelnevalt defineeritule selleks, et saada valemi (I) või (I') teine ühend, milles X₄ on O ja R₄₁ vastab eelnevalt defineeritule ning nimetatud valemi (I) teise ühendi, milles X₄ on O ja R₄₁ on alküül, koos valemi (V) ühendiga reageerimine,



milles R₄₁ vastab eelnevalt defineeritule selleks, et saada valemi (I) kolmas ühend, milles X₄ on NH ja R₄₁ vastab eelnevalt defineeritule.

Reaktsioone on võimalik sooritada tavapärasel viisil, kasutades selle ala spetsialistile tuttavaid meetodeid.

Valemite (I) või (I') püridasinooni ja püridooni ühendeid on võimalik kasutada ravimitena, eelistatult põletiku, põletikust põhjustatud haiguse või põletikku põhjustava haiguse või immuun- või autoimmuunhaiguse ravis või ennetamisel. Käesoleva leiutise ühendeid on eriti võimalik kasutada SSAO/VAP-1 seotud haiguste, nagu põletikuliste haiguste või seisundite, süsivesiku metabolismiga seotud haiguste ja nendega kaasnevate komplikatsioonide, adipotsüüdi diferentsiooni või funktsiooni hälbega seotud haiguste, vaskulaarsete haiguste ja fibrootiliste seisundite puhul.

- Põletikuliste haiguste ja seisundite näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, konnektiivsete kudede haigus või haigus, nagu anküloseeriv spondüliit, Reiteri sündroom, artriit, reumaatiline artriit, süsteemne juveniilne reumaatiline artriit, osteoartriit, psoriaatiline artriit, sünoviit, vaskuliit, Sjögreni sündroom, Behceti sündroom, taastuv polükondriit, süsteemne erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, süsteemne skleroos, eosinofiilne fatsiit, polümüosiit, dermatomüosiit, reumaatiline polümüalgia, temporaalne artriit, nodoosne polüarteriit, Wegeneri granulomatoos ning konnektiivse koe haigus; seedetrakti põletiku haigused ning seisundid, sealhulgas Crohni tõbi, haavandiline koliit, 5 põletikulise soole haigus ning ärritunud soole sündroom (spastiline käärsool), maksa fibrootilised seisundid, suuõõne limaskesta põletik (stomatiit) ja korduv aftoosne stomatiit; kesknärvisüsteemi põletikulised haigused ning seisundid, nagu multipleksskleroos, epilepsia, Alzherimeri tõbi, vaskulaarne dementsus ning isheemilise insuldiga seostatav isheemia-reperfusiooni kahjustus; pulmonaalsed 10 põletikulised haigused ning seisundid, sealhulgas astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ning äge respiratoorse distressi sündroom ning täiskasvanu respiratoorne distressi sündroom; põletikulised haigused ning naha seisundid, nagu kontaktdermatiit, atoopiline dermatiit, psoriaas, roosea pitüriaas, lame lihhen ning pitüriaas rubra pilaris; fibrootilised haigused, sealhulgas idiopaatiline 15 kopsufibroos, kardio fibroos ning süsteemne skleroos (skleroderma); süsteemne põletikulise reaktsiooni sündroom (sepsis); ning põletikulised ja/või autoimmuunhaigus ja maksa seisundid, sealhulgas autoimmuunne hepatiit, primaarne biliaarne tsiirros, alkohoolne maksahaigus; skleroseeriv kolangiit ja autoimmuunne kolangiit.
- 25 Käesoleva leiutise ühendeid on võimalik kasutada ka süsivesiku metabolismiga seotud haiguste, nagu I ja II tüüpi diabeedi ning nendega kaasnevate komplikatsioonide ravis, mille hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, ateroskleroos, vaskulaarsed retinopaatiad, retinopaatia, nefropaatia, nefriitiline sündroom, polüneuropaatia, mononeuropaatiad, autonoomne neuropaatia, jala 30 haavandid, liigese probleemid ning suurenenud infektsiooni risk; haigused, mis on seotud või mida põhjustavad hälbed adipotsüüdi diferentseerumisel või funktsioneerimisel või sujuvas raku funktsioneerimises, nagu ateroskleroos ja rasvumine; ning vaskulaarsed haigused, nagu krooniline südamerike, kongestiivne

südamerike, ateromatoosne ateroskleroos, mitte ateromatoosne ateroskleroos, isheemiline südamehaigus, müokardiline infarkt, insult, isheemia-reperfusiooni kahjustus, perifeerne arteriaalne oklusioon, oblitereeriv tromboangiit (Buergeri haigus) ning Raynaudi haigus ja fenomen.

- 5 Fibrootilise seisundi näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, maksafibroos ja põletikulised seisundid, mis seda soodustavad, seega äge ja krooniline hepatiit, biliaarne haigus ning toksiline maksakahjustus, kopsufibroos, renaalne fibroos, sealhulgas need, mis kaasnevad diabeetilise nefropaatia, müelofibroosi, pankrease fibroos, skleroderma, konnektiivse koe haigused, 10 armistumine, naha fibroos, kardio fibroos, organi siirdamine, vaskulaarne stenoos, restenoos, arteriaalne fibroos, artrofibroos, rinna fibroos, lihase fibroos, retroperitoneaalne fibroos, kilpnäärme fibroos, lümfinäärme fibroos, põie fibroos, pleuraalne fibroos ning COPD, haigus, mille puhul hingamisteede seinad on fibrootilised müofibroblastide akumulatsiooni ning kollageeni tõttu ja nagu kõik 15 fibrootilised koed, kokku tõmbunud.

Siin kasutatuna hõlmab termin „ravi või ennetamine” profülaktikat või nimetatud haiguse või seisundi ennetamist ning ka esinemisriski vähendamist või nimetatud haiguse leevendamist, parandamist või ravimist, kui haigus on juba diagnoositud.

- Käesoleva leiutise ühendeid on võimalik manustada efektiivses koguses, mis jääb 20 doosi vahemikku umbes 0,1 µg/kg, kuni umbes 300 mg/kg, eelistatult vahemikku 1,0 µg/kg, kuni umbes 10 mg/kg kehakaalu kohta. Käesoleva leiutise ühendeid on võimalik manustada üksiku päevase doosina või on võimalik manustada kogu doos jaotatuna kaheks, kolmeks või neljaks manustamise korraks päeva jooksul.

- Termin „efektiivne kogus” viitab ühendi kogusele, mis tagab ravitavale patsiendile 25 terapeutilise mõju. Terapeutiline mõju võib olla objektiivne (seega mõõdetav testi või markeriga) või subjektiivne (seega annab patsient hinnangu mõju või enesetunde järgi). Selline raviviis ei pruudi haiguse seisundit täielikult parandada. Veel, sellist ravi või ennetamist on võimalik kasutada koos teiste tavapäraste seisundit vähendavate ravidega, mis on selle ala spetsialistile tuttavad.

Teise käesoleva leiutise aspektina on esitatud ka farmatseutiline kompositsioon, mis hõlmab ühe või mitme käesoleva leiutise valemi (I) või (I') püridasooni ja/või püridooni ühendi efektiivset kogust, koos ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava kandjaga, seega ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava kandva aine (või kandjaga) ja/või lisaaine (või abiaine) ja/või muu aktiivse koostisosaga.

Farmatseutilised kompositsioonid võivad sisaldada ühte või mitut käesoleva leiutise püridasooni ja/või püridooni ühendit. Käesoleva leiutise farmatseutilisi kompositsioone on võimalik manustada mis tahes elusolendile, kes võivad kogeda leiutise ühendite mõjusid. Ennekõike kuuluvad selliste elusolendite hulka inimesed, kuigi käesolev leiutis ei ole mõeldud olema nii piirav. Ühte või mitut leiutise ühendit ja ühte või mitut teist aktiivset koostisosa sisaldavat produkti on võimalik kasutada kombineeritud preparaadina samaaegseks, eraldi või järjestikuseks kasutamiseks ravis.

Käesoleva leiutise farmatseutilisi kompositsioone on võimalik manustada mis tahes viisil, millega saavutatakse soovitud eesmärk. Selliste manustamisviiside näidete hulka kuuluvad, kuid ei ole nendega piiratud, parenteraalne, subkutaanne, veenisisene, intraartikulaarne, intratekaalne, intramuskulaarne, intraperitoneaalne ning intradermaalne süstimine ning läbi transdermaalse, rektaalse, bukaalse, oromukosaalse, nasaalse, okulaarse viisi ning läbi sissehingamise ja implantaadiga. Alternatiivselt või samaaegselt võib manustamist sooritada oraalselt. Eriti eelistatud on oraalne manustamine. Manustatav doos sõltub näiteks ravitava seisundi tõsidusest ning ravitava vanusest, tervislikust seisundist, soost, raviloost ning kehakaalust, samaaegse ravi liigist, kui see on olemas, ravi tihedusest ning soovitud mõju olemusest. Doos võib varieeruda sõltuvalt sellest, kas seda manustatakse veterinaari poolt loomale või inimpatsiendile.

Lisaks farmakoloogiliselt aktiivsetele ühenditele, võivad ühendite farmatseutilised kompositsioonid sisaldada sobivaid farmatseutiliselt vastuvõetavaid kandjaid, mis hõlmavad abiaineid ja lisandeid, mis hõlbustavad aktiivse ühendi töötlemist preparaati, mida on võimalik farmatseutiliselt kasutada. Käesoleva leiutise farmatseutilised kompositsioonid toodetakse viisil, mis on tuntud, näiteks tavapärase segamise, granuleerimise, dražee valmistamise, lahustamise, lüofiliseerimise või neile sarnase protsessiga. Seega on võimalik oraalselt

manustamiseks mõeldud farmatseutilisi kompositsioone võimalik saada aktiivse ühendi tahkete abiainetega kombineerimisega, valikuliselt saadud segu jahvatamise ning graanulite segu töötlemisega, peale sobivate lisandite lisamist, vastavalt soovile või vajadusele selleks, et saada tablett või dražee.

- 5 Sellised abiained on täpsemalt täiteaine, nagu sahhariidid, näiteks laktoos või sukroos, mannitool või sorbitool, tselluloos ja/või tärklise preparaadid a/või kaltsiumfosfaadid, näiteks trikalsiumfosfaat või kaltsiumvesinikfosfaat ning ka sideained, nagu tärklised ning nende derivaadid ja/või pastad, kasutades näiteks maisitärklist, nisutarklist, riisitärklist, kartulitärklist, želatiini, tragakanti, 10 metüültselluloosi, hüdroksüpropüülmetüül tselluloosi, naatriumkarboksümetüül tselluloosi ja/või polüvinüülpürrolidooni, derivaate ja/või soovi korral ka lagundavaid aineid, nagu eelnevalt nimetatud tärklised ning ka karboksümetüültärklis, ristlingitud polüvinüülpürrolidoon, agar või algiinhape või selle sool, nagu naatriumalginaat. Ennekõike on lisandid voolu reguleerivad ained ja lubrikandid, näiteks silikoon, talk, 15 steariinhape või selle soolad, nagu magneesiumstearaat või kaltsiumstearaat ja/või polüetüleenglükool. Dražee tuumad on esitatud sobivate katetega, mis vastavalt soovile on maomahlu tõrjuvad. Sel eesmärgil on võimalik kasutada kontsentreeritud sahhariidi solvaate, mis võivad valikuliselt sisaldada kummiaraabikut, talki, polüvinüülpürrolidooni, polüetüleenglükooli ja/või titaaniumdioksiidi, laki solvaate ja 20 sobivaid orgaanilisi lahuseid või lahuste segusid, kuid ka katet, kasutades näiteks tselluloosi derivaate, polüetüleenglükooli ja/või PVP derivaate. Selleks, et toota maomahlu tõrjuvaid katteid, kasutatakse sobivate tselluloosi preparaatide lahuseid, nagu atsetüültselluloos ftalaati või hüdroksüpropüülmetüültselluloos ftalaati. Aeglase vabanemise või viivitatud vabanemisega kompositsioone on võimalik 25 kasutada koos kindlate abiainetega, nagu meakrüülhappe – etüülakrülaad kopolümeerid ja metakrüülhappe – metüül metüülakrülaadi kopolümeere. Tableti või dražee katetesse võib lisada värvaineid või pigmente tuvastamise eesmärgil või selleks, et iseloomustada erinevaid aktiivse ühendi dooside kombinatsioone.

- Teiste oralselt manustatavate farmatseutiliste kompositsioonide hulka kuuluvad, 30 želatiinist valmistatud push-fit kapslid ning ka pehmed želatiinist valmistatud suletud kapslid ning plastifitseerijad, nagu glütserool või sorbitool. Push-fit kapslid võivad sisaldada aktiivseid ühendeid graanulite kujul, mida on võimalik segada

täiteainetega, nagu laktoos, sideainetega, nagu tärklised ja/või lubrikandid, nagu talk või magneesiumstearaat ja valikuliselt stabiliseerijatega. Pehmetes kapslites on aktiivsed ühendid eelistatult lahustatud või suspendeeritud vedelikud, nagu rasvased õlid või vedel parafiin. Veel võib lisada stabilisaatoreid.

- 5 Parenteraalseks manustamiseks sobivate kompositsioonide hulka kuuluvad steriilsed vedelikulahused ja mittevedelikulahused. Käesoleva leiutise ühendeid on samuti võimalik manustada parenteraalselt, kasutades suspensioone ja emulsioone farmatseutiliste vormidena. Kasulike mittevedelikulahuste näidete hulka kuuluvad propüleenglükool, polüetüleenglükool, taimeõli, kalaõli ning süstitavad orgaanilised
- 10 estrid. Vedelikukandjate näidete hulka kuuluvad vesi, vesi-alkoholi lahused, emulsioonid või suspensioonid, sealhulgas soolalahus ning puhverdatud meditsiinilised parenteraalsed kandjad, sealhulgas naatriumkloriidi lahus, Ringeri dekstroosilahus, dekstroos pluss naatriumkloriidi lahus, laktoosi sisaldav Ringeri lahus või fikseeritud õlid. Parenteraalse farmatseutilise doosi vormide
- 15 moodustamiseks kasutatavate aktiivsete ühendite vedeliku omaduste parandamiseks mõeldud lahustajate ja kaaslahustite näited on propüleenglükool, polüetüleenglükoolid ja tükklodekstriinid. Veenisisese manustatavate infusioonide kandjate näidete hulka kuuluvad vedeliku ja toitaine täiendajad, elektrolüüdi täiendajad, nagu need, mis baseeruvad Ringeri dekstroosil ja nende sarnased.
- 20 Süstitavaid preparaate, nagu lahuseid, suspensioone või emulsioone, on võimalik moodustada vastavalt tuntud käsitusale, kasutades sobivaid hajutavaid või niisutavaid aineid ja suspendeerivaid aineid vastavalt vajadusele. Kui aktiivsed ühendid on vees lahustuvas vormis, näiteks vees lahustuvate soolade vormis, võib steriilne süstitav preparaat kasutada mittetoksilisi parenteraalselt vastuvõetavat
- 25 lahjendit või lahustit, näiteks süstimiseks kasutatavat vett. Kui aktiivsed ühendid on mitte vees lahustuvas vormis, kasutatakse steriilseid, sobivaid lipofiilseid lahuseid või kandjaid, nagu rasvane õli, näiteks seesamiõli või sünteetilisi rasvhappe estreid, näiteks etüüloleaat, triglütseriidid või polüetüleenglükool. Alternatiivselt võivad süstitavad vedelikususpensioonid sisaldada aineid, mis suurendavad viskoossust,
- 30 näiteks naatriumkarboksümetüül tselluloosi, sorbitooli ja/või dekstraani. Valikuliselt võib suspensioon sisaldada ka stabilisaatoreid.

Veel, valemi (I') ühendeid on võimalik kasutada kui sünteesi vahendajaid teiste ühendite suhtes, täpsemalt teiste farmatseutiliselt aktiivsete koostisosade suhtes, mis on kättesaadavad valemi (I') ühenditest, näiteks funktsionaalsete rühmade asendajate või modifikatsiooni tutvustamisega.

5

Farmakoloogilised testid

VAP-1 SSAO aktiivsuse in vitro piiramine

VAP-1 SSAO aktiivsust mõõdeti, kasutades ühendatud kolorimeetrilist meetodit peamiselt vastavalt meetodile, mida on kirjeldatud monoamiini oksüdaasi ja seotud ensüümide suhtes (Holt, A., et al., Anal. Biochem. 244: 384–392 (1997)). Aktiivsuse mõõtmiseks kasutati VAP-1 SSAO allikana Hiina hamstri munasarja (CHO) rakkudes väljendatud rekombinantset inimese VAP-1 SSAO-d. Sünnipäraseid CHO rakud omavad ebaolulist SSAO aktiivsust. Neid rakke ja nende kasvu on eelnevalt kirjeldatud (Smith, D.J., et al., J. Exp. Med. 188: 17–27 (1998)). Raku lüsaat valmistati umbes $3,6 \times 10^8$ raku 25 ml lüüsi puhvril suspendeerimisega (150 mM NaCl, 10 mM Tris-aluse pH 7,2, 1,5 mM MgCl₂, 1% NP40) ning inkubeerimisega üleöö temperatuuril 4 °C pöörleval laual. Lüsaat puhastati tsentrifuugimise jõuga 18000 g 5 minutit toatemperatuuril ning ülemist vedelikukihti kasutati koheselt analüüsis. VAP-1 SSAO analüüs sooritati 96-avalistel mikrotiitri plaatidel järgmiselt.

20 Igasse avasse lisati vastavalt vajadusele eelnevalt määratletud kogus inhibiitorit. Inhibiitori kogus varieerus igas analüüsis, kuid üldiselt oli selle lõplik kontsentratsioon vahemikus 1 nM ning 50 µM. Kontrollides inhibiitor puudus. Inhibiitori täielik maht oli 20 µl vees. Seejärel lisati järgnevad reaktiivained. 0,2 M kaaliumfosfaadi puhver, mille pH oli 7,6, täielikule reaktsioonimahule 200 µl, 50 µl

25 värskelt valmistatud kromogeenset lahust, mis sisaldas 1 mM vanilliinhapet, 500 µM 4-aminopüridiini ja 8 U/ml mädarõika peroksidaasi ning CHO rakkude lüsaadi kogust, mis sisaldas VAP-1 SSAO-d, mis põhjustas muutuse 0,6 A₄₉₀ tunnis. See jäi analüüsi lineaarsesse reaktsiooni vahemikku. Plaat inkubeeriti 30 minutit temperatuuril 37 °C ning taustabsorptsioon mõõdeti lainepikkusel 490 nm,

30 kasutades Wallac Victor II lugejat. Ensüümi reaktsiooni algatamiseks lisati 20 µl 10 mM bensüülamiini (lõplik kontsentratsioon = 1 mM) ning plaat inkubeeriti 1 tund

temperatuuril 37 °C. Absorptsiooni suurenemist, mis peegeldas VAP-1 SSAO aktiivsust, mõõdeti lainepikkusel 490 nm. Piiramine esitati inhibitsiooni protsendina võrreldes kontrolliga peale taustabsorptsiooni korrigeerimist ning IC₅₀ väärtused arvutati, kasutades tarkvara GraphPad Prism.

5

VAP-1 SSAO aktiivsuse võrdlus kogu roti MAO aktiivsuse vastu

Roti MAO valmistati roti maksast, loputades 1 g maksa proovi korduvalt 14 ml KCl-EDTA lahuses selleks, et eemaldada veri. Seejärel 1 g maksa proov homogeniseeriti 4 ml jääkülmas kaaliumfosfaadi puhvris (0,1 M, pH 7,4) koos Ultra-Turrax homogeniseerijaga (seadistus 11000 rpm, 4 x 10 s). Peale tsentrifugimist jõuga 500 g 10 minutit temperatuuril 4 °C, eemaldati ülemine vedelikukiht ettevaatlikult ning seda tsentrifugiti jõuga 12300 g 15 minutit temperatuuril 4 °C. Ülemine vedelikukiht vabastati ning settinud mitokondrid resuspendeeriti 4 ml värskes fosfaadi puhvris ning tsentrifugiti nagu eelnevalt. Mitokondreid suspendeeriti 4 ml fosfaadi puhvris ning homogeniseeriti Ultra-Turrax homogeniseerijaga (seadistus 11000 rpm, 2 x 10 s). Mitokondri preparaati jaotati ning säilitati temperatuuril -70 °C. Kogu MAO aktiivsust mõõdeti sarnasel viisil, mida kasutati VAP-1 SSAO puhul, väljaarvatud see, et SSAO ensüüm asendati MAO ensüümiga. Igasse avasse lisati vastavalt vajadusele eelnevalt määratletud kogus inhibiitorit. Inhibiitori kogus varieerus igas analüüsis, kuid üldiselt oli selle lõplik kontsentratsioon vahemikus 10 nM ning 800 µM. Kontrollides inhibiitor puudus. Inhibiitori täielik maht oli 20 µl vees. Seejärel lisati järgnevad reaktiivained. 0,2 M kaaliumfosfaadi puhver, mille pH oli 7,6, täielikule reaktsioonimahule 200 µl, 50 µl värskelt valmistatud kromogeenset lahust (nagu eelnevalt) ning 50 µl MAO preparaati (või vajalik kogus MAO-d). Plaat inkubeeriti 30 minutit temperatuuril 37 °C ning taustabsorptsioon mõõdeti lainepikkusel 490 nm, kasutades Wallac Victor II lugejat. Ensüümi reaktsiooni algatamiseks lisati 20 l 5 mM türamiini (lõplik kontsentratsioon 0,5 mM) ning plaat inkubeeriti 1 tund temperatuuril 37 °C. Absorptsiooni suurenemist, mis peegeldas MAO aktiivsust, mõõdeti lainepikkusel 490 nm. Piiramine esitati inhibitsiooni protsendina võrreldes kontrolliga peale taustabsorptsiooni korrigeerimist ning IC₅₀ väärtused arvutati, kasutades tarkvara

GraphPad Prism. Positiivsete kontrollidena MAO inhibitsiooni suhtes, lisati avadesse klogüliin ja pargüliin (vastavalt MAO-A ja -B inhibiitorid) koguses 0,5 µM.

Näidete 13–83 ühendite võime piirata VAP-1 SSAO aktiivsust spetsiifilisusega VAP-1 SSAO suhtes roti MAO vastu on esitatud tabelis 2. Tulemused viitavad sellele, et
5 leiutise ühendid on inimese VAP-1 SSAO aktiivsuse spetsiifilised inhibiitorid. Seega on käesoleva leiutise ühenditel eeldatav terapeutiline rakendus haiguste ja seisundite ravis, milles inimese adhesiooni molekulil VAP-1 SSAO aktiivsusel on oluline roll.

Tabel 2. Näitena esitatud ühendite potents ja spetsiifilisus

Ühendi kood	VAP-1 SSAO piirav aktiivsus IC ₅₀ (µM)	Täielik MAO piirav aktiivsus (%)
13	15	100 µM juures 0%
14	0,37	100 µM juures 0%
16	0,64	100 µM juures 24%
17	236	100 µM juures 22%
22	~60	100 µM juures 0%
25	0,35	100 µM juures 0%
27	2,0	100 µM juures 3%
28	3,6	100 µM juures 10%
29	0,27	100 µM juures 9%
34	1,60	100 µM juures 24%
36	16	100 µM juures 3%
39	2,0	100 µM juures 8%
42	0,72	100 µM juures 2%
43	0,078	100 µM juures 5%
46	0,34	100 µM juures 9%
52	3,5	100 µM juures 9%

	41	EE – EP2683711 B1
54	0,28	100 µM juures 0%
57	0,044	100 µM juures 5%
58	0,17	100 µM juures 5%
59	0,080	250 µM juures 14%
61	0,30	250 µM juures 17%
Ühendi kood	VAP-1 SSAO piirav aktiivsus IC ₅₀ (µM)	Täielik MAO piirav aktiivsus (%)
62	0,28	250 µM juures 21%
63	0,070	50 µM juures 5%
65	0,063	250 µM juures 8%
68	0,18	250 µM juures 6%
70	0,14	50 µM juures 18%
71	0,17	50 µM juures 16%
73	2,2	50 µM juures 0%
74	0,10	50 µM juures 0%
75	0,22	50 µM juures 0%
78	0,80	50 µM juures 3%
81	0,031	50 µM juures 5%
83	0,073	50 µM juures 0%

Katse näited

Kõik eksperimendid sooritatakse transgeensete hiirtega, kellel väljendub inimese VAP-1/SSAO. Selliseid hiiri on võimalik luua, ristates näiteks inimese AOC3 (hAOC3) knock-in hiired, kellel on sünnipärase hiire AOC3 geeni funktsioon eemaldatud, hiire AOC3 geeni inimese AOC3 geeniga asendamisega, kasutades 5 geeni sihtimise tehnoloogiat homoloogse rekombinatsiooniga embrüonsetes tüvirakkudes, mis seejärel süstitakse blastotsüütidesse, mis genereerivad kimääritaolised hiire, kellest on võimalik tuletada homosügootsed hAOC3

transgeensed knockout hiired sigitamise ning hiirte valimisega, kellel esineb hAOC3 transgeen koos hiirtega, kellel on soovitud genotüüp ning järglase valimisega, kellel esineb hAOC3 knock-in geen soovitud taustal.

5 Kõik looma eksperimendid sooritatakse kooskõlas eetilise käitumise ning korrapärase ühiskondliku loomade heaolu ning kasutuse poliitikaga.

Katse näide 1. SSAO inhibiitorite *in vivo* mõjud metüülamiini ekskretsioonile läbi uriini

10 See uuring sooritati selleks, et määratleda käesoleva SSAO inhibiitorite aktiivsus *in vivo*. Selleks määratleti metüülamiini ekskretsioon, naturaalne SSAO substraat transgeensete mTIEhVAP1 hiirte uriinis, mis väljendavad täispikka inimese VAP-1 endoteeli kudedes hiire TIE-1 promotori all. mTIEhVAP-1 hiired loodi nii, nagu kirjeldatud artiklis Stolen et al. *Circulation Reserach* 2004; 95: 50–57.

15 Transgeensetele hiirtele manustati, kas käesoleva SSAO inhibiitoreid (5 mg/kg intraperitoneaalselt) uuringu päevadel 1 ja 2 või tuntud hüdrasiini SSAO inhibiitoreid, peamiselt (1S, 2R)-2-(1-metüülhüdrasino)-1,2-difenüületanool (BTT-2079), mis on avalikustatud artiklis Nurminen et al. *J. Med. Chem.* 2011 (ajakirjanduses), (5 mg/kg intraperitoneaalselt) uuringu päeval 1. Uurin koguti enne ja pärast doseerimist ajavahemikes 0–24 tundi, 42–48 tundi ning 48–72 tundi. Uriinis olevat metüülamiini 20 mõõdeti vastavalt mujal kirjeldatud viisidele (*Am. J. Pathology* 168 (2006) 718–726, *Analytical Biochem* 384 (2009) 20–26 ning *J. Pharm. Pharmacol.* 1989, 41: 97–100). Iga hiire kogu uriini ekskretsiooni arvutamiseks kasutati kogutud murdosades mõõdetud kontsentratsioone.

25 Ühendi 43 (hall tulp) ja BTT-2079 (valge tulp) mõju päevasele metüülamiini ekskretsioonile läbi uriini on esitatud joonisel fig 1. Sarnased tulemused saadi teiste siin avalikustatud SSAO inhibiitoritega.

Katse näide 2. SSAO/VAP-1 inhibiitorite renoprotektiivsed mõjud diabeetilise nefropaatia hiire mudelis

Diabeet võib põhjustada progressiivse renaalse fibroosiga seostatavat diabeetilist nefropaatiat (DN), vähendades lõpuks funktsioneerivat renaalset massi. Selleks, et hinnata SSAO inhibiitorite mõju renaalsele fibroosile, rakendatakse diabeetilise nefropaatia suhtes väljakujunenud Db/db diabeetilist hiire mudelit.

- 5 Diabeetilised db/db hiired ja db/m kontrollhiired muudetakse transgeensteks inimese VAP-1. Selliseid hiiri on võimalik luua eelnevalt kirjeldatud viisil loodud inimese AOC3 (hAOC3) knock-in hiirte ristamisega, milles sünnipärane hiire AOC3 geeni funktsioon on eemaldatud db/db hiirtega ning hAOC3 db/db või hAOC3 db/m järglaste valimisega, kellel esineb hAOC3 knock-in geen, kas db/db või db/m taustal.
- 10 Kõik nende eksperimentide aspektid (majutus, eksperimenteerimine ning loomadest vabanemine) sooritatakse üldises kooskõlas Laboriloomade hoole ja kasutuse juhendiga (National Academy Press, Washington, D.C., 1996).

- Uuritavat ainet hinnatakse võimalik renoprotektiivse mõju suhtes diabeetilise nefropaatia hiire mudelis. Uuritavat ainet ja kandjat manustatakse
- 15 intraperitoneaalselt (IP) kord päevas 42 järjestikusel päeval isastele db/db hiirtele (BKS Cg-Lepr db/Lepr db) vanuses 15 nädalat, kui mitte insuliinist sõltuv diabeet on täielikult kujunenud. Db/m hiiri kasutatakse paindlike normaalsete kontrollidena. Võrreldes db/m hiirtega, esineb db/db hiirtel tõusnud plasma kreatiin, mis märgib kahjustatud neerufunktsiooni, ning ka hüperglükeemia ja düslipideemia (LDL, kogu
- 20 kolesterool ning triglütseriidi). Diabeetilisi hiiri seostatakse rasvumise, polüuuria, albuminuuria ning suurenenud murdosalise uriini Na⁺ ekskretsiooniga (FENa), mis viitab kahjustatud toruja Na⁺ reabsorptsioonile. Endogeense kreatiniini puhastus (CCr), eeldatav kerajas filtratsiooni kiirus, näib diabeetilistes hiirtes olevat madalam kui db/m hiirtes.

- 25 Elufaasi lõppemisel sooritatakse lahkamine, sealhulgas kudede kogumine ja säilitamine. Kõikide loomade parem neer säilitatakse 10% neutraalses puhverdatud formaliinis. Pikad sektsioonid kärbitakse ning töödeldakse parafiini plokkideks, jaotatakse 3 mikronilisteks osadeks ning määratakse perioodhappega Schiff (PAS), hindamiseks valgusmikroskoobiga. Mesangiaalse matriksi laiendus hinnatakse 50
- 30 glomeruuliga neeru kohta, vastavalt allpool esitatud protokollis esitatud poolkvantitatiivsele hindamise skeemile.

Viitekümmend glomeerulit igast neerust, hinnatakse mesangiaalse matriksi laienduse suhtes, vastavalt järgnevale süsteemile.

Minimaalne: kallak 1, matriksi poolt hõivatud glomerulaarse mahu 0–25%
Mõõdukas: kallak 2, matriksi poolt hõivatud glomerulaarse mahu 25–50%
Keskmine: kallak 3, matriksi poolt hõivatud glomerulaarse mahu 50–75%
Tõsine: kallak 4, matriksi poolt hõivatud glomerulaarse mahu 75–100%

Väikest glomerulaarset mesangiaalset matriksit on nähtud normaalsetes loomades, kuid meangiaalse matriksi laienemine on iseloomulik mitmele haiguse staadiumile, nagu I tüüpi diabeedile. Mesangiaalne matriks hõlmab baasmembraani ja seostatavaid polüanioonseid proteoglükaane ning teisi molekule, mis värvitakse punasest lillaks perioodhape Schiff (PAS) meetodiga. Seega on PAS positiivse materjali kogus päsmakeses on esineva mesangiaalse matriksi koguse mõõt.

- 5 Iga looma viitekümmet glomeerulit hinnatakse 200-kordse suurendusega ning hinnatakse laienenud mesangiaalse matriksi suhtes, kasutades eelnevalt kirjeldatud hindamissüsteemi. Keskmine rühma mesangiaalse matriksi laienduse hinne arvutatakse iga looma kohta hinnatud glomeeruli hinde liitmisega. Seejärel liidetakse mesangiaalse matriksi laienduse tulemus kõikide loomade kohta rühmas ning jaotatakse loomade arvuga rühma kohta selleks, et saada keskmine rühma mesangiaalse matriksi ulatuse tulemus.
- 15

- Käesoleva SSAO inhibiitorite tulemuseks on doosist sõltuv vähenemine mesangiaalse matriksi laienduse tulemus, võrreldes mesangiaalse matriksi laienduse tulemusega ravimata db/db mitte insuliinist sõltuva I tüüpi diabeedi hiirtega.
- 20

Katse näide 3. Ühepoolne kuseteede obstruktsioon – renalse fibroosi mudel

- Näites 1 kirjeldatud viisil loodud transgeensetele mTIEhVAP1 hiirtele manustatakse lahustit või uuritavat ainet intraperitoneaalselt viis päeva enne ravi ning seitse päeva peale ravi. Inhibiitorit ja lahustit süstitakse igal teisel päeval sobivas koguses selleks, et piirata SSAO-d. Kõigile loomadele antakse laborisööta ning vett ettevalmistuseta.
- 25

Isased hiired vanuses 6–7 nädalat (20–25 g kehakaaluga) tuimestatakse isofluraan (2-kloro-2-(difluorometoksü)-1,1,1-trifluoro-etaani) sissehingamisega ning enne ravi süstitakse neile subkutaanselt 0,05–0,1 mg/kg buprenorfiini. Hiired allutatakse ühepoolsele kuseteede obstruktsioonile (UUO) või teeseldud operatsioonile. UUO

5 hiirtel ligeeritakse vasakpoolne kusejuha 4-0 haavaniidiga kahest kohast ning ligatuuride vahele tehakse löige selleks, et hoida ära vastandlikku kuseteede põletikku. Hiired tapetakse seitse päeva peale ravi.

Neerukahjustust hinnatakse biokeemiliselt, uriini albumiini ekskretsiooni ja kreatiini puhastumise mõõtmisega ning veel histoloogiliselt, kasutades Massoni trikroomi ja

10 perjoodhappe Schiff meetodit.

Kõigis uuringutes kasutatakse ühesuunalist ANOVA ja Dunnetti analüüsi selleks, et tuvastada erinevused ravitud ja lahusti rühmade vahel. Erinevusi peetakse märkimisväärseteks, kui väärtus on $*P < 0,05$.

Esitada on võimalik reduktsiooni renaalses fibroosis, mis on tõestatud statistiliselt

15 märkimisväärse reduktsiooniga hindamises võrreldes kontrollidega.

Katse näide 4. VAP-1 inhibiitorite mõju neointimaalsele ja mediaalsele fibroosi vaskulaarses seinas

Neointimaalne ja mediaalne paksendamine on varajane ja oluline staadium ateroskleroosi haiguskole arengus ning restenoosi oluline komponent. Sellega

20 kaasnevad fibrootilised muutused vaskulaarse seina neointimas ja kattes. See uuring hindab SSAO blokeerimise rolli fibrootilises haiguses, hinnates uuritava aine (väikese molekuliline SSAO inhibiitori) süsteemse ülekande (igapäevase intraperitoneaalse süstimisega) mõju mansett-indutseeritud neointimaalsele paksenemisele (mansett-indutseeritud stenoos) ApoE3 Leiden hiirte, kellele esineb

25 sünnipärase hiire AOC3 geeni asemel inimese AOC3 geen (vastavalt eelnevale kirjeldusele loodud hAOC3 knock-in hiire) reiearteris, kellele on määratud mõõdukas western tüüpi dieet.

Meetodid: 40 isast hAOC3 ApoE3*Leiden hiirt (vanuses 12 nädalat) toidetakse kergelt hüperkolesteroleemilise toiduga kolm nädalat enne kirurgilise manseti

30 siirdamist. Ravi sisaldas igapäevast intraperitoneaalset süstimist 1) lahusega; 2)

deksametasooniga joogivees koguses 9 mg/l; 3) igapäevase intraperitoneaalse süstiga, mis sisaldas 10 mg/kg uuritavat ainet; 4) ainega koguses 30 mg/kg, mis algas üks päev enne operatsiooni ning jätkus eksperimendi perioodi jooksul. Päeval 0 sooritatakse operatsioon, seega pannakse hiire mõlema reiearteri ümber
5 mittepiirav mansett (2–3 mm pikkune). Kahe nädala pärast tapetakse histomorfomeetrilise analüüsi jaoks 10 hiirt igast rühmast selleks, et väljendada kiirendatud ateroskleroosi haiguskollete piiramise ja neointima formatsiooni kogust. Nähakse märkimisväärset katte ja neointima formatsiooni reduktsiooni dekametasooniga ravitud positiivses kontrollrühmas ning mõlemas uuritava ainega
10 ravitud rühmas, võrreldes NaCl 0,9% ravitud kontrollrühmaga. Seda peegeldab suurenenud luumeni suurus HPS-iga märgistatud veresoone segmentide näidetes SSAO inhibiitoriga ravitud rühmas, võrreldes kontrollrühmaga. Vaskulaarset terviklikkust ei ole mõjutatud.

Need uuringud näitavad, et süsteemne SSAO inhibiitorite manustamise tulemuseks
15 on väiksem neointimaalne paksenemine (neointimaalne fibroos) ApoE3 Leiden hiirte manseti mudelis, võrreldes kontrolliga ravitud rühmaga.

Katse näide 5. Maksafibroos

Metioniinkoliini puudulikul (MCD) dieedil olevatel hiirtel areneb sügav steatoos (rasvunud maks) põletikuga nädalatel 6–8 ning järgnevalt fibroos. See on arvestatud
20 NASH (mitte alkohoolne steatohepatiit) mudel ning seega võib seda kasutada selleks, et uurida uuritava aine mõju NASH-i vähendavatele omadustele, nagu hepaatiline põletik ja fibroosile (kollageen ja konnektiivse koe sisu).

C57Bl/6 hiiri, kellel esineb sünnipärase hiire AOC3 geeni asemel inimese AOC3 geen (hAOC3 knock-in hiir), luuakse hiire AOC3 geeni inimese AOC3 geeni
25 asendamisega, kasutades geeni sihtimise tehnoloogiat homologse rekombinatsiooniga embrüoonsetes tüvirakkudes, mis seejärel süstitakse kimäärtaolisi hiiri genereerivatesse blastotsüütidesse, millest on võimalik sigitamise ja hAOC3 transgeeni omava hiire valimisega tuletada homosügootsed hAOC3 transgeensed knockout hiired.

4–8 C57Bl/6 hAOC3 hiirte rühmast kahte toidetakse kuus nädalat MCD dieedi alusel. Ühele rühmale manustatakse sobivate doseerimise intervallidega ning sobival viisil uuritavat ainet ja teisele manustatakse ainult lahust. Peale kuute nädalat hiired tapetakse ning kahe rühma maksade kollageeni ja konnektiivse koe sisu on võimalik uurida ja võrrelda Van Giesoni märgistamise ning märgistamise taseme väljendamisega kahes rühmas. Põletiku taset kahe rühma maksades on võimalik hinnata ja võrrelda maksa osade H&E värviga märgistamise ning mikroskoopiliselt põletikuliste fookuste lugemisega. Kõikides uuringutes kasutatakse sobivaid statistilisi katseid selleks, et tuvastada märkimisväärsed erinevuse ravigitud ja lahuse rühmade vahel. Erinevusi peetakse märkimisväärsedeks, kui väärtus on $P < 0,05$.

Esitada on võimalik reduktiooni fibroosis ja põletikus, mis on tõestatud statistiliselt märkimisväärsed reduktiooniga hindamises võrreldes kontrollidega.

Katse näide 6. Kollageen-indutseeritud artriidi piiramine hiirel

15 Hiire kollageen-indutseeritud artriit (CIA) on sageli kasutatav mudel nii autoimmuunse artriidi algsete mehhanismide kui ka potentsiaalse artriidivastaste ainete tõhususe hindamiseks.

Uuring sooritatakse 14 hiirte rühmaga selleks, et saada statistiliselt korrektsed tulemused. DBA/1 hiired muudetakse transgeenseteks inimese VAP-1. Selliseid hiiri on võimalik luua, ristates inimese APC3 (hAOC3) knock-in hiired, kellel esineb sünnipärase hiire AOC3 geeni asemel inimese AOC3 geen, DBA/1 hiirtega ning valides hAOC3 DBA/1 järglased, kellel esineb DBA/1 taustal hAOC3 knock-in geen.

Artriidi induktsiooniks immuniseeritakse hAOC3 DBA/1 hiiri (isased, vanuses 10–12 nädalat, umbes 25 g rasked, avalikustatud näiteks USA patendis nr 6624202), nelja subkutaanselt selga süstitava süstiga, mis sisaldavad Freundi täielikus abiaines emulgeeritud veise II tüüpi kollageeniga (100 µg). Päeval 21 süstitakse loomi intraperitoneaalselt 100 µg PBS-is lahjendatud II tüüpi kollageeniga. See tüvi on väga vastuvõtlik II tüüpi veise kollageeniga indutseeritud CIA-le. Peale teist immuniseerimist hakkab 1–2 nädala jooksul areneb polüartriit, millega kaasneb umbes 80% juhtudest haiguse esinemine (Joosten et al., J. Immunol. 159: 4094–

4102. 1997). Artriidi arengut hinnatakse alates 21. päevast. Loomi ravitakse 2,5 nädalat peale teise süsti manustamist, kuid enne artriidi puhangut (päev 23). Intraperitoneaalset ravi käesoleva ühenditega (10 mg/kg – üks doos kaks korda päevas) alustatakse päeval 23 ning jätkatakse kuni päevani 27.

- 5 Määratletakse reduktsioon kumulatiivses hindes ($p < 0,05$ Dunni katsega, millele järgneb Kruskal-Wallis katse).

Katse näide 7. Eksperimentaalne autoimmuunne entsefaliit

10 Retsidiveeruv-remiteeruv eksperimendiline autoimmuunne entsefalomüeliit (EAE) on sageli kasutatav multipleksskleroosi (MS) mudel. Seda indutseeritakse SJL/J hiirtes täielikus Freundi abiaines (CFA) oleva müeliin proteolipiidi proteiini peptiidi 139–151 (PLP 139–151) immuniseerimisega. SJL/J hiired muudetakse transgeenseks inimese VAP-1. Selliseid hiiri on võimalik luua, ristides inimese AOC3 (hAOC3) knock-in hiired, kellel on sünnipärane hiire AOC3 geen asendatud

15 inimese AOC3 geeniga, SJL/J hiirtega ning valides hAOC3 SJL/J järglased, kellel esineb SJL/J taustal hAOC3 knock-in geen.

Immuniseerimine põhjustab raku vahendatud immuunse reaktsiooni, mille sihtmärgiks on kesknärvisüsteemi (CNS) valgeollus, mille tulemuseks on paralüüs, mis ilmneb 10–12 päeva hiljem. Enamik hiiri taastub algsest haiguspuhangust 5–7

20 päevaga, kuid seejärel esineb neil üks või rohkem paralüüsi kordumist. Arvatakse, et kordusi põhjustab raku vahendatud immuunsuse aktiveerimine uutele müeliini peptiidi epitoopidele, protsessile, millele viidatakse kui epitoobi levikule. Sellel mudelil on mitu multipleksskleroosiga ühist tunnust, sealhulgas: (1) müeliini peptiidi spetsiifiliste T-rakkude polükloonaalne aktiveerimine, (2) epitoobi leviku vahendatud

25 retsidiveeruv-remiteeruva haiguse kulgu, (3) põletikuliste tsütokiinide seotus haiguse patogeneesis, nagu TNF- α , IFN- γ , IL-2 ja IL-17, (4) neuronaalne degeneratsioon, (5) ning tundlikkus turustatud MS-i haigust modifitseerivate ainete allasurumise suhtes.

EAE indutseerimiseks valmistatakse emulsioon, milleks segatakse võrdsetes

30 kogustes PLP 139–151 peptiidi lahust (1,5 mg/ml PBS-is) täieliku Freund abiainega

(CFA), mis sisaldab 2 mg/ml kuumuse tapetud *Mycobacterium tuberculosis* tüve H37RA (MTB). Täielik Freundi abiaine valmistatakse MTB lahustamisega mittetäielikus Freundi abiaines nii, et saavutatud kontsentratsioon on 2 mg/ml.

5 MTB ja PLP 139–151 peptiidi emulsiooni jaoks valmistatakse kolm 5 ml partiid, mis sisaldavad 2,5 ml CFA-d ning 2,5 ml PLP 139–151 peptiidi lahust. Segu segatakse jääl 15–20 minutit 5 ml partiidena, kasutades Ultra-Turrax T25 hajutamise instrumenti (IKA-Labortechnik, 17000 rpm). Emulsioon viiakse enne süstimist 1 ml süstaldesse.

10 Sünnipärase hiire AOC3 geeni asemel inimese AOC3 geeni omavad emased SJL/J hiired (hAOC3 knock-in hiired) tuimestatakse isofluoriini sissehingamisega enne nende tagakeha raseerimist. Igale hiirele süstitakse subkutaanselt nelja kohta võrdsete vahemikega risti tagumisse külge 50 µl PLP 139–151/CFA emulsioon (kokku 200 µl). Hiiri jälgitakse igapäevaselt ning nende kaal registreeritakse. Tavaliselt esinevad esimesed kliinilised EAE ilmingud 10–12 päeva peale
15 immuniseerimist. Enamik hiiri taastuvad algsest haiguspuhangust 5–7 päeva jooksul, kuid seejärel esineb neil üks või rohkem paralüüsi kordust. EAE tõsidust hinnatakse iga päev 40 päeva jooksul, kasutades avaldatud ja väljakujunenud hindamise režiimi (Bebo et al., 2001, *J. Immunol.* 166(3): 2080–2089).

20 Kõik doseerimise lahused manustatakse oralselt või subkutaansete süstidega päevadel 0–15. Uuritavate ainete doos on vahemiku 5–80 mg/kg ning doosi maht on 10 ml/kg (oraalne) või 20 ml/kg (subkutaanne).

Entsefalomüelliidi kliinilisi sümptomeid suruvad alla käesoleva SSAO inhibiitorid. Hindamine baseerub peamiselt võimetuse hinde ja kehakaalu väärtustel. Vastavalt sobivusele rakendatakse andmete analüüsi, kasutades kahesuunalist ANOVA-t
25 koos Tukey analüüsiga selleks, et määratleda ravimõjude märkimisväärsust.

Katse näide 8. LPS-indutsseitud kopsupõletik

Lipopolüsahhariid (LPS)-indutseeritud ägeda kopsupõletiku mudelit ja tulemuseks oleva, näiteks artiklis Yu et al., 2006, *Am. J. Pathol.* 168: 718–726 kirjeldatud Bronhialveolaarse lavaaži (BAL) raku arve kasutatakse selleks, et demonstreerida
30 käesoleva SSAO inhibiitorite terapeutilist aktiivsust.

Näites 1 kirjeldatud viisil ettevalmistatud mTIEVAP-1 transgeensed hiired või hiired, kellel esines sünnipärase hiire AOC3 geeni asemel inimese AOC3 geen (hAOC3 knock-in hiir, kes loodi vastavalt eelnevalt kirjeldatule) tuimestatakse halotaaniga. Hiirtele manustatakse 50 µl LPS-i (2 µg/looma kohta) ninna mikropipetiga.

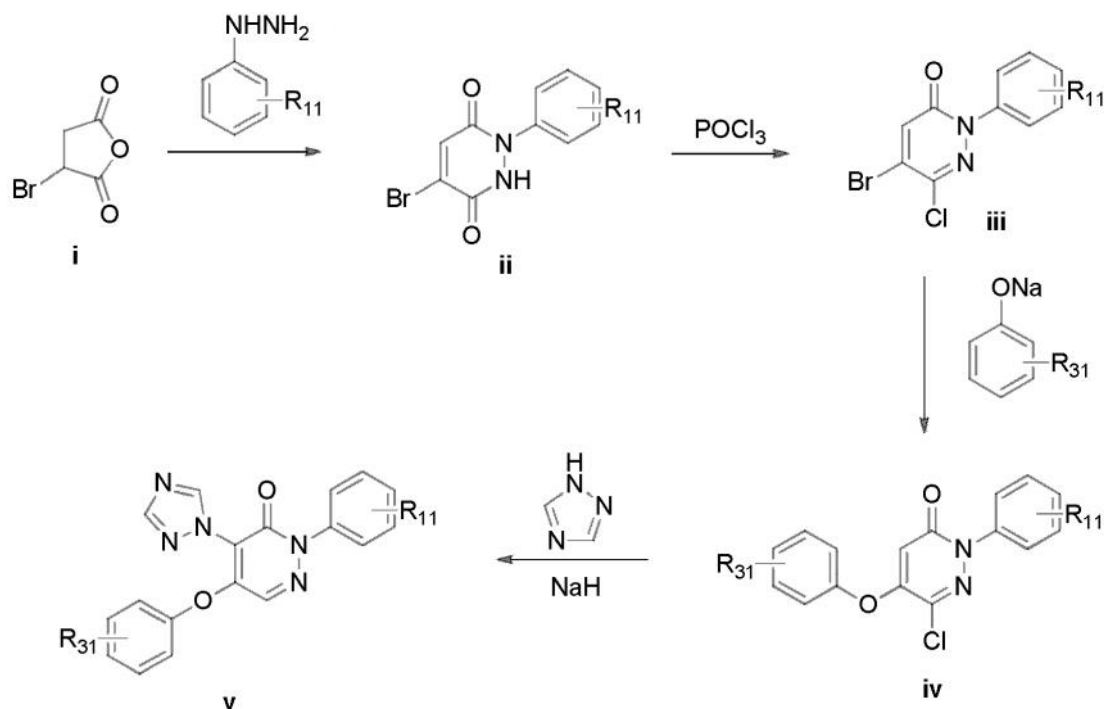
- 5 Teatavasti tagab selline doos maksimaalse neutrofiilse akumulatsiooni alveolaarjätkes. Kontroll loomadele manustatakse ainult lahust. Hiired tapetakse 24 tundi peale LPS-i manustamist. BAL saadakse, kasutades järjestikku sooritatud pesusid 1 ml soolalahusega. Saadud osad tsentrifugeeritakse ning kogu raku arv mõõdetakse, kombineeritud osad resuspendeeritakse fosfaadiga puhverdatud soolalahuses (PBS), võrk hematotsütomeetriga. BAL-i rakkude mikroskoopiliseks uurimiseks kasutatakse ka Diff-Quick märgistamist. Biokeemilisteks analüüsideks kasutatakse esimest rakuvaba BAL-i vedeliku osa.

SSAO inhibiitorid vähendavad märkimisväärselt BAL-i vedelikus LPS-indutseeritud BAL-i rakkude arvu ning TNF- taseme suurenemist.

15 Üldised protseduurid

Järgnevad näited illustreerivad valemi (I) või (I') valmistamist.

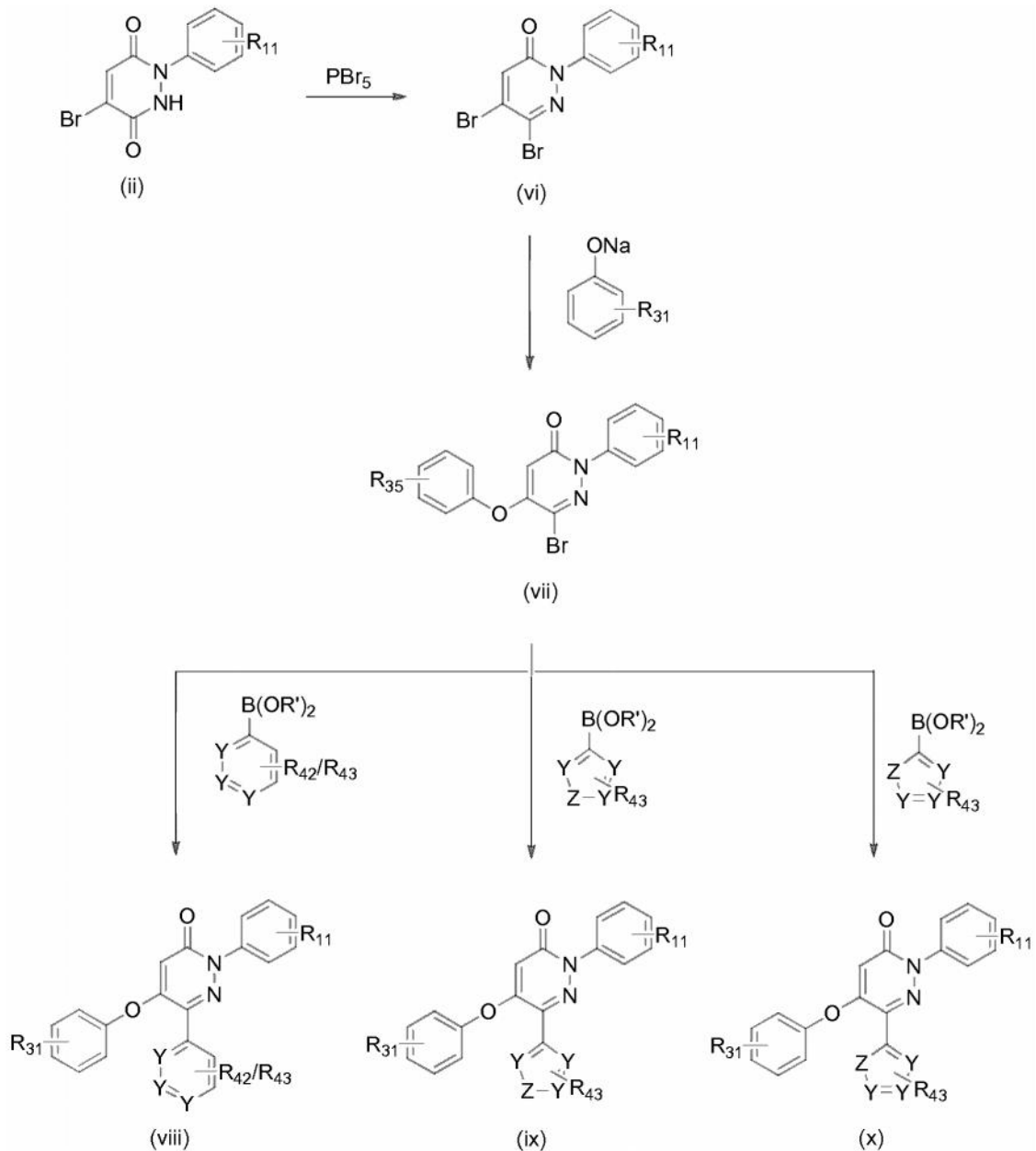
Üldine protseduur 1. Üldise struktuuri (v) süntees



milles R₁₁ vastab eelnevalt defineeritule või H ja R₃₁ on H või vastavad eelnevalt defineeritule.

1-arüül-4-bromo1-fenüülpüridasiin-3,6(1H,2H)-dioonid **(ii)** valmistati vastavatest arüülhüdrasiinidest ja bromomaleiin anhüdriidist **(i)** (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. Helv. Chim. Acta 1954, 37, 523). Broom arüüloksü vahetus saavutati vastavate fenolaatide kasutamisega (Balonak, S.; Ostrowicz, A. Polish J. Chem. 1990, 64, 741) selleks, et saada struktuurist iii struktuur iv. Katsetatud struktuuri iv 6-kloro asendaja vahetamine 1H-1,2,4-triasooliga NaH olemasolul sooritati läbi ümberpaigutamise reaktsiooni selleks, et varustada 4-(1H-1,2,4-triasool-1-üül)-ga asendatud derivaate **(v)**.

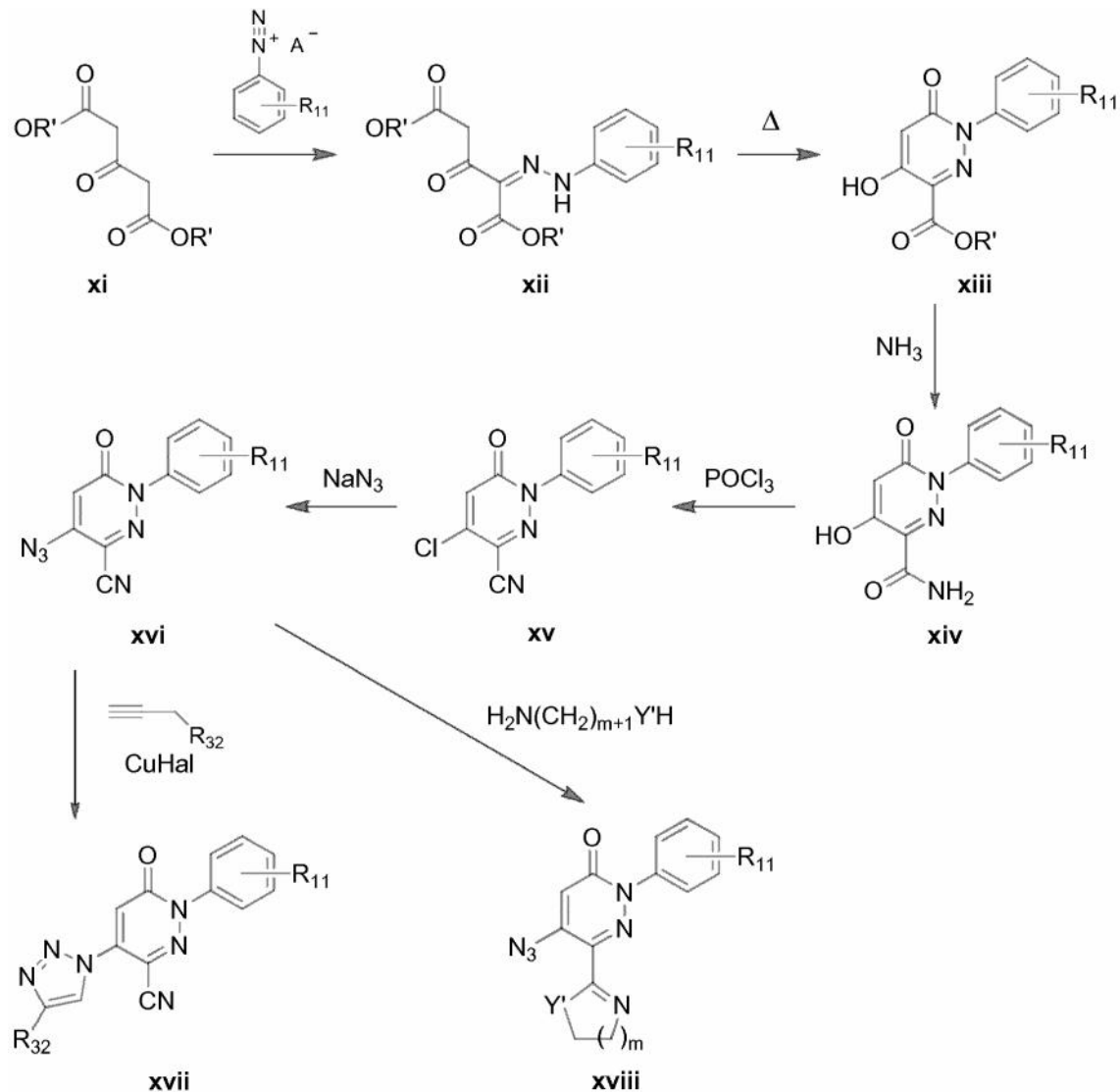
Üldine protseduur 2. Üldise struktuuri (viii), (ix), ja (x) süntees



milles R_{11} , R_{31} , R_{42} ja R_{43} on H või vastavad iseseisvalt eelnevalt defineeritule ja iga Y on iseseisvalt CH või N; ning Z on O, S, NH või NR_{43} .

- 2-arüül-5,6-dibromopüridasiin-3(2H)-oonid (vi) valmistati alustades bromomaleiin anhüdiidiga (i) läbi struktuuri ii (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. Helv. Chim. Acta 1954, 37, 523). Struktuuri vi asendamise reaktsioon fenolaatidega sooritati regioselektiivselt, andes tulemuseks 5-arüüloksüga asendatud derivaadid (vii). Struktuuri vii Suzuki reaktsioonis koos mitme arüüli ja heteroarüüli boroonhappe derivaadiga (Collot, V.; Dallemagne, P.; Bovy, P.R.; Rault S. Tetrahedron 1999, 55, 6917) saadi 6-arüüli ja 6-heteroarüüliga asendatud püridasiinoonid (viii-x).

Üldine protseduur 3. Üldise struktuuri xiii–xviii süntees

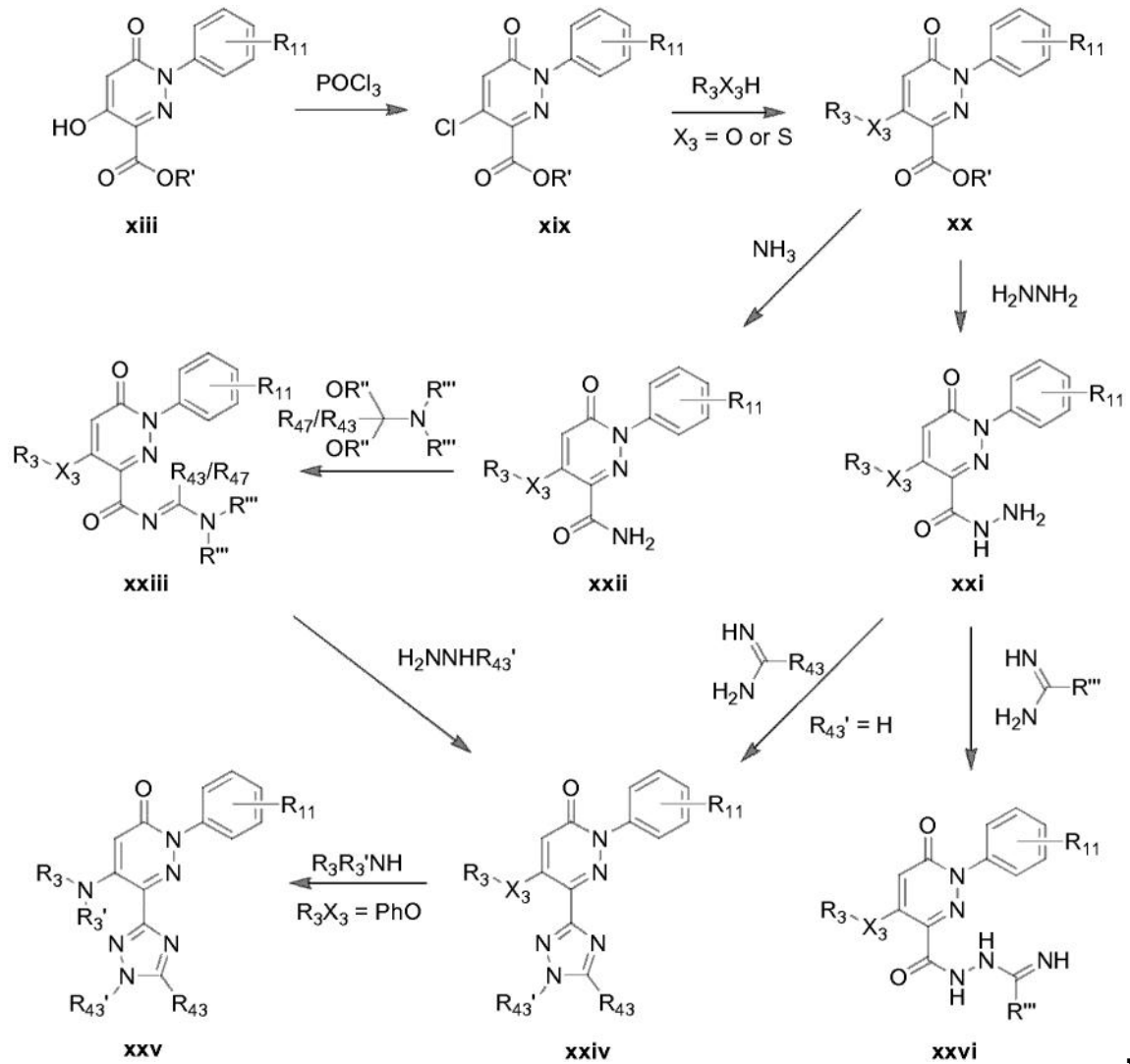


milles R₁₁ on H või vastab eelnevalt defineeritule, Y' on NH või CH₂, Hal on halogeen, m on 1 või 2 ning R' on alküül ja A on mis tahes anioon.

- 5 Alküül 1-arüül-4-hüdrosü-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadid (**xiii**) valmistati kahes etapis läbi struktuuri **xii**, alustades dialküül atsetoondikarboksülaatidega (**xi**) (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. *Hereocyclic Chem.* 1989, 26, 169). Läbi struktuuri **xv** struktuuri **xiv** enoolse OH ja karboksüülamiidi funktsioonide tavapärase transformatsioonide tulemuseks oli asidonitriilid **xvi**. Struktuuri **xvi** klikk-reaktsioon koos alküünidega andsid tulemuseks (1H-1,2,3-triasool-1-üül)-ga asendatud püridasiinoonid (**xvii**), samas kui tsüano rühma kondensatsioonid koos mitme 1,2- ja 1,3-difunktsionaalse ühendiga
- 10

andis tulemuseks püridasiooni derivaadid, milles positsioonil 6 on 1,3-heterotsükiline ühik (xviii).

Üldine protseduur 4. Üldise struktuuri xx–xxvi süntees



- 5 milles R_{11} on H või vastab eelnevalt defineeritule, $\text{R}_{43}=\text{R}_{43}'$ on H või vastavad iseseisvalt eelnevalt defineeritule ning R_3 , X_3 , R_{47} , R_{32} ja R_{33} vastavad eelnevalt defineeritule ning iga R' , R'' ja R''' on iseseisvalt alküül.

Alküül 1-arüül-4-kloro-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadid (xix) saadi struktuurist xiii, vastavalt kirjanduse meetodile (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 471). 4-kloro asendajate asendamine saavutati, kasutades vastavaid fenolaate (Dajka-Hal sz, B. et al. Tetrahedron 2004, 60, 2283) või vastavalt alkoholi, tiofenooli, tioli, amiini või aniliini derivaate (Marlow, A. L. et

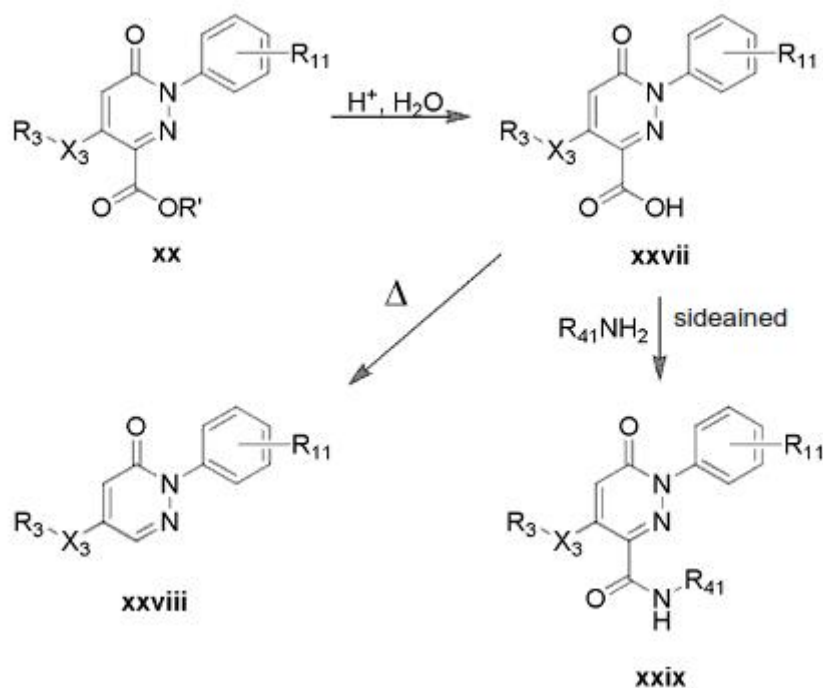
al. USA patenditaotlus nr US 2005/0256123; Marlow, A. L. et al. Patendikoostöölepingu rahvusvaheline taotlus nr WO 2007/044084) selleks, et saada **xx**. Karbohüdrasiidid **xxi** ja karboksamiidid **xxii** valmistati, kasutades tavapäraseid transformatsiooni. Struktuuri **xxii** reaktsioonid amiid

5 dialküülatsetaalidega andis tulemuseks atsüülamidiinid **xxiii**, mis muudeti koos hüdrasiinidega vastavateks 1,2,4-triasooli derivaatideks **xxiv** (Lin, Y.; Lang, Jr., S. A.; Lovell, M. F.; Perkinson, N. A. J. Org. Chem. 1979, 44, 4160). Struktuuri **xxi** reaktsioonides koos amidiinidega moodustati vastavalt reaktsioonitingimustele, kas

asendatud hüdrasiid (**xxvi**) või 1,2,4-triasooli derivaadid (**xxiv**) (Fukui, K.; Kakeya, N.; Taguchi, M. USA patent 4,578,479). 5-fenoksü derivaatide **xxiv** ($R_3X = PhO$)

10 suhtes sooritati mitme amiiniga sobivad asendusreaktsioonid selleks, et saada ühendid **xxv**.

Üldine protseduur 5. Üldise struktuuri xxvii–xxix süntees

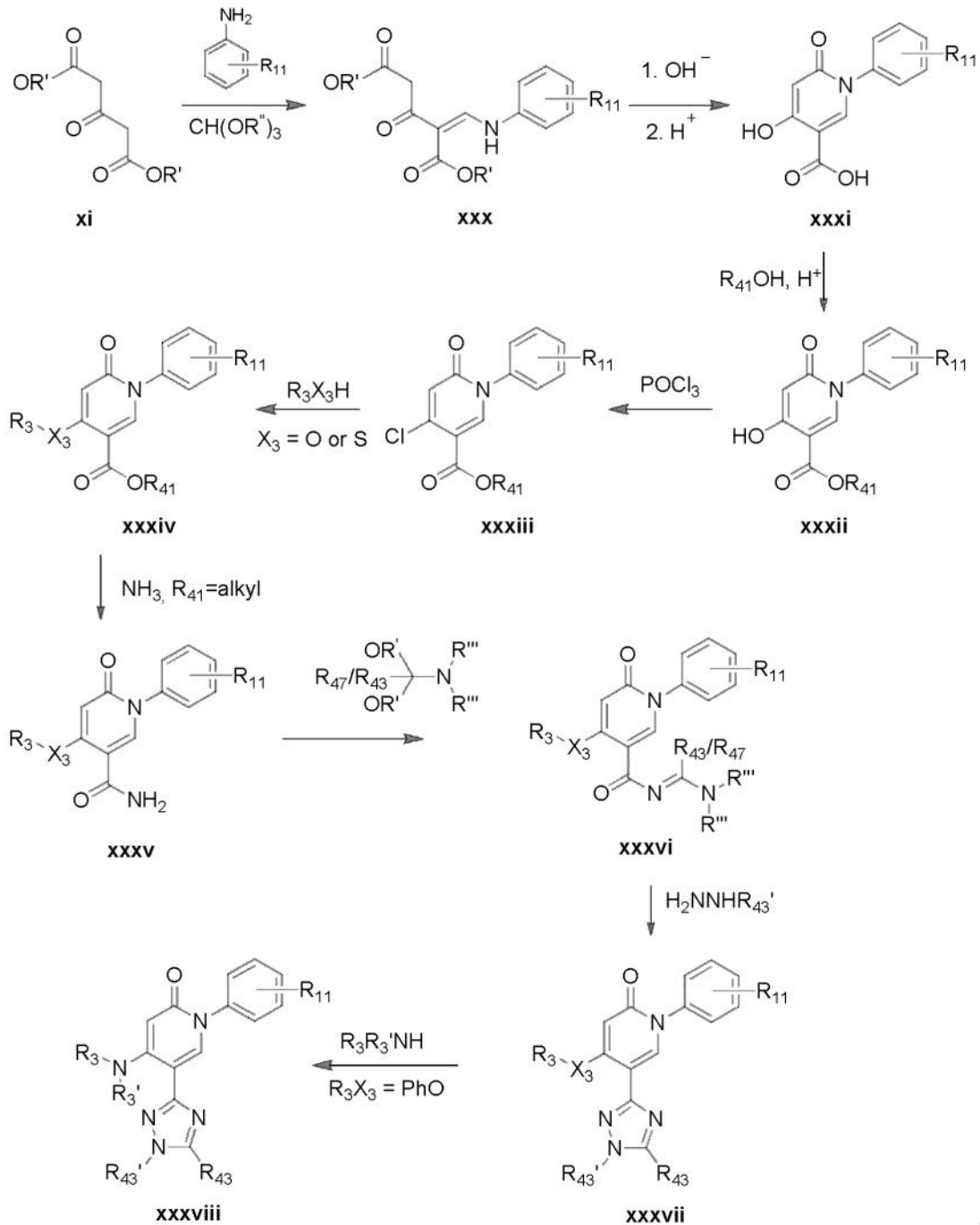


15 milles R_{11} on H või vastab eelnevalt defineeritule ning R_3 , X_3 ja R_{41} vastavad eelnevalt defineeritule ja R' on alküül.

Struktuuri **xx** estri funktsiooni hüdrolüüs andis tulemuseks vastavad karboksüülhappe derivaadid (**xxvii**), mille dekarboksüleerimise tulemuseks oli 6-

asendamata püridasiinoonid (**xxviii**). Struktuuri **xxvii** ühendamisest mitme amiiniga andis tulemuseks karboksamiidid **xxix**.

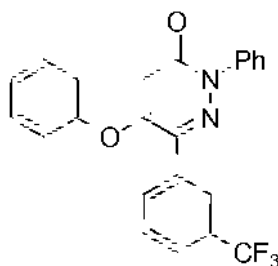
Üldine protseduur 6. Üldise struktuuri süntees



- 5 milles R_{11} ja $\text{R}_{43}'=\text{R}_{43}$ on H või vastavad iseseisvalt eelnevalt defineeritule, X_3 , R_3 , R_3' , R_{41} ja R_{47} vastavad eelnevalt defineeritule ning iga R' , R'' ja R''' on iseseisvalt alküül.

1-arüül-4-hüdrosü-6-okso-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksüülhapete (xxx) valmistamine sooritati, alustades dialküül 3-okso-2-[(arüülamino)metüülen]glutaraatidega (xxx) (Wolfbeis, O.S. Chem. Ber. 1981, 114, 3471), kasutades reaktsioonitingimusi, mida rakendati vastavate asa-analoog püridasiinkarboksüülhapete sünteesis (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. Hereocyclic Chem. 1989, 26, 169). Struktuuri xxxi esterifiktsiooni tulemuseks oli xxxii. Teistes ühenditele xxxiii–xxxviii suunatud xxxii transformatsioonides rakendati vastavate püridasiini analoogide valmistamise protseduure (vaata skeemi 4).

10 **Näide 1. 5-fenoksü-2-fenüül-6-[(3-trifluorometüül)fenüül]püridasiin-3(2H)-ooni (ühend 21) süntees**

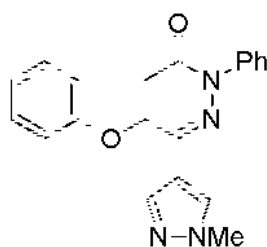


Etap A. 6-bromo-5-fenoksü-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni valmistamine: 5,6-dibromo-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-oon (Meier, K.; Ringier, B. H.; Druey, J. Helv. Chim. Acta 1954, 37, 523) (6,01 g, 18,2 mmol) ja naatriumfenolaat (3,25 g, 19,1 mmol) lahustati kuiva MeCN-ga (280 mL) ning lahust segati 0,5 tundi toatemperatuuril. Peale aurustamist lahustati toorprodukt CHCl_3 -s (400 mL), ekstraheeriti küllastunud NaHCO_3 -e lahuses (200 mL). Orgaaniline faas kuivatati (Na_2SO_4) ja aurustati. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (n-heksaan : EtOAc = 4 : 1), mille tulemuseks oli peamine ühend (5,05 g, 81%).

Etap B. 5-fenoksü-2-fenüül-6-[(3-trifluorometüül)fenüül]püridasiin-3(2H)-ooni valmistamine: Segatud 6-bromo-5-fenoksü-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni (207 mg, 0,60 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35 mg, 0,03 mmol) ja degaseeritud DME (9 mL) segule lisati 3-(trifluorometüül)fenüülboroonhape (137 mg, 0,72 mmol) ning peale seda NaHCO_3 -e (102 mg, 1,2 mmol) lahus H_2O -s (2,1 mL). Reaktsioonisegu kuumutati jõulise segamisega argooni atmosfääris temperatuuril 80 °C 12 tundi. Seejärel segu aurustati vähendatud surve all ning jääk puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi

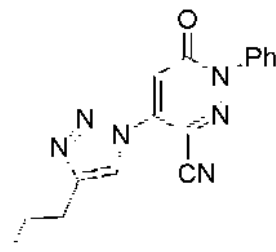
geelil (n-heksaan : EtOAc = 2 : 1) selleks, et saada soovitud ühend valge kristallilise tahke ainenä (210 mg, 86%). Mp 146–148 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6,18 (s, 1H, H-4), 7,15–7,20 (m, 2H), 7,32–7,43 (m, 2H), 7,47–7,53 (m, 4H), 7,60 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,62–7,67 (m, 2H), 7,72 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 8,11 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,16 (s, 1H) ppm.

Näide 2. 6-(1-metüül-1H-püraasool-4-üül)-5-fenoksü-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni (ühend 17) süntees



Segatud 6-bromo-5-fenoksü-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni (vaata näidet 2) (207 mg, 0,60 mmol), Pd(PPh₃)₄ (35 mg, 0,03 mmol) ja degaseeritud DME (9 mL) segule lisati 1-metüülpüraasool-4-boroonhappe pinakoolester (150 mg, 0,72 mmol) ning järgnevalt NaHCO₃-e (102 mg, 1,2 mmol) lahus H₂O-s (2,1 mL). Reaktsioonisegu kuumutati jõulise segamisega argooni atmosfääris temperatuuril 80 °C 12 tundi. Seejärel segu aurustatu vähendatud surve all ning jääk puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (n-heksaan : EtOAc = 1 : 1) selleks, et saada soovitud ühend valge kristallilise tahke ainenä (61 mg, 29%). Mp 195–197 °C, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3,97 (s, 3H, CH₃), 6,10 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, C₆H₅), 7,33–7,55 (m, 6H, 2 x C₆H₅), 7,64 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, C₆H₅), 8,03 (s, 1H, NCH), 8,11 (s, 1H, NCH) ppm.

20 Näide 3. 6-okso-1-fenüül-4-(4-propüül-1H-1,2,3-triasool-1-üül)-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitrili (ühend 32) süntees



Etap A. 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi valmistamine: Metüül 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-

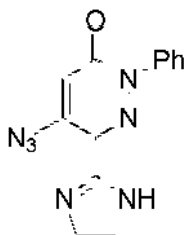
karboksülaad (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T.J. *Hereocyclic Chem.* 1989, 26, 169) (2,00 g, 8,1 mmol) lahustati 25% metanoelses NH₃-e lahuses (25 mL) ja segu hoiti toatemperatuuril 3 päeva. Seejärel moodustatud tahke aine filtreeriti, pesti Et₂O-ga ning kuivatati, saades tulemuseks kollakasvalge tahke aine (1,60 g, 85%).

- 5 *Etapp B.* 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili valmistamine: 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidile (500 mg, 2,16 mmol) lisati POCl₃ (5 mL) ja segu segati temperatuuril 80 °C 3 tundi. Seejärel valati segu jääkülma vette (50 ml) ning ekstraheeriti EtOAc-ga (2 x 15 mL). Orgaanilised faasid kuivatati (Na₂SO₄) ning aurustati. Jääk puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (n-heksaan : EtOAc = 3 : 1), andes tulemuseks valge tahke aine (190 mg, 38%).

- 15 *Etapp C.* 4-asido-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili valmistamine: 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili lahusele (120 mg, 0,52 mmol) DMF-is (5 mL) lisati NaN₃ (101 mg, 1,55 mmol) ning segu segati temperatuuril 20 °C 2 tundi. Seejärel valati segu H₂O-sse (25 mL) ning moodustatud sade korjati filtratsiooniga, saades tulemuseks valge tahke aine (101 mg, 82%).

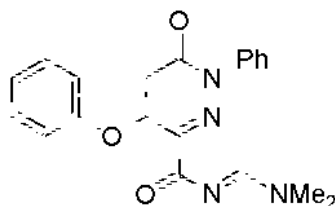
- 20 *Etapp D.* 6-okso-1-fenüül-4-(4-propüül-1H-1,2,3-triasool-1-üül)-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili valmistamine: 4-asido-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili lahusele (300 mg, 1,26 mmol) MeCN-is (5 mL) lisati 1-pentüün (86 mg, 1,26 mmol) ja CuI (50 mg) ning seejärel segati segu tagasivoolus. Peale 4 tundi segu aurustati vaakumis ning puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (n-heksaan : EtOAc = 2 : 1), saades tulemuseks kollakasvalge tahke aine (312 mg, 81%). Mp 192–195 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₃), 1,67–1,76 (m, 2H, CH₂), 2,70–2,78 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂), 7,52–7,64 (m, 5H, C₆H₅), 7,69 (s, 1H, H-5), 8,67 (s, 1H, CH-triasool) ppm.

Näide 4. 5-asido-6-(4,5-dihüdro-1H-imidasool-2-üül)-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-oon (ühend 47, ei ole leiutise osa)



4-asido-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitriili lahusele (vaata näidet 4) (200 mg, 0,84 mmol) tolueenis (10 mL) lisati etüleendiamiin (50 mg, 0,84 mmol) ja pTsOH (145 mg, 0,84 mmol). Segu segati muutuva temperatuuri juures 14 tundi ning seejärel aurustati vaakumis. Jääk puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (n-heksaan : EtOAc = 1 : 4), andes tulemuseks kollakasvalge tahke aine (78 mg, 33%). Mp 238–240 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3,28–3,36 (m, 2H, CH₂), 3,83–3,95 (m, 2H, CH₂), 5,76 (s, 1H, CH), 6,89 (br s, 1H, N-H), 7,38–7,43 (m, 1H, C₆H₅), 7,48–7,53 (m, 2H, C₆H₅), 7,61–7,67 (m, 2H, C₆H₅) ppm.

10 **Näide 5. N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül] mamidiini (ühend 23) süntees**

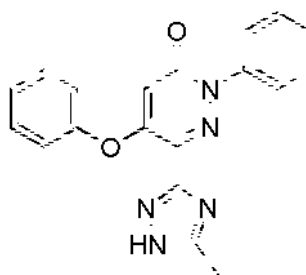


Etap A. Metüül 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi valmistamine: Metüül 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 471) (8,06 g, 30,4 mmol), naatriumfenolaat trihüdraadi (5,18 g, 30,4 mmol) ja DMF-i (150 mL) segu segati toatemperatuuril 20 tundi. Lahus aurustati vaakumis ning jääk jaotati vee (200 mL) ja EtOAc (200 mL) vahel. Orgaaniline faas jagati ning vedeliku faas ekstraheeriti EtOAc-ga (2 x 100 mL). Järgnevalt pesti kombineeritud orgaanilised ekstraktid külma 3% NaOH (2 x 100 mL) ja külma veega (2 x 100 mL) ning seejärel kuivatati (Na₂SO₄) ja aurustati vaakumis. Tahke aine jäägile lisati Et₂O (50 mL) ning beež kristalliline produkt (7,05 g, 72%) filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (50 mL).

Etap B. 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi valmistamine: Metüül 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (10,00 g, 31 mmol) lahusele MeOH-s (100 mL) lisati külm 25% metanoolne ammoniaagi lahus (200 mL). Segu segati toatemperatuuril 45 minutit ning seejärel eemaldati ammoniaak vaakumis toatemperatuuril. Seejärel lahus aurustati vaakumis temperatuuril 40–50 °C ning tahke aine jääk lahustati EtOAc-s (50 mL). Beeži kristallilise produkti sadestamine esines siis, kui lahustile lisati Et₂O (150 mL). Kristallid (7,25 g, 76%) filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (30 mL).

Etap C. N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül] mamiidi valmistamine: 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi (1,45 g, 4,7 mmol) ja N,N-dimetüül mamiid dimetüül atsetaali (2,50 g, 21 mmol) segu segati temperatuuril 90 °C 15 minutit. Seejärel jahutati segu toatemperatuurini, lisati Et₂O (30 mL) ja kristalliline produkt filtreeriti ning pesti Et₂O-ga (2 x 20 mL) selleks, et saada beežid kristallid (1,44 g, 84%). Mp 175–176 °C, ¹H NMR (400 MHz, (CDCl₃) 3,22 (s, 3H, NCH₃), 3,24 (s, 3H, NCH₃), 6,13 (s, 1H, H-5), 7,18–7,24 (m, 2H, C₆H₅), 7,29–7,36 (m, 1H, C₆H₅), 7,37–7,43 (m, 1H, C₆H₅), 7,45–7,52 (m, 4H, C₆H₅), 7,60–7,66 (m, 2H, C₆H₅), 8,71 (s, 1H, N=CH) ppm.

Näide 6. 5-fenoksü-2-fenüül-6-(5-metüül-1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni (ühend 51) süntees

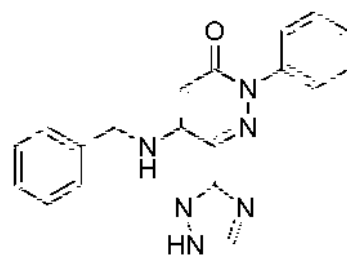


Etap A. N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül]atsetamidiini valmistamine: 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi (vaata näidet 6) (0,60 g, 1,95 mmol), N,N-dimetüül atsetamiid dimetüül atsetaali (1,80 g, 13,5 mmol) ja tolueni (5 mL) segu

segati temperatuuril 50 °C 45 minutit. Seejärel jahutati segu toatemperatuurini, lisati Et₂O (30 mL) ning kristalliline produkt filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (2 x 20 mL) selleks, et saada beežid kristallid (0,58 g, 79%).

Etap B. 5-fenoksü-2-fenüül-6-(5-metüül-1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni valmistamine: Hüdrasiin hüdraadi (82 mg, 1,6 mmol), jäist atsetaanhappe(2,3 g) ja N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül]atsetamidiini (557 mg, 1,5 mmol) segu segati temperatuuril 90 °C 1,5 tundi. Peale seda, kui segu oli jahutatud toatemperatuurini, lisati Et₂O (20 mL), sadestatud tahke aine filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (2 x 20 mL).
10 Toorprodukt rekristalliseeriti EtOAc ja n-heksaani segust selleks, et saada peamine ühend beežide kristallidena (395 mg, 77%). Mp 245–247 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2,41 (s, 3H, CH₃), 5,88 (s, 1H, H-5), 7,26–7,60 (m, 10H, 2 x C₆H₅) ppm.

Näide 7. 5-bensüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni (ühend 42) süntees



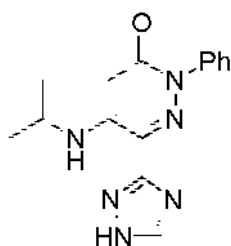
15

Etap A. 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni valmistamine: Hüdrasiin hüdraadi (246 mg, 4,9 mmol), AcOH (6,5 mL) ja N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül]mamiidiini (vaata näidet 6) (1628 mg, 4,5 mmol) segu segati temperatuuril 90 °C 1,5
20 tundi. Peale seda kui segu oli jahutatud toatemperatuurini, lisati Et₂O (30 mL) ning sadestatud tahke aine filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (2 x 25 mL) selleks, et saada soovitud ühend beeži kristallilise produktina (1240 mg, 83%).

Etap B. 5-Bensüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni valmistamine: 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni
25 (100 mg, 0,3 mmol) ja bensüülamiini (200 mg, 1,9 mmol) segu segati lämmastiku keskkonnas temperatuuril 200 °C 30 minutit. Õline segu jahutati toatemperatuurini ja kristalliseeriti Et₂O (20 mL) töötusega. Tahke aine produkt filtreeriti, pesti Et₂O-

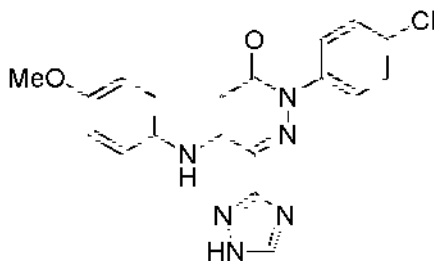
- ga (2 x 20 ml) ja lahustati EtOAc-s (100 mL). Järgnevalt pesti lahus 5% vedela AcOH (3 x 30 mL) ja veega (3 x 30 mL). Orgaaniline faas kuivatati (Na₂SO₄) ja aurustati. Toorprodukt rekristalliseeriti iPr₂O ja EtOAc segust selleks, et saada peamine ühend valge kristallilise ainenä (78 mg, 75%). Mp 192–193 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 4,54 (d, 2H, J = 5,6 Hz, CH₂), 5,80 (s, 1H, H-5), 7,28–7,72 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,24 (br s, 1H) 8,86 (br s, 1H), 14,70 (br s, 1H) ppm.

Näide 8. 5-isopropüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni (ühend 29) süntees



- 10 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinoon (vaata näidet 8) (140 mg, 0,42 mmol), isopropüülamiin (355 mg, 6 mmol) ja EtOH (4 mL) viidi 10 mL survestatud reaktsiooni vialli. Segu kuumutati mikrolaine ärritusega temperatuuril 150 °C 60 minutit. Seejärel lahustati aurustati ja jääk kristalliseeriti Et₂O (15 mL) töötlusega. Toorprodukt filtreeriti ja rekristalliseeriti EtOH ja Et₂O (10 mL) segust
- 15 vahekorraga 3 : 2 selleks, et saada valge kristalliline aine (94 mg, 76%). Mp 203–205 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1,27 (d, 6H, J = 6,3 Hz, CH₃), 3,71–3,77 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 5,83 (s, 1H, H-4), 7,37–7,66 (m, 5H, C₆H₅), 8,32 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H) ppm.

- Näide 9. 2-(4-klorofenüül)-5-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni (ühend 57) süntees**
- 20



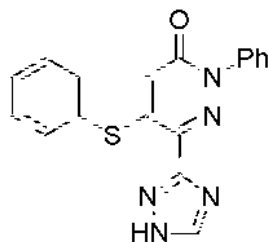
Etapp A. Metüül 1-(4-klorofenüül)-4-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi valmistamine: Metüül 4-kloro-1-(4-klorofenüül)-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 471) (20,00 g, 0,067 mol), p-anisidiini (16,66 g, 0,135 mol) ja EtOH (200 mL) segu destilleeriti 16 tundi ning seejärel jahutati toatemperatuurini. Sade filtreeriti, pesti külma EtOH-ga (50 mL). Toorprodukt rekrustalliseeriti EtOH-st selleks, et saada beežid kristallid (23,5 g, 91%).

Etapp B. 1-(4-klorofenüül)-4-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi valmistamine: Metüül 1-(4-klorofenüül)-4-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (20,0 g, 0,052 mol), hüdrasiin hüdraadi (5,40 g, 0,108 mol) ja EtOH (200 mL) segu destilleeriti 16 tundi ning seejärel jahutati toatemperatuurini. Sade filtreeriti, pesti külma EtOH-ga (30 mL) ja kuivatati selleks, et saada beežid kristallid (18,2 g, 91%).

Etapp C. 2-(4-klorofenüül)-5-[(4-metoksüfenüül)-amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni valmistamine: 1-(4-klorofenüül)-4-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-okso-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi (10,0 g, 0,026 mol), mamidiinatsetaadi (3,64 g, 0,035 mol) ja n-PrOH (150 mL) segu destilleeriti 1 tund. Seejärel lahus aurustati vaakumis ning jääk puhastati kolonnkromatograafiaga neutraalsel Al₂O₃-l, kasutades eluendina esiteks EtOAc-d, seejärel CHCl₃-e ja MeOH (4 : 1) segu. Soovitud murdosad aurustati ning jääk rekrustalliseeriti THF-i ja MeOH segust selleks, et saada beežid kristallid (5,9 g, 58%). Mp 251–252 °C, ¹H-NMR (DMSO_{d6}) 3,80 (s, 1H, H-Me), 5,87 (s, 1H, H-4), 6,95–7,84 (m, 8H, 2 x C₆H₄), 8,49 (br s, 1H, Ar-NH), 9,99 (br s, 1H, 1,2,4-triasool-H), 14,80 (br s, 1H, 1,2,4-triasool) ppm.

25

Näide 10. 2-fenüül-5-fenüülsulfanüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinooni (ühend 16) süntees



Etapp A. Metüül 6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi valmistamine: 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (Schober, B. D.; Megyeri, G.; Kappe, T. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 471) (1,32 g, 5 mmol) lahusele kuivas DMF-is (15 mL), lisati tiofenool (0,55 g, 5 mmol) ja K₂CO₃ (2,07 g, 15 mmol). Segu segati 1 tund ning seejärel valati jääkülma vette (40 mL). Sadestatud toorprodukt filtreeriti ja rekristalliseeriti EtOAc ja MeOH segust selleks, et saada kahvatukollane kristalliline aine (1,31 g, 78%).

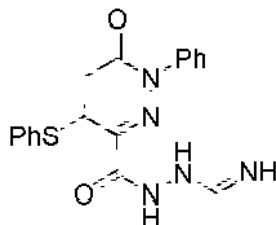
Etapp B. 6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi valmistamine: 25 mL survestatud viaalis segati metüül 6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (338 mg, 1 mmol) ja 25% metanoolse ammoniaagi lahuse (10 mL) segu toatemperatuuril 4 tundi. Lahusti aurustati ning tahke aine jääk rekristalliseeriti EtOH-st selleks, et saada kahvatukollane kristalliline aine (249 mg, 77%).

Etapp C. N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül] mamidiini valmistamine: 6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi (193 mg, 0,6 mmol) ja N,N-dimetüül mamiidatsetaali (1 mL) segu segati temperatuuril 120 °C 1 tund ning seejärel aurustati vaakumis. Jääk kristalliseeriti Et₂O (10 mL) töötlusega selleks, et saada soovitud produkt valge kristallilise aina (196 mg, 88%).

Etapp D. 2-fenüül-5-fenüülsulfanüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasiinoooni valmistamine: Hüdrasiin hüdraadi (30 mg, 0,6 mmol) lahusele AcOH-s (1 mL) lisati N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-üül)karbonüül] mamidiin (189 mg, 0,5 mmol). Reaktsioonisegu segati temperatuuril 90 °C 1 tundi ning seejärel aurustati vaakumis. Öline jääk kristalliseeriti Et₂O (10 mL) töötlusega. Tahke aine rekristalliseeriti EtOH-st selleks, et saada valge kristalliline produkt (120 mg, 70%). Mp 245–250 °C, ¹H NMR (400

MHz, DMSO-d₆) 5,92 (s, 1H, H-4), 7,43–7,70 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,78 (s, 1H, 1,2,4-triasool) ppm.

Näide 11. N²-iminometüül-6-okso-4-fenüülsulfanüül-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi (ühend 8) süntees

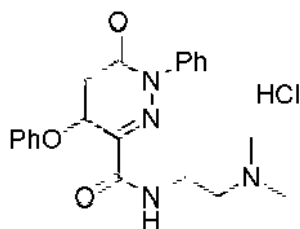


5

Etapp A. 6-okso-4-fenüülsulfanüül-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi valmistamine: Metüül 6-okso-1-fenüül-4-fenüülsulfanüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksülaadi (vaata näidet 11) (0,51 g, 1,5 mmol), EtOH (20 mL) ja hüdrasiid hüdraadi (0,15 g, 3 mmol) segu destilleeriti 6 tundi. Produkti jahutamisel sadestamisega saadi valge kristalliline aine (0,39 g, 73%).

Etapp B. N²-iminometüül-6-okso-4-fenüülsulfanüül-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi valmistamine: Mamidiinatsetaadi (156 mg, 1,5 mmol), NaOEt (102 mg, 1,5 mmol), EtOH (20 mL) ja 6-okso-4-fenüülsulfanüül-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi (310 mg, 1 mmol) segu segati toatemperatuuril 10 tundi. Peamine ühend sadestati valge kristallilise ainena (277 mg, 76%), mis filtreeriti ja pesti külma EtOH-ga. Mp 236–238 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 5,84 (s, 1H, H-6), 6,15 (s, 1H, NH), 7,05 (s, 1H, NH), 7,41–7,78 (m, 11H, 2 x C₆H₅, NH) ppm.

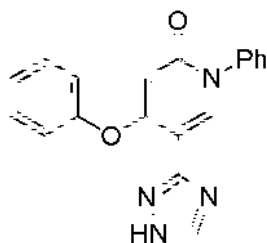
Näide 12. N-[2-(dimetüülamino)etüül]-6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiid hüdrokloriidi (ühend 4) süntees



6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksüülhappe (vaata näidet 14) (100 mg, 0,65 mmol), 1-hüdroksübensotriasool hüdraadi (90 mg, 0,66 mmol) ja

2-dimetüülaminoetüülamiini (45 mg, 0,71 mmol) segu DMF-is (10 mL) segati temperatuuril 0 °C 30 minutit ning seejärel lisati *N,N'*-diisopropüülkarbodiimiid (90 mg, 0,71 mmol). Segul lasti soojeneda toatemperatuurini ning seda segati veel 20 tundi. Lahusti eemaldati vähendatud surve all ning toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (CHCl₃ : MeOH = 9 : 1). Korjatud murdosad kontsentreeriti vähendatud surve all kuivaks. Jääk lahustati EtOH-s (5 mL) ning lahust töödeldi 22% etanoolse HCl (1 mL) ja Et₂O-ga (15 mL) selleks, et saada soovitud produkt valge kristallilise aina (226 mg, 84%). Mp 138–141 °C, ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 2,99 (s, 6H, NCH₃), 3,44 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz, CH₂), 3,86 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz, CH₂), 6,35 (s, 1H, H-4), 7,35 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, C₆H₅), 7,48–7,72 (m, 8H, 2 x C₆H₅) ppm.

Näide 13. 4-fenoksü-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-1-fenüülpüridiin-2(1H)-ooni (ühend 34) süntees



Etapp A. 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksüülhappe valmistamine: Dimetüül 3-okso-2-[(fenüülamino)metüülene]glutaraat (Wolfbeis, O. S. Chem. Ber. 1981, 114, 3471) (10,0 g, 36 mmol) lahustati 2 M NaOH-s (180 mL). Lahus filtreeriti ning muudeti jääga jahutamisel kontsentreeritud hüdrokloriidhappe lisamise ning jõulise segamisega happeliseks. Produkt filtreeriti ja pesti külma veega (2 x 100 mL) selleks, et saada peamine ühend beeži tahke aina (8,10 g, 97%).

Etapp B. Metüül 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiine-3-karboksülaadi valmistamine: 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksüülhappe (8,00 g, 34,6 mmol), MeOH (300 mL) ja kontsentreeritud H₂SO₄ (3 mL) segu destilleeriti 20 tundi. Lahus aurustati vaakumis ja jääk lahustati EtOAc-s (200 mL) ning külmas vees (50 mL). Orgaaniline faas eraldati, pesti külma veega (2 x 50 mL), kuivatati (Na₂SO₄) ning aurustati. Toorprodukt rekristalliseeriti MeOH-st selleks, et saada peamine ühend beežid kristallilise aina (4,10 g, 48%).

Etap C. Metüül 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksülaadi valmistamine: Metüül 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksülaadi (4,00 g, 16,3 mmol) ja POCl₃-e (12 mL) segu destilleeriti 3 tundi. Lahus aurustati vaakumis ja jääk lahustati EtOAc-s (200 mL) ning külmas vees (50 mL). Orgaaniline faas eraldati, pesti külma veega (2 x 50 mL), kuivatati (Na₂SO₄) ning aurustati. Toorprodukt puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (EtOAc) selleks, et saada soovitud produkt beeži tahke aina (1,18 g, 27%).

Etap D. Metüül 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksülaadi valmistamine: Metüül 4-kloro-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksülaadi (6,10 g, 23,1 mmol), naatriumfenolaat trihüdraadi (5,12 g, 30,1 mmol) ja DMF-i (50 mL) segu segati temperatuuril 120 °C 4 tundi. Kui segu oli jahtunud toatemperatuurini, lisati vesi (250 mL) ning eraldatud beež tahke aine (3,5 g, 47%) filtreeriti ja pesti külma veega (3 x 50 mL).

Etap E. 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksamiidi valmistamine: Metüül 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksülaadi (4,00 g, 12,4 mmol) lahusele MeOH-s (40 mL) lisati 25% metanoolne ammoniaagi lahus (100 mL) ning segul lasti seista toatemperatuuril 15 tundi. Seejärel lahus aurustati ning tahke aine jääk puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (EtOAc) selleks, et saada peamise ühendi produkt beeži tahke aina (3,40 g, 89%).

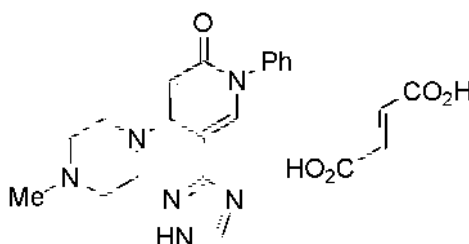
Etap F. N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-üül)karbonüül] mamidiini valmistamine: 6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-karboksamiidi (195 mg, 0,64 mmol) ja N,N-dimetüül mamiid dimetüülatsetaali (270 mg, 2,3 mmol) segu segati temperatuuril 120 °C 90 minutit. Seejärel jahutati segu toatemperatuurini ning aurustati vaakumis. Jääk kristalliseeriti Et₂O (15 mL) töötusega. Tahke aine produkt filtreeriti pesti Et₂O-ga (2 x 10 mL) selleks, et saada peamine ühend beežide kristallidena (190 mg, 82%).

Etap G. 4-fenoksü-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-1-fenüül-püridiin-2(1H)-ooni valmistamine: Hüdrasiin hüdraadi (29 mg, 0,58 mmol), jäise atsetaanhappe (1,05 g) ja N,N-dimetüül-N'-[(6-okso-4-fenoksü-1-fenüül-1,6-dihüdropüridiin-3-üül)karbonüül] mamidiini (190 mg, 0,53 mmol) segu segati temperatuuril 90 °C 1,5

tundi. Seejärel jahutati segu toatemperatuurini ning aurustati vaakumis. Jääk kristalliseeriti Et₂O (15 mL) töötusega. Tahke aine produkt filtreeriti ja puhastati kolonnkromatograafiaga ränikivi geelil (EtOAc) selleks, et saada peamine ühend valge tahke ainena (75 mg, 43%). Mp 275–276 °C, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

5 5,41 (s, 1H, H-3), 7,28–7,60 (m, 10H, 2 x C₆H₅), 8,20 (s, 1H, N-CH), 8,23 (s, 1H, N-CH) ppm.

Näide 14. 4-(4-metüülpiperasiin-1-üül)-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-1-fenüülpüridiin-2(1H)-oon hüdrokeenfumaraadi (ühend 35) süntees

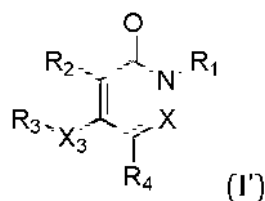


10 4-fenoksü-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-1-fenüülpüridiin-2(1H)-ooni (vaata näidet 16) (100 mg, 0,6 mmol) ja N-metüülpiperasiini (300 mg, 3 mmol) segu kuumutati mikrolaine ärritusega 10 mL survestatud reaktsiooni viaalis temperatuuril 150 °C 60 minutit. Segu jahutati toatemperatuurini ning kristalliseeriti Et₂O (5 mL) töötusega. Kristallid filtreeriti, pesti Et₂O-ga (2 3 5 mL) ja lahustati EtOH-s (10 ml). Lahusele

15 lisati võrdses koguses fumaarhapet ja Et₂O-d (25 mL). Eraldatud kristalliline produkt (55 mg, 40%) filtreeriti ja pesti Et₂O-ga (2 3 5 mL). Mp 236–239 °C, ¹H NMR (400 MHz, D₂O) 3,01 (s, 3H, CH₃), 3,17–3,33 (m, 4H, 2 3 NCH₂), 3,44–3,64 (m, 4H, 2 3 NCH₂), 6,26 (s, 1H, H-3), 7,79 (s, 2H, CH=CH), 7,44–7,53 (m, 2H, C₆H₅), 7,59–7,71 (m, 3H, C₆H₅), 7,97 (s, 1H, N-CH), 8,57 (s, 1H, N-CH) ppm.

Patendinõudlus

1. Püridasinooni või püridooni ühend üldvalemiga (I') või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat,



5 milles

X on CH või N;

R₁ on fenüül, valikuliselt asendatud R₁₁-ga,

milles R₁₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü;

10 R₂ on H või triasolüül;

(i) X₃ on O või S, ja

R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, C₂₋₆-alkenüül ning fenüül, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud ühel või mitmel korral R₃₁-ga, iga R₃₁ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-

15 alkoksü; või

(ii) X₃ on NR₃', ja

R₃ ja R₃' koos lämmastikuga, millele see on kinnitatud, moodustavad koos rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasiinüül, pürrolidinüül, mis on valikuliselt asendatud 1,2,3-triasolüüliga, nimetatud 1,2,3-triasolüül on valikuliselt

20 asendatud R₃₂-ga, milles R₃₂ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad fenüül, C₁₋₆-alküül ning -CO₂(C₁₋₃-alküül); või

R₃' on H või C₁₋₃-alküül, ning

R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H; C₁₋₆-alküül; C₂₋₆-alkenüül; C₂₋₆-alkünüül; C₃₋₆-tsükloalküül-C₁₋₆-alküül; C₁₋₆-tsükloalküül; tsüano-C₁₋₆-alküül; amino-C₁₋₆-

25 alküül; bensüül; püridüül; küllastunud 5- või 6-liikmeline heterotsükline ring, millel on 1 kuni 2 N, O ja S hulgast valitud heteroaatomit ning, milles nimetatud N on valikuliselt asendatud C₁₋₆-alküüli; R₃₃R₃₃'N-C₁₋₆-alküülenüüli ning fenüüliga, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R₃₄-ga 1 kuni 3 korda;

milles

R_{33} ja R_{33}' on mõlemad C_{1-3} -alküül või R_{33} ja R_{33}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad küllastunud 5- või 6-liikmelise heterotsükliilise ringi, mis hõlmab valikuliselt veel ühte heteroaatomit, mis on valitud N, O ja S hulgast;

- 5 iga R_{34} on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad $NR_{35}R_{35}'$, hüdroksü ja C_{1-6} -alkoksü; või kaks külgnevat R_{34} koos süsinikuaatomitega, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise ühendatud heterotsükliilise ringi, mis hõlmab 1 või 2 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast;

- 10 milles R_{35} ja R_{35}' on mõlemad H või C_{1-6} -alküül; või R_{35} ja R_{35}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi, mis valikuliselt hõlmab ringi liikmena veel ka O, S, N või NR_{36} , milles R_{36} on H, C_{1-6} -alküül või bensoüül;

- 15 R_4 on valitud rühmast, kuhu kuuluvad $-CN$; $C(=O)X_4R_{41}$; fenüül, milles nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R_{42} -ga; ning 5- või 6-liikmeline küllastumata heterotsükliiline ring, millel on 1–4 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast ning on valikuliselt asendatud R_{43} -ga üks või rohkem kordi;

milles

X_4 on NH; ning

- 20 R_{41} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C_{1-6} -alküül, $R_{44}R_{44}'N-C_{1-6}$ -alküülenüül ning $-NHR_{45}$,

milles R_{44} ja R_{44}' on mõlemad H või C_{1-6} -alküül; või R_{44} ja R_{44}' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi; ning

R_{45} on H või imino- C_{1-6} -alküül; või

- 25 X_4 ja R_{41} koos moodustavad $-N=CR_{46}R_{47}$, milles

R_{46} on H või metüül, ja

R_{47} on di(C_{1-3} -alküül)amino;

R_{42} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo- C_{1-3} -alküül ning C_{1-6} -alkoksü; iga R_{43} on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad $-OH$, $-SH$ ja metüül;

- 30 eeldusel, et kui X on N, R_2 on H, X_3R_3 on OH, siis R_4 on muu kui $-C(=O)NH_2$; ning välistades 5-fenoksü-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)püridasiin-3(2H)-ooni; 5-metoksü-6-(5-metüül-4,5-dihüdro-1H-pürasool-5-üül)-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni;

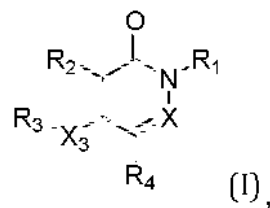
5-metoksü-6-(4-metüül-4,5-dihüdro-1H-pürasool-4-üül)-2-fenüülpüridasiin-3(2H)-ooni;

4-metoksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbonitrili;

4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karbohüdrasiidi;

- 5 4-hüdroksü-6-okso-1-fenüül-1,6-dihüdropüridasiin-3-karboksamiidi; ning
4,6-diokso-1-fenüül-1,4,5,6-tetrahüdropüridasiin-3-karbonitrili.

2. Püridasinooni või püridooni ühend üldvalemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat,



- 10 milles

X on CH või N;

R₁ on fenüül, valikuliselt asendatud R₁₁-ga,

milles R₁₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-alkoksü;

- 15 R₂ on H või triasolüül;

(i) X₃ on O või S, ja

R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, C₂₋₆-alkenüül ning fenüül, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud ühel või mitmel korral R₃₁-ga, iga R₃₁ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo-C₁₋₃-alküül ning C₁₋₆-

- 20 alkoksü; või

(ii) X₃ on NR₃', ja

R₃ ja R₃' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitatud, moodustavad koos rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasiinüül, pürrolidinüül, mis on valikuliselt asendatud 1,2,3-triasolüüliga, nimetatud 1,2,3-triasolüül on valikuliselt

- 25 asendatud R₃₂-ga, milles R₃₂ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad fenüül, C₁₋₆-alküül ning -CO₂(C₁₋₃-alküül); või

R₃' on H või C₁₋₃-alküül, ning

- R₃ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H; C₁₋₆-alküül; C₂₋₆-alkenüül; C₂₋₆-alkünüül; C₃₋₆-tsükloalküül-C₁₋₆-alküül; C₁₋₆-tsükloalküül; tsüano-C₁₋₆-alküül; amino-C₁₋₆-alküül; bensüül; püridüül; küllastunud 5- või 6-liikmeline heterotsükliiline ring, millel on 1 kuni 2 N, O ja S hulgast valitud heteroaatomit ning, milles nimetatud N on
- 5 valikuliselt asendatud C₁₋₆-alküüli; R₃₃R₃₃'N-C₁₋₆-alküülenüüli ning fenüüliga, nimetatud fenüül on valikuliselt asendatud R₃₄-ga 1 kuni 3 korda; milles
- R₃₃ ja R₃₃' on mõlemad C₁₋₃-alküül või R₃₃ ja R₃₃' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad küllastunud 5- või 6-liikmelise heterotsükliilise ringi, mis
- 10 hõlmab valikuliselt veel ühte heteroaatomit, mis on valitud N, O ja S hulgast; iga R₃₄ on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad NR₃₅R₃₅', hüdroksü ja C₁₋₆-alkoksü; või kaks külgnevat R₃₄ koos süsinikuaatomitega, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise ühendatud heterotsükliilise ringi, mis hõlmab ühte või kahte heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast;
- 15 milles R₃₅ ja R₃₅' on mõlemad H või C₁₋₆-alküül; või R₃₅ ja R₃₅' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi, mis valikuliselt hõlmab ringi liikmena veel ka O, S, N või NR₃₆, milles R₃₆ on H, C₁₋₆-alküül või bensoüül;
- R₄ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad -CN; C(=O)X₄R₄₁; fenüül, milles nimetatud
- 20 fenüül on valikuliselt asendatud R₄₂-ga; ning 5- või 6-liikmeline küllastumata heterotsükliiline ring, millel on 1–4 heteroaatomit, millest igaüks on iseseisvalt valitud N, O ja S hulgast ning on valikuliselt asendatud R₄₃-ga üks või rohkem kordi; milles
- X₄ on NH; ning
- 25 R₄₁ on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C₁₋₆-alküül, R₄₄R₄₄'N-C₁₋₆-alküülenüül ning -NHR₄₅, milles R₄₄ ja R₄₄' on mõlemad H või C₁₋₆-alküül; või R₄₄ ja R₄₄' koos lämmastikuga, millele nad on kinnitunud, moodustavad 5- või 6-liikmelise küllastunud heterotsükliilise ringi; ning
- 30 R₄₅ on H või imino-C₁₋₆-alküül; või X₄ ja R₄₁ koos moodustavad -N=CR₄₆R₄₇, milles R₄₆ on H või metüül, ja R₄₇ on di(C₁₋₃-alküül)amino;

R_{42} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad halogeen, halo- C_{1-3} -alküül ning C_{1-6} -alkoksü; iga R_{43} on iseseisvalt valitud rühmast, kuhu kuuluvad -OH, -SH ja metüül; kasutamiseks ravimina.

3. Püridasinooni ühend vastavalt nõudluspunktile 1 või püridasinooni ühend
5 kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, milles X on N või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.
4. Püridooni ühend vastavalt nõudluspunktile 1 või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, milles X on CH või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.
- 10 5. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 kuni 4, milles R_2 on vesinik või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.
6. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 kuni 5, milles R_1 on
15 asendamata fenüül või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.
7. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 kuni 6, milles X_3 on O ning moodustab koos R_3 -ga rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad metoksü, etoksü ja fenoksü, milles nimetatud fenoksü on valikuliselt asendatud R_{31} või selle
20 farmatseutiliselt vastuvõetav soola, hüdraadi või solvaadiga.
8. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 kuni 6, milles X_3 on NR_3' .
9. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 8, milles NR_3' moodustab koos R_3 -ga
25 rühma, mis on valitud rühmast, kuhu kuuluvad N-metüül piperasiinüül, pürrolidinüül ning valikuliselt asendatud 1,2,3-triasolüül.
10. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 8, milles R_3' on H ning R_3 on valitud rühmast, kuhu kuuluvad H, C_{1-6} -alküül, C_{3-9} -tsükloalküül, bensüül, $R_{33}R_{33}'N-C_{1-6}$ -

alküülenüül, pürrolidinüül ning N-metüül piperidinüül või nende farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.

11. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 8, milles R_3' on H ning R_3 on valikuliselt asendatud fenüüli või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola, hüdraadi või solvaadiga.

12. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 11, milles R_{34} on valitud rühmast, kuhu kuuluvad dimetüülamino, metoksü, piperidinüül, N-metüül piperasiinüül, N-bensoüül piperasiinüül ning morfoliinüül või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.

13. Püridasinooni või püridooni ühend või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 kuni 12, milles R_4 on 1,2,3-triasoolüül või 1,2,4-triasoolüül või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.

14. Püridasinooni või püridooni ühend vastavalt nõudluspunktile 1 või püridasinooni või püridooni ühend kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 2, milles nimetatud ühend on valitud järgmiste ühendite hulgast:

- 2-(4-klorofenüül)-5-fenoksü-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 5-isopropüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 5-tsükloheksüülamino-2-fenüül-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 4-isopropüülamino-1-fenüül-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-püridiin-2(1H)-oon;
- 2-(4-klorofenüül)-5-[(4-metoksüfenüül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 2-(4-klorofenüül)-5-[(3,4-metüleendioksüfenüül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 2-(4-klorofenüül)-5-[[4-(4-metüülpiperasiin-1-üül)fenüül]amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;
- 2-(4-klorofenüül)-5-[[4-(N,N-dimetüülamino)fenüül]amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

2-(4-klorofenüül)-5-[(N-metüülpiperidiin-4-üül)amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

2-(4-klorofenüül)-5-[[4-(4-piperasiin-1-üül)fenüül]amino]-6-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-3(2H)-püridasinoon;

- 5 1-(4-klorofenüül)-4-[[4-(4-metüülpiperasiin-1-üül)fenüül]amino]-5-(1H-1,2,4-triasool-3-üül)-püridiin-2(1H)-oon;
või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat.

15. Püridasinooni ja/või püridooni ühendi valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetava soola, hüdraadi või solvaadi kasutamine nagu defineeritud ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 SSAO/VAP-1 inhibiitorina in vitro testmeetodis.

16. Farmatseutiline kompositsioon, mis hõlmab ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 kirjeldatud ühte või mitut püridasinooni ja/või püridooni ühendit valemiga (I) efektiivses koguses koos ühe või mitme farmatseutiliselt vastuvõetava aine ja/või muu aktiivse koostisosaga.

15 17. Ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 kirjeldatud püridasinooni või püridooni ühend valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat kasutamiseks SSAO/VAP-1 seotud haiguste ravis või ennetamisel, milles haigus on haigused, mis on seotud süsivesiku metabolismi ja selle komplikatsioonidega, haigus, mis on seotud adipotsüüdi diferentseerumise või funktsioneerimise hälvetega, vaskulaarne haigus, põletik, põletiku tagajärjel tekkinud haigus või haigus, mis põhjustab põletikku või immuun-, autoimmuunhaigus või fibrootiline seisund.

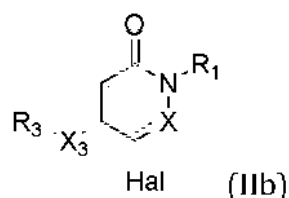
18. Ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 kirjeldatud püridasinooni või püridooni ühend valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 17, milles põletikuline haigus on konnektiivsete kudede haigus või haigus, nagu anküloseeriv spondüliit, Reiteri sündroom, artriit, reumaatiline artriit, süsteemne juveniilne reumaatiline artriit, osteoartriit, psoriaatiline artriit, sünoviit, vaskuliit, Sjögreni sündroom, Behceti sündroom, taastuv polükondriit, süsteemne erütematoosne luupus, diskoidne erütematoosne luupus, süsteemne skleroos, eosinofiilne fatsiit, polümüosiit, dermatomüosiit, reumaatiline polümüalgia, temporaalne artriit, nodoosne

polüarteriit, Wegeneri granulomatoos ning konnektiivse koe haigus; seedetrakti põletiku haigused ning seisundid, mille hulka kuuluvad Crohni tõbi, haavandiline koliit, põletikulise soole haigus ning ärritunud soole sündroom (spastiline käärsool), maksa fibrootilised seisundid, suuõõne limaskesta põletik (stomatiit) ja korduv
5 aftoosne stomatiit; kesknärvisüsteemi põletikulised haigused ning seisundid, nagu multipleksskleroos, epilepsia, Alzheimeri tõbi, vaskulaarne dementsus ning isheemilise insuldiga seostatav isheemia-reperfusiooni kahjustus; pulmonaalsed põletikulised haigused ning seisundid, mille hulka kuuluvad astma, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus ning äge respiratoorse disstressi sündroom ning
10 täiskasvanu respiratoorne disstressi sündroom; põletikulised haigused ning naha seisundid, nagu kontaktdermatiit, atoopiline dermatiit, psoriaas, roosea pitüriaas, lame lihhen ning pitüriaas rubra pilaris; fibrootilised haigused, sealhulgas idiopaatiline kopsufibroos, kardio fibroos ning süsteemne skleroos (skleroderma); süsteemne põletikulise reaktsiooni sündroom (sepsis); ning põletikulised ja/või
15 autoimmuunhaigus ja maksa seisundid, sealhulgas autoimmuunne hepatiit, primaarne biliaarne tsirroos, alkohoolne maksahaigus; skleroseeriv kolangiit ja autoimmuunne kolangiit.

19. Ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 kirjeldatud püridasinooni või püridooni ühend valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või
20 solvaat kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 17, milles süsivesiku metabolismiga seotud haigus on valitud I ja II tüüpi diabeedi hulgast ning, mille komplikatsioonide hulka kuuluvad ateroskleroos, vaskulaarsed retinopaatiad, retinopaatia, nefropaatia, nefriitiline sündroom, polüneuropaatia, mononeuropaatiad, autonoomne neuropaatia, jala haavandid, liigese probleemid ning suurenenud
25 infektsiooni risk; haigused, mis on seotud või mida põhjustavad hälbepõhised adipotsüüdi diferentseerumisel või funktsioneerimisel või sujuvas raku funktsioneerimises, nagu ateroskleroos ja rasvumine; ning vaskulaarsed haigused, nagu krooniline südamerike, kongestiivne südamerike, ateromatoosne ateroskleroos, mitte ateromatoosne ateroskleroos, isheemiline südamehaigus, müokardiline infarkt,
30 insult, isheemia-reperfusiooni kahjustus, perifeerne arteriaalne oklusioon, oblitereeriv tromboangiit (Buergeri haigus) ning Raynaudi haigus ja fenomen.

20. Ükskõik millises nõudluspunktis 2 kuni 14 kirjeldatud püridasinooni või püridooni ühend valemiga (I) või selle farmatseutiliselt vastuvõetav sool, hüdraat või solvaat kasutamiseks vastavalt nõudluspunktile 17, milles fibrootilise seisundiga seotud haigus on valitud rühmast, kuhu kuuluvad maksafibroos ja põletikulised
 5 seisundid, mis seda soodustavad, seega äge ja krooniline hepatiit, biliaarne haigus ning toksiline maksakahjustus, kopsufibroos, renaalne fibroos, sealhulgas need, mis kaasnevad diabeetilise nefropaatia, müelofibroosi, pankrease fibroos, skleroderma, konnektiivse koe haigused, armistumine, naha fibroos, kardio fibroos, organi siirdamine, vaskulaarne stenoos, restenoos, arteriaalne fibroos, artrofibroos, rinna
 10 fibroos, lihase fibroos, retroperitoneaalne fibroos, kilpnäärme fibroos, lümfinäärme fibroos, põie fibroos, pleuraalne fibroos ning COPD, haigus, mille puhul hingamisteede seinad on fibrootilised müofibroblastide akumulatsiooni ning kollageeni tõttu ja nagu kõik fibrootilised koed, kokku tõmbunud.

21. Protsess püridasinooni või püridooni ühendi valemiga (I') vastavalt ükskõik
 15 millisele nõudluspunktile 1 või 3, kuni 14 valmistamiseks, milles X, R₁, X₃ ja R₃ vastavad nõudluspunktis 1 defineeritule, R₂ on H ja R₄ on valikuliselt asendatud fenüüli või 5- kuni 6-liikmelise heterotsükklilise ringiga, mis hõlmab ühendi valemiga (IIb)

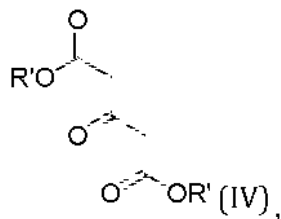


20 reageerimist ühendiga valemiga (IIIb),

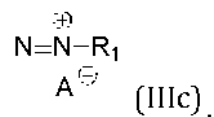


milles R' on alküül ning R₄' on valikuliselt asendatud fenüüli või 5- kuni 6-liikmelise heterotsükklilise ringiga.

22. Protsess püridasinooni või püridooni ühendi valemiga (I') vastavalt ükskõik
 25 millisele nõudluspunktile 1 või 3, kuni 14 valmistamiseks, milles X on N ning R₁ vastab nõudluspunktis 1 defineeritule, R₂ on H, X₃R₃ on OH ja R₄ on -C(=O)X₄R₄₁, nagu defineeritud nõudluspunktis 1, mis hõlmab ühendi valemiga (IV) reageerimist,



milles R' on alküül, koos ühendiga valemiga (IIIc),

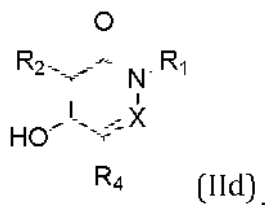


- 5 milles R₁ vastab nõudluspunktis 1 defineeritule ning A on anioon ja saadud ühendi kuumutamist selleks, et saada esimene ühend valemiga (I'), milles X₄ on O ja R₄₁ on alküül ning saadud ühendi reageerimist happega selleks, et saada teine ühend valemiga (I'), milles X₄ on O ja R₄₁ on H ning nimetatud teise ühendi reageerimist ühendiga valemiga (V),



- 10 milles R₄₁ vastab nõudluspunktis 1 defineeritule selleks, et saada kolmas ühend valemiga (I'), milles X₄ on NH ja R₄₁ vastab nõudluspunktis 1 defineeritule.

23. Protsess püridasinooni või püridooni ühendi üldvalemiga (I') vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 või 3 kuni 13 valmistamiseks, milles X, R₁, R₂ ja R₄ vastavad nõudluspunktis 1 defineeritule ja X₃ on S, O või NR₃' ning R₃ vastab nõudluspunktis 1 defineeritule, või X₃ ja R₃ moodustavad koos N₃, mis hõlmab ühendi valemiga (IIId) reageerimist,



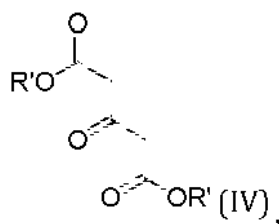
milles X, R₁, R₂ ja R₄ vastavad nõudluspunktis 1 defineeritule koos POCl₃-ga ning seega saadud ühendi reageerimist NaN₃ või ühendiga valemiga (IIIId),

milles X_3 on S või O ning R_3 vastab nõudluspunktis 1 defineeritule selleks, et saada esimene ühend valemiga (I'), milles vastavalt X_3R_3 on N_3 või X_3 on O või S ja R_3 vastab nõudluspunktis 1 defineeritule ning soovi korral nimetatud ühendi reageerimist, milles X_3R_3 on alkoksü koos ühendiga valemiga (VIId),



milles R_3 ja R_3' vastavad nõudluspunktis 1 defineeritule selleks, et saada valemi (I') teine ühend, milles X_3 on NR_3' ja R_3 vastab nõudluspunktis 1 defineeritule.

24. Protsess püridasinooni või püridooni ühendi üldvalemiga (I') vastavalt ükskõik millisele nõudluspunktile 1 või 3 kuni 13 valmistamiseks, milles X on CH ning R_1 vastab nõudluspunktis 1 defineeritule, R_2 on H, X_3R_3 on OH ja R_4 on
10 $-C(=O)X_4R_{41}$, nagu defineeritud nõudluspunktis 1, mis hõlmab ühendi valemiga (IV) reageerimist,



milles R' on alküül koos ühendiga valemiga (IIIe),



milles R_1 vastab nõudluspunktis 1 defineeritule ning koos valemi $CH(COR'')_3$ ühendiga, milles R'' on alküül ja saadud ühendi töötlemist happega selleks, et saada ühend valemiga (I'), milles X_4 on O ja R_{41} on H ning nimetatud esimese ühendi reageerimist ühendiga valemiga (VI),



milles X_4 on O ja R_{41} vastab nõudluspunktis 1 defineeritule selleks, et saada teine ühend valemiga (I'), milles X_4 on O ja R_{41} vastab nõudluspunktis 1 defineeritule ning nimetatud teise ühendi valemiga (I') reageerimist, milles X_4 on O ja R_{41} on alküül, koos ühendiga valemiga (V)



milles R_{41} vastab nõudluspunktis 1 defineeritule selleks, et saada kolmas ühend valemiga (I'), milles X_4 on NH ja R_{41} vastab nõudluspunktis 1 defineeritule.

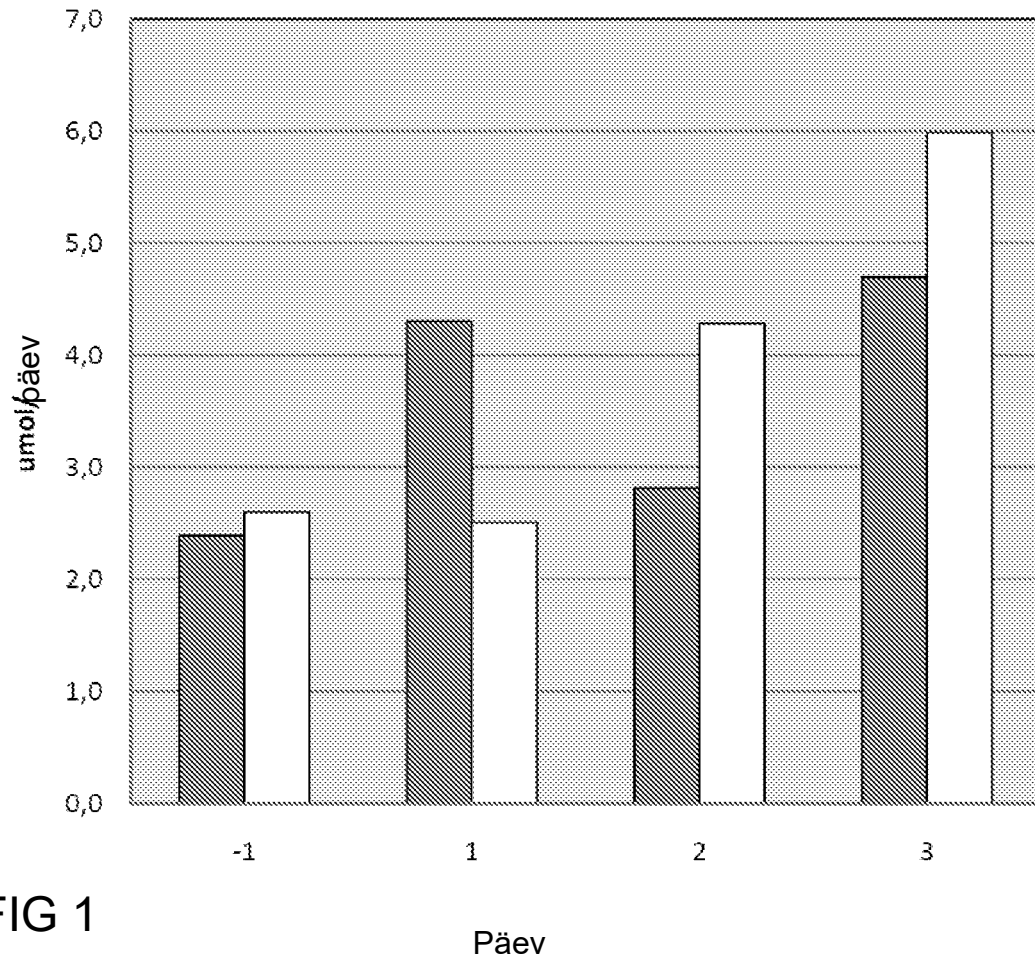


FIG 1