

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **036438**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.11

(21) Номер заявки
201691566

(22) Дата подачи заявки
2015.03.06

(51) Int. Cl. **A61K 31/501** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДАЗИНА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ИЛИ ЛЕЧЕНИЯ АТАКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА

(31) 1403944.0

(32) 2014.03.06

(33) GB

(43) 2016.12.30

(86) PCT/GB2015/050654

(87) WO 2015/132608 2015.09.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД. (JP)**

(72) Изобретатель:
Олмонд Сара (GB)

(74) Представитель:
**Осипов К.В., Ильмер Е.Г., Пантелеев
А.С., Хмара М.В., Дошечкина В.В.,
Новоселова С.В., Липатова И.И. (RU)**

(56) US-A1-2013052281

ALMOND S. L. ET AL.: "Behavioral and biochemical characterization of a mutant mouse strain lacking d-amino acid oxidase activity and its implications for schizophrenia", MOLECULAR AND CELLULAR NEUROSCIENCES, SANDIEGO, US, vol. 32, no. 4, 1 August 2006 (2006-08-01), pages 324-334, XP024908147, ISSN: 1044-7431, DOI: 10.1016/J.MCN.2006.05.003 [retrieved on 2006-08-01] the whole document page 328, column 2

HASHIMOTO A. ET AL.: "Mice lacking d-amino acid oxidase activity display marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801", BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 1033, no. 2, 8 February 2005 (2005-02-08), pages 210-215, XP027735997, ISSN: 0006-8993 [retrieved on 2005-02-08] cited in the application the whole document

WO-A2-03047558

(57) В данном изобретении предложено применение соединений, являющихся производными пиридазина, для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха, а также предложены аналогичное применение фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и способы лечения или снижения риска спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха, включающий введение эффективного количества этих соединений или композиций пациенту.

B1

036438

036438 B1

Данное изобретение относится к применению некоторых ингибиторов фермента оксидазы D-аминокислот для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха.

Атаксия представляет собой нарушение работы центральной нервной системы, при котором пациент не способен координировать мышцы для выполнения произвольного движения. Типичные симптомы атаксии представляют собой дисфункции походки, нарушение равновесия, нарушение координации конечностей, измененную речь. В большинстве случаев атаксического синдрома атаксия является результатом поражения или дистрофии коры мозжечка и его связей с афферентными или эфферентными волокнами; типично поражаемыми участками мозга являются мозжечок, задний столб, пирамидный путь и базальные ядра. Поражение может встречаться как результат повреждений или заболеваний (как в случае приобретенной атаксии) или из-за дистрофии мозжечка или спинного мозга (как в случае наследственной атаксии).

Приобретенная атаксия может иметь широкий ряд возможных причин, включая тяжелые повреждения мозга (например, тип повреждений, который может встречаться в ходе автомобильных катастроф или при падении); бактериальную мозговую инфекцию, такую как менингиты или энцефалиты; вирусную инфекцию; заболевания при которых нарушается кровоснабжение мозга, такие как инсульт, кровотечение или транзиторная ишемическая атака; церебральный паралич; множественный склероз; продолжительное долгосрочное злоупотребление алкоголем; гипоактивная щитовидная железа; и рак.

Наследственная атаксия обусловлена генетическими аномалиями, которые могут быть аутосомно-рецессивными, такими, как мутации, ответственные за наследственную атаксию Фридрейха и телеангиоэктатическую атаксию или аутосомной доминантой, такой как мутации, ответственные за некоторые случаи спинально-церебеллярной атаксии.

Спинально-церебеллярная атаксия (SCAs) представляет собой группу атаксий, которые являются результатом поражения мозжечка (Duenas и др., "Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias", Brain, 2006, 129, 1357-1370). Мозжечок контролирует равновесие и координацию. Поэтому лица, пораженные SCA, часто испытывают потерю равновесия и координации и обычно первое присутствие с изменениями в движениях или манеры ходьбы (походки) (H. Y. Zoghbi. "Spinocerebellar ataxias", Neurobiology of Disease, 2000, 7(5), 523-527).

SCAs наследуются генетически. В данное время известен по меньшей мере 31 тип SCA. Указанные атаксии известны в качестве SCA 1-8 и SCA 10-32 (в настоящее время не существует ни одного заболевания, связанного с SCA9, но название было сохранено в резерве). SCAs могут быть разделены на три главные группы, согласно типу мутации в гене. Первая из указанных групп представляет собой увеличенную полиглутаминовую атаксию (SCA 1, 2, 3, 6, 7 и 17). Вторая представляет собой спинально-церебеллярную атаксию некодирующих повторов (SCA 8, 10 и 12). Третья представляет собой атаксию, обусловленную генетическими мутациями (SCA 5, 13, 14 и 27) (Soong & Paulson, "Spinocerebellar ataxias: an update", Current Opinion in Neurology, 2007, 20, 438-446).

В группе увеличенной полиглутаминовой спинально-церебеллярной атаксии аномалия в дефектном гене относится к последовательностям CAG, кодирующей аминокислоту глутамин. В нормальных генах последовательности CAG могут повторяться от 6 до 35 раз, тем не менее в SCA эти повторы увеличены до 40-100 повторов (Zoghbi, 2000). Эти повторы найдены в кодирующих областях генов, ведущих к образованию протеинов, содержащих длинные участки аминокислоты глутамин. Считается, что данные протеины имеют "токсический эффект". Чем больше число повторов CAG, тем раньше наступает SCA и более тяжелый, чем один SCA (Soong & Paulson, 2007).

В группе спинально-церебеллярной атаксии некодирующих повторов, как и в предыдущей группе, существуют аномальные повторы в нуклеотидной последовательности, но повторы найдены в некодирующих областях генов и остается неясным каким образом эти аномалии приводят к SCA.

В заключении в третьей группе спинально-церебеллярной атаксии, включающей SCA 5, 13, 14 и 27, аномалия обусловлена обычными мутациями генов такими, как делеция или вставка нуклеоснования или обмен одного нуклеоснования на другое, которое приводит к образованию неправильной аминокислоты для специфического протеина (Soong & Paulson, 2007). Было предложено, что N-метил-D-аспартатный тип глутаматных (NMDA) рецепторов и нарушенная глутамат-опосредованная передача сигнала, вовлечены в патогенез и развитие спинально-церебеллярной атаксии у людей и у животных моделей. D-серин представляет собой эндогенный модулятор NMDA-рецепторов и Saigoh и др. ("The stereospecific effect of D-serine ethylester and the D-cycloserine in ataxic mutant mice", Brain Research, 1998, 808, 42-47) показали, что производные D-серина, этиловый эфир D-серина и D-циклосерин, имеют эффект улучшения состояния при атаксии у мышей, несущих наследованные или химически индуцированные атаксийные мутации и поэтому они вызывают рост концентрации эндогенного D-серина в мозжечке.

Оксидаза D-аминокислот (DAAO) была одним из первых описанных ферментов и вторым флавопротеином, описанным в середине 1930-х. DAAO превращает D-аминокислоты в соответствующие α-кетокислоты. Это осуществляется путем катализации дегидрогенизации D-аминокислот в их иминопроизводные и восстановленный комплекс флавин-продукт. Далее восстановленный флавин окисляется кислородом с образованием FADox и H₂O₂, при этом иминокислота спонтанно гидролизует до кетокис-

лоты NH_4^+ .

ДААО присутствует в большинстве организмов и тканей млекопитающих. Одно из действий ДААО состоит в катаболизации нейромедиатора D-серина. Путем ингибирования действия данного фермента может ожидаться рост концентрации эндогенного D-серина. В этой связи Hashimoto и др., ("Mice lacking D-amino acid oxidase activity displayed marked attenuation of stereotypy and ataxia induced by MK-801", Brain Research, 2005, 1033(2), 210-215) показали, что мутанты ДААО -/- мышей, обработанные МК-801 (антагонистом NMDA рецептора, который химически вызывает поведение, включающее гиперлокомацию, стереотипию и атаксию), выявили пониженную атаксию по сравнению с диким типом ДААО +/- мышей, обработанных аналогичным образом.

Кроме того, хотя опубликованная заявка No. WO 03/047558 (Genset S.A.) заявляет о применении некоторых ингибиторов ДААО при лечении атаксии, указанная заявка не содержит данных о тестировании, подтверждающих показали или нет рассматриваемые ингибиторы какую-либо эффективность.

В одном аспекте данного изобретения предложено применение соединения, выбранного из

- 4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-она;
- 4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрила;
- 6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 6-(4-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(4-(трифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(3-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
- 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
- 6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-она;
- 4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-она;

6-{{(4-фторфенил)метил}(метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-{{3,5-бис(трифторметил)фенил}метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-{{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 3,4-бис(бензилокси)-6-{{(3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил}пиридазина;
 4-гидрокси-6-{{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она; и
 их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха.

В целях лаконичности далее в настоящем описании вышеперечисленные соединения обозначены общим термином "соединения формулы (I)".

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой 4-гидрокси-6-{{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения соединение представляет собой 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.

Во втором аспекте данного изобретения предложен способ лечения или снижения риска спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей.

В третьем аспекте данного изобретения предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или веществом-носителем, для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение включает снижение симптомов атаксического синдрома.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение обеспечивает улучшение по меньшей мере одного из: походка, равновесие, координация конечностей и речь.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение включает увеличение периода времени между приступами атаксии.

В четвертом аспекте данного изобретения предложен способ лечения или снижения риска спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или веществом-носителем.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение включает снижение симптомов атаксического синдрома.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение обеспечивает улучшение по меньшей мере одного из: походка, равновесие, координация конечностей и речь.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения лечение включает увеличение периода времени между приступами атаксии.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли известны из заявки WO 2013/027000, полное содержание которой включено в данное описание посредством ссылки. В ходе радиоиммунного анализа была обнаружено, что соединения формулы (I) концентрируются в мозжечковом отделе мозга и, в следствие этого, оказывают свои действия преимущественно в мозжечке и спинном мозге. Следовательно, соединения формулы (I) оказались потенциально пригодными для лечения атаксического синдрома.

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают кислотно-аддитивные соли,

которые могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, ацетатные, аспартатные, бензоатные, безилатные, бромидные/гидробромидные, бикарбонатные/карбонатные, бисульфатные/сульфатные, камфорсульфонатные, хлоридные/гидрохлоридные, хлортеофиллонатные, цитратные, этандисульфонатные. фумаратные, глюцептатные. глюконатные, глюкуронатные, гиппуратные, гидроиодидные/иодидные, изетионатные, лактатные, лактобиотатные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, манделатные, мезилатные, метилсульфатные, нафтоатные, напсилатные, никотинатные, нитратные, октадеканатные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, ортофосфатные/моногидроортофосфатные/дигидроортофосфатные, полигалактуронатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфосалицилатные, тартратные, тозилатные, трифторацетатные соли.

В соответствии с определением в данном документе термином "лечить", "лечащий" или "лечение" любого нарушения в одном варианте реализации данного изобретения называют улучшение состояния при данном нарушении (т.е. замедление или купирование, или снижение развития нарушения или по меньшей мере одного из его клинических симптомов).

В другом варианте реализации данного изобретения термином "лечить", "лечащий" или "лечение" называют облегчение или улучшение состояния по меньшей мере в одном физическом параметре, включая такие, которые пациент может не различать.

В еще одном варианте реализации данного изобретения термином "лечить", "лечащий" или "лечение" называют регулирование нарушения, как физически (например, стабилизация различаемого симптома), так и физиологически (например, стабилизация физического параметра) или обоих.

Таким образом, "лечение" может включать снижение симптомов атаксического синдрома, включая, например, улучшение походки, равновесия,

координации конечностей и/или речи; или увеличенный период времени между приступами атаксии. В соответствии с определением в данном документе термином "предупреждение" любого конкретного нарушения называют введение соединения по данному изобретению пациенту до видимых проявлений любых симптомов данного синдрома.

В соответствии с определением в данном документе пациент является "нуждающимся в" лечении, если от такого лечения такой пациент будет иметь биологический, медицинский благоприятный эффект или благоприятный эффект на качество жизни.

Термином "терапевтически эффективное количество" соединения по данному изобретению называют количество соединения по данному изобретению, которое вызовет биологический или медицинский ответ пациента, например, уменьшение или ингибирование ферментативной активности, или симптомы улучшения состояния, облегчение состояния, замедление или задержку развития нарушения, или предупреждение нарушения.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть применены индивидуально, но в общем будут введены в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль (действующее активное вещество) формулы (I) (действующее активное вещество) используется в сочетании с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или веществом-носителем.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут также быть введены вместе с другими соединениями-лекарственными средствами, примененными для предупреждения или лечения атаксического синдрома.

Такие лекарственные средства могут быть выбраны из D-серина, этилового эфира D-серина, D-циклосерина, амантадина или гидрохлорида амантадина ("Симметрел"), бупирона ("Буспар"), ацетазоламида ("Диамокс"), топирамата ("Топамакс"), дивальпроекса натрия ("Депакот"), леводопы ("Синемет"), пропранолола ("Индерал"), примидона ("Мизолин"), клоназепама ("Клонопин"), леветирацетама ("Кеппра"), карбамазепина ("Тегретол"), габапентина ("Нейронтин"), баклофена ("Лиорезал"), ондансетрона ("Зофран"), тизанидина ("Занафлекс") и прамипексола ("Мирапекс").

Комбинированная терапия может включать фиксированную комбинацию доз соединения формулы (I) и одного или более других лекарственных средств. В другом варианте комбинированная терапия может включать препарат первого действующего активного вещества, которое представляет собой соединение по данному изобретению и препарат второго действующего активного вещества (например, ранее описанного лекарственного средства) для одновременного, последовательного или раздельного введения нуждающемуся в нем пациенту.

Фармацевтическая композиция и комбинации могут быть введены в организм в целом, например путем перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или путем парентерального введения в форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекции (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию); или путем ректального введения в форме суппозитариев.

Предпочтительно, фармацевтическая композиция и комбинации представляют собой дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Для приготовления композиций в твердой форме, таких как таблетки, соединение формулы (I) смешивают с фармацевтическим веществом-носителем, например, обычно применяемым в изготовлении

таблеток ингредиентов, таким как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, гидрофосфат кальция или камедь и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, для получения твердых предварительных композиций, содержащих гомогенную смесь соединения формулы (I). Когда серии этих предварительных композиций называют гомогенными, это означает, что соединение формулы (I) (главное действующее активное вещество) равномерно диспергировано в композиции, чтобы композиция могла быть легко разделена на одинаково эффективные дозированные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Указанную твердую предварительную композицию далее разделяли на дозированные лекарственные формы, описанного выше типа, содержащие от 0,1 до около 500 мг соединения формулы (I). Таблетки или пилюли могут быть покрыты как оболочкой, так и энтэросолюбильной оболочкой, согласно способам, известным в данной области техники.

Фармацевтическая композиция соединения формулы (I) для перорального введения в жидкой форме включает водные растворы, подходящие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии, и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло, ореховое масло или соевое масло. Подходящие диспергирующие или суспендирующие агенты для водных суспензий включают синтетические или натуральные камеди, такие как трагакант, гуммиарабик, альгинат, декстран, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Принятые процедуры для отбора и приготовления фармацевтических серий описаны в, например, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Понятно, что количества соединения формулы (I) и, в случае наличия, одного или более лекарственных средств, требуемых для применения в предупреждении или лечении атаксического синдрома, будут варьировать не только в отношении соединения формулы (I) или других (другого) выбранных(ого) лекарственных(ого) веществ(а), но также и в отношении путей введения, природы излечиваемого заболевания, и возраста, и состояния пациента, и будут исключительно в компетенции лечащего врача пациента или фармацевта. В случае перорального введения дневная доза соединения формулы (I) может находиться в границах от 0,01 микрограмма на килограмм массы тела (мкг/кг) до 100 миллиграмм на килограмм массы тела (мг/кг).

Данное изобретение будет теперь дополнительно пояснено посредством ссылки на следующий иллюстративный пример.

Пример 1. Тест "сужающаяся дорожка".

Атаксия Фридрейха (FRDA) представляет собой аутосомное рецессивное нейродегенеративное заболевание, обусловленное мутацией повторов GAA в пределах интрона 1 гена FXN, ведущее к пониженному уровню белка фратаксина. Здоровые лица имеют от 5 до 40 повторов последовательностей GAA, в то время как больные лица имеют приблизительно от 70 до более чем 1000 повторов последовательностей GAA. Фратаксин представляет собой митохондриальный белок, включенный в железосерный кластер и биосинтез гема. Снижение экспрессии фратаксина ведет к окислительному стрессу, митохондриальной аккумуляции железа и последующей смерти клетки, в первую очередь нейронов дорсальных корешковых ганглиев и зубчатого ядра мозжечка. FRDA как наиболее часто унаследованная атаксия, поражающая 1:50000 представителей европеоидной расы, характеризуется нейродегенерацией, кардиомиопатией, сахарным диабетом и скелетными деформациями (Pandolfo M, "Friedreich Ataxia", Arch Neurol, 2008,10, 1296-1303).

Экспериментальная модель на животном.

Для исследования молекулярных механизмов заболевания и терапии FRDA использовалась человеческая трансгенная модель мыши FXN YAC: YG8sR, которая была выведена из YG8R (описана Anjomani Virmouni. S., "Cellular, molecular and functional characterisation of YAC transgenic mouse models of Friedreich ataxia", PLoS One, 2014, 9, 1-13) для содержания от 120 до 220 повторов последовательностей GAA.

Использование метода количественного ПЦР TaqMan для определения числа копий трансгена FXN в линии мышей YG8R показало, что линия YG8R имела две копии трансгена FXN. Линия мышей YG8sR показала менее, чем одну копию трансгена FXN, что свидетельствует о потенциальной делеции одной копии трансгена FXN. Один сайт интеграции всех трансгенов был подтвержден анализом флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) метафазных и интерфазных хромосом (см. Anjomani Virmouni. S.. 2013. Brunei University School of Health Sciences and Social Care PhD Thesis "Genotype and phenotype characterisation of Friedreich ataxia mouse models and cells", <http://bura.brunel.ac.uk/handle/2438/7831>)

Способ.

На время тестирования были использованы самцы и самки мышей 4-5 месяцев. Тест "сужающаяся дорожка" был проведен, используя деревянную планку длиной 90 см и диаметром 22 мм. Планка была помещена горизонтально на высоте 50 см над поверхностью стола, одним концом, установленна на неровную опору с лампой 60 Вт, в то время, как темная камера находилась на противоположном конце планки. Способность к координации была оценена по времени, которое требовалось мышам, чтобы пересечь планку и войти в камеру. Мыши получили два тренировочных сеанса и затем были оценены на спо-

способность пересекать планку (Тест 1). Время ожидания мышей, пересекающих планку, было записано. Мышам далее перорально вводили Наполнитель (водный раствор 1% полиоксиэтиленсорбитан моноолеата (коммерчески доступный под торговой маркой "Твин 80")/0,5% метилцеллюлозы при объеме дозы 10 мл/кг) или ингибитор DAAO, представляющий собой вышеуказанное соединение формулы (I) (при дозе 0,3, 1,0 или 3,0 мг/кг, суспендированное в вышеуказанном Наполнителе и при объеме дозы 10 мл/кг) и возвратили в их клетки. Пять часов спустя мыши были четыре раза оценены снова на способность пересекать планку и время ожидания пересечения планки записывали (Тест 2).

Были протестированы 4 группы, содержащие по десять мышей в каждой.

Группе А вводили один наполнитель и она представляла собой контрольную группу.

Группе В вводили ингибитор DAAO при дозе 0,3 мг/кг.

Группе С вводили ингибитор DAAO при дозе 1,0 мг/кг.

Группе D вводили ингибитор DAAO при дозе 3,0 мг/кг.

Полученные результаты проиллюстрированы в следующей табл. 1.

Таблица 1

| Тест No. | Среднее время ожидания пересечения планки (секунды) | | | |
|----------|---|----------|----------|----------|
| | Группа А | Группа В | Группа С | Группа D |
| 1 | 5,7 | 6,1 | 5,5 | 6,9 |
| 2 | 5,4 | 5,1 | 4,6 | 4,5 |

Статистический анализ результатов продемонстрировал значительное улучшение в способности мышей, обработанных ингибитором DAAO формулы (I), в сравнении с мышами, обработанными одним Наполнителем при дозе 3 мг/кг ($p < 0,05$).

Пример 2. Тест задержки мигательной реакции.

Мигательная реакция (ЕВС) представляет собой форму условного рефлекса и широко использовалась для изучения нейроструктур и механизмов, лежащих в основе обучения и памяти. Процедура состоит в сочетании аудиального и визуального раздражителя (условный раздражитель (CS)) с безусловным раздражителем, вызывающим мигательную реакцию (US) (например, мягкая струя воздуха в роговицу или мягкий шок), например, как описано Weeks. А. и др., "Eye-blink classical conditioning is associated with changes in synaptic ultrastructure in the interpositus nuclei of the rabbit cerebellum". *Learning & Memory*, 2007, 14, 385-389. Животные, не использовавшиеся ранее в опытах, изначально производят рефлексивный безусловный ответ (UR) (например, мигание или расширение мигательной перепонки), который вызывает US. После многих сочетаний CS-US возникает ассоциация такая, как обученное мигание или условный ответ (CR), которая случается и предшествует возникновению US.

Существует две экспериментальных процедуры ЕВС: задержка и слежение. В задержке ЕВС (dEBC), возникновение CS предшествует возникновению US и два раздражителя перекрываются и компенсируются. В слежении ЕВС (tEBC) CS предшествует US и существует период без раздражителя (интервал слежения) между окончанием CS и возникновением US. В то время, как обе процедуры задействуют мозжечок, процедура слежения также задействует гиппокамп (см., например, Takehara. К., "Time-dependent reorganization of the brain components underlying memory retention in trace eyeblink conditioning", *J. Neurosci.*, 2003, 23, 9896-9905 and Squire. L. R., "The medial temporal lobe", *Annu. Rev. Neurosci.*, 2004, 27, 279-306).

Первое доказательство роли мозжечка в ЕВС получено McCormick, D.A. и др., "Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response". *Science*, 1984, 223, 296-299. Они открыли, что одностороннее поражение мозга, которое включает оба мозжечок и глубокие ядра, перманентно ликвидировало CR.

Потеря способности к обучению при условной мигательной реакции представляет собой стабильное открытие на протяжении множества сеансов пациентов с дегенеративными церебеллярными нарушениями, включающими спинально-церебеллярную атаксию типа 6 (SCA6), типа 3 (SCA3), и наследственную атаксию Фрида рейха (FRDA) (см. Timmann, D., "Eyeblink conditioning in patients with hereditary ataxia: a one-year follow-up study", *Exp Brain Res*, 2005, 162(3), 332-45).

Способ dEBC.

Трехмесячные самцы мышей C57B16 были имплантированы записывающими электродами в круговую мышцу глаза и стимулирующим электродом в надглазничный нерв. Для выработки условного рефлекса по методу Павлова животным давали слушать 350-мс звук в качестве условного раздражителя (CS) по окончании которого они получали электрический импульс в надглазничный нерв в качестве безусловного раздражителя (US). Выработка условного рефлекса по методу Павлова достигалась путем задерживающей парадигмы. Для этого звук (350 мс, 2 кГц, 85-90 дБ) давали слушать в качестве CS. US состоял из сочетания импульса с паузой 1 мс между интервалами. Каждый импульс длился в течение 0,1 мс. US давали слушать в конце CS. Для каждого животного было проведено в сумме два сеанса привыканий, десять сеансов выработки условного рефлекса, и пять сеансов угасания. Дополнительные детали данного способа могут быть найдены в статье Gruart A., "Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice", *J. Neurosci.*, 2006, 26, 1077-1087.

Эффекты ингибитора DAAO соединения формулы (I) на ассоциативное обучение сравнивались по отношению к разным контрольным группам и группам, которым вводили скополамин. Скополамин представляет собой неселективный антагонист мускариновых рецепторов, показавший способность вызывать потери способности к обучению у грызунов (см. Klinkenberg, A., "The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: A review of animal behavioral studies" Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2010, 34, 1307-1350).

Тестировалось девять групп, содержащих в каждой по 15 мышей, кроме необработанной контрольной группы, которая содержала 14 мышей.

Группе А вводили перорально наполнитель 1 (водный раствор 0,5% метилцеллюлозы).

Группе В вводили перорально раствор ингибитора DAAO формулы (I) в наполнителе 1 при дозе 0,1 мг/кг (раствор 1).

Группе С вводили перорально раствор ингибитора DAAO формулы (I) (аналогичного группе В) в наполнителе 1 при дозе 1,0 мг/кг (раствор 2).

Группе D вводили подкожно наполнитель 2 (дистиллированная вода).

Группе Е вводили подкожно раствор скополамина в наполнителе 2 при дозе 0,3 мг/кг (раствор 3).

Группе F вводили перорально раствор 1 и подкожно вводили раствор 3.

Группе G вводили перорально раствор 2 и подкожно вводили раствор 3.

Группе H вводили перорально наполнитель 1 и подкожно вводили наполнитель 2.

Группа I являлась необработанной контрольной группой.

Полученные результаты продемонстрированы в следующей табл. 2. Данные в табл. 2 демонстрируют, что введение ингибитора DAAO соединения формулы (I) при дозе 1 мг/кг (группа С) улучшило скорость восприимчивости условной мигательной реакции по отношению к необработанным или обработанным одним носителем контрольным группам (группы А, D, H и I). Кроме того, введение ингибитора DAAO формулы (I) при дозе 1 мг/кг существенно обратило эффект введения скополамина (0,3 мг/кг) на выработку условной мигательной реакции (при сравнении групп Е и G, например, с группой I).

Таблица 2

| Группа | Среднее значение условной реакции (%) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------|-------|-------|-------|
| | Привыкание | | | Условные рефлексы | | | | | | | | | | Угасание | | | |
| А | 24,14 | 21,94 | 37,16 | 47,00 | 59,78 | 58,89 | 59,67 | 65,67 | 67,89 | 70,92 | 74,33 | 73,79 | 60,09 | 56,43 | 52,76 | 50,33 | 45,33 |
| В | 27,56 | 24,89 | 42,60 | 51,78 | 57,89 | 63,11 | 65,56 | 66,00 | 68,89 | 68,89 | 76,78 | 77,74 | 65,50 | 54,22 | 51,60 | 50,00 | 48,67 |
| С | 19,66 | 26,22 | 48,44 | 59,56 | 65,22 | 71,00 | 74,67 | 73,44 | 76,00 | 75,78 | 80,33 | 79,20 | 63,11 | 58,33 | 52,22 | 46,78 | 46,89 |
| D | 23,33 | 24,22 | 39,33 | 49,11 | 59,67 | 61,00 | 61,44 | 66,56 | 72,14 | 75,44 | 75,78 | 76,22 | 64,78 | 54,33 | 52,56 | 49,44 | 49,33 |
| Е | 26,44 | 27,44 | 37,67 | 40,33 | 43,78 | 43,33 | 45,67 | 45,98 | 48,78 | 51,56 | 51,33 | 52,56 | 51,22 | 45,78 | 43,78 | 42,00 | 43,22 |
| F | 24,66 | 32,22 | 42,22 | 45,11 | 51,22 | 52,89 | 54,89 | 55,00 | 57,67 | 58,67 | 57,89 | 58,22 | 49,56 | 45,11 | 45,33 | 44,00 | 40,11 |
| G | 26,00 | 25,67 | 47,78 | 51,33 | 58,89 | 61,11 | 60,11 | 67,74 | 73,11 | 72,89 | 71,22 | 76,11 | 61,33 | 54,56 | 49,78 | 44,33 | 43,18 |
| H | 25,22 | 29,44 | 43,33 | 51,11 | 60,33 | 61,67 | 64,00 | 70,44 | 74,11 | 76,33 | 78,67 | 81,44 | 62,33 | 59,11 | 52,44 | 50,22 | 46,56 |
| I | 26,67 | 25,60 | 44,29 | 50,12 | 61,94 | 65,00 | 64,05 | 70,55 | 77,46 | 77,14 | 81,43 | 82,50 | 67,02 | 57,98 | 53,69 | 49,64 | 47,98 |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения, выбранного из
 - 4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 - 6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
 - 6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 - 6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;

- 6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрила;
 6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(трифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он;
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
 6-{{(4-фторфенил)метил}(метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-{{3,5-бис(трифторметил)фенил}метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазина;
 4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 и их фармацевтически приемлемых солей для производства лекарственного средства для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха.
2. Применение по п.1, где соединение представляет собой 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.
3. Применение по п.1, где соединение представляет собой 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}пиридазин-3(2H)-он.
4. Применение по п.1, где соединение представляет собой 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.
5. Применение по п.1, где соединение представляет собой 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-он.
6. Способ лечения или снижения риска спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фридрейха, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективно количества соединения, выбранного из
- 4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;

4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил] пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрила;
 6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(трифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
 6-[[4-(фторфенил)метил](метил)амино]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-{3,5-бис(трифторметил)фенил}метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазина;
 4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;

6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
и их фармацевтически приемлемых солей.

7. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из

4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-она;
4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрила;
6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
6-(4-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(4-(трифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
6-[[4-фторфенил)метил](метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;

6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазина;
 4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
 и их фармацевтически приемлемых солей, совместно с фармацевтически приемлемым вспомога-
 тельным веществом, разбавителем или веществом-носителем, для производства лекарственного средства
 для предупреждения или лечения спинально-церебеллярной атаксии или наследственной атаксии Фрид-
 рейха.

8. Применение по п.1 или 7, где лечение включает снижение симптомов атаксического синдрома.

9. Применение по п.8, где лечение обеспечивает улучшение по меньшей мере одного из: походка, равновесие, координация конечностей и речь.

10. Применение по п.1 или 7, где лечение включает увеличение периода времени между приступа-
 ми атаксии.

11. Способ лечения или снижение риска спинально-церебеллярной атаксии или наследственной
 атаксии Фридрейха, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективно-
 го количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из

4-гидрокси-6-(2-фенилэтил)пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-[(4-хлорбензил)сульфанил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,5-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклогексилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклопропилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-циклопентилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2,4-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-{2-[3-(дифторметил)фенил]этил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-бензил-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-(1-фенилциклопропил)пиридазин-3(2H)-она;
 4-[2-(5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)этил]бензонитрила;
 6-[2-(3-фтор-4-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-фтор-3-метилфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(4-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[2-(2-хлорфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{2-[2-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-(трифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-(дифторметокси)фенэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)циклопропил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-[1-(4-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 4-гидрокси-6-{1-[3-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-он;
 4-гидрокси-6-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил} пиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклопропилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-((циклогексилметил)(метил)амино)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(3-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(циклогексилметил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(4-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
 6-(2-хлор-6-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;

- 6-(2-хлорбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(2-фторбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(4-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(3-метилбензил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридазин-3(2H)-она;
4-гидрокси-6-[2-(оксан-4-ил)этил]пиридазин-3(2H)-она;
6-{[(4-фторфенил)метил](метил)амино}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2,6-дифторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-[2-(2-хлор-6-фторфенил)этил]-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-{[3,5-бис(трифторметил)фенил]метил}-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(1-фенилэтил)-4-гидроксипиридазин-3(2H)-она;
6-(циклопропилметил)-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
4-гидрокси-6-{1-[4-(трифторметил)фенил]циклопропил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[2,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[3,4-бис(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
4-гидрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенил)пиридазин-3(2H)-она;
3,4-бис(бензилокси)-6-((3-хлор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиридазина;
4-гидрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)фенил]этил}-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)фенил]этил}-4-гидрокси-2,3-дигидропиридазин-3-она;
и их фармацевтически приемлемых солей, совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, разбавителем или веществом-носителем.
12. Способ по п.6 или 11, где лечение включает снижение симптомов атаксического синдрома.
13. Способ по п.12, где лечение обеспечивает улучшение по меньшей мере одного из: походка, равновесие, координация конечностей и речь.
14. Способ по п.6 или 11, где лечение включает увеличение периода времени между приступами атаксии.

