

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491805 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.10.18

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.01.10

(54) СОЕДИНЕНИЯ ПИРРОЛО[1,2-*b*]-2-ПИРИДАЗИНОНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ 5-НТ₄-РЕЦЕПТОРА

(31) 202241001436

(32) 2022.01.11

(33) IN

(86) PCT/IB2023/050192

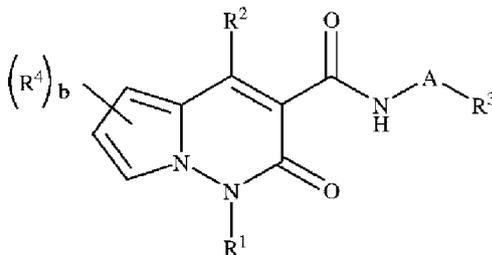
(87) WO 2023/135508 2023.07.20

(71) Заявитель:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Мохаммед Абдул Рашид,
Гоял Винод Кумар, Пандей Сантош
Кумар, Бенаде Виджай Сидрам, Гоура
Венкатеш, Джастии Венкатесварлу (IN)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям пирроло[1,2-*b*]-2-пиридазинона формулы (I) или их изотопным формам, стереоизомерам или их фармацевтически приемлемым солям в качестве агонистов 5-НТ₄-рецептора. Настоящее изобретение также описывает способы получения таких соединений, фармацевтические композиции, включающие такие соединения, и их применение при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.



A1

202491805

202491805

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581613EA/061

СОЕДИНЕНИЯ ПИРРОЛО[1,2-*b*]-2-ПИРИДАЗИНОНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ 5-НТ₄-РЕЦЕПТОРА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям пирроло[1,2-*b*]-2-пиридазинона формулы (I) или их изотопным формам, стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям, в качестве агонистов 5-НТ₄-рецептора. Настоящее изобретение также описывает способы получения таких соединений, фармацевтические композиции, включающие такие соединения, и их применение при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

Уровень техники изобретения

Обширные литературные данные свидетельствуют о потенциале агонистов рецептора серотонина типа 4 (5-НТ₄) для лечения сниженной и/или аномальной моторики желудочно-кишечного тракта. Это снижение и/или нарушение моторики может быть вызвано различными расстройствами, такими как синдром раздраженного кишечника (IBS) (IBS с преобладанием запоров, IBS с преобладанием диареи, IBS со смешанными ритмом дефекации и неклассифицируемый IBS), хронический запор, функциональная диспепсия, гастропарез, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, послеоперационная непроходимость кишечника, кишечная псевдообструкция, задержка транзита, индуцированная лекарственными средствами, болезнь Крона, целиакия, и тому подобное. Эти расстройства оказывают сильное влияние на качество жизни пациентов и создают значительное экономическое бремя (*Gastroenterology.2006 Apr;130(5):1377-90*).

Агонист рецептора 5-НТ₄ активирует высвобождение ацетилхолина из внутренних холинергических нейронов, стимулируя сокращения гладких мышц желудочно-кишечного тракта. Агонисты 5-НТ₄-рецепторов, такие как цизаприд и тегасерод, были успешно разработаны для лечения желудочно-кишечной гипомоторики в верхних или нижних отделах желудочно-кишечного тракта. Прукалоприд, еще один агонист 5-НТ₄-рецептора, одобренный для лечения хронической кишечной псевдообструкции (*Aliment Pharmacol Ther.2012 Feb;35(3):398-9*). Лекарственные средства, взаимодействующие с калиевым каналом hERG, связаны с удлинением интервала QT, что может привести к опасным для жизни аритмиям (*Br J Clin Pharmacol.2012 Feb;73(2):203-9*). Оба прокинетики, цизаприд и тегасерод, показали плохую селективность в отношении 5-НТ₄-рецепторов и сильное взаимодействие с калиевыми каналами hERG и, как следствие, показали плохое соотношение пользы и риска. Оба прокинетики были сняты с мирового рынка из-за риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (*Aliment Pharmacol Ther.2012 Apr;35(7):745-67*). Прукалоприд обладает широкой проникающей способностью в головной мозг (*Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics June 2012,341(3)681-691*), что, возможно, не является идеальным требованием для соединений, предназначенных для воздействия на периферические рецепторы. Соответственно,

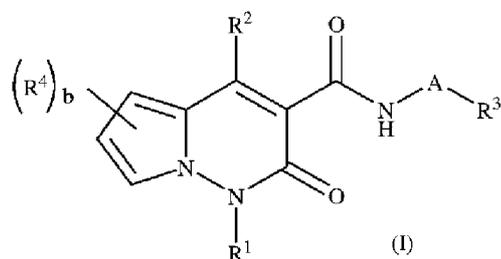
существует острая потребность в новых агонистах 5-HT₄-рецептора, обладающих желаемым фармакологическим эффектом с отсутствием/минимальным проникновением в мозг и профилем побочных эффектов. Также ожидается, что такие средства должны обладать минимальными побочными эффектами или вообще их не иметь.

В WO2006052640, WO2006052889, WO2006094063 и US2005228014A1 раскрыт агонист 5-HT₄-рецептора. Murray et al. описывают агонисты 5-HT₄-рецептора для потенциального лечения расстройств, связанных с моторикой желудочно-кишечного тракта (*Journal of Medicinal Chemistry* (2009),52(17), 5330-5343). Suzuki et al. описывают новые производные 2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинового карбоксиамида как мощные и селективные агонисты серотониновых 5-HT₄-рецепторов, полезные для улучшения желудочно-кишечной дисфункции (*Chem. Pharm. Bull*,49(1) 29-39 (2001)). Long et al. описывают велусетраг, высокоселективный агонист 5-HT₄-рецептора для лечения хронических идиопатических запоров (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 22 (2012) 6048-6052).

Настоящее изобретение обеспечивает мощные и селективные агонисты 5-HT₄-рецептора с приемлемыми фармакокинетическими свойствами, включая хорошую пероральную биодоступность, отсутствие/минимальное проникновение в мозг, отсутствие взаимодействия с калиевым каналом hERG, следовательно, отсутствие сердечно-сосудистых осложнений и показало надежную эффективность на животных моделях.

Сущность изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



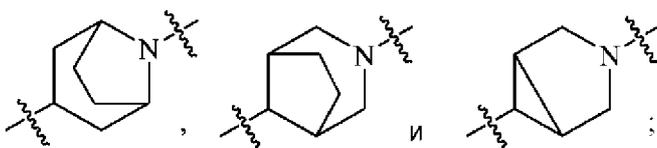
или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где:

R¹ представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

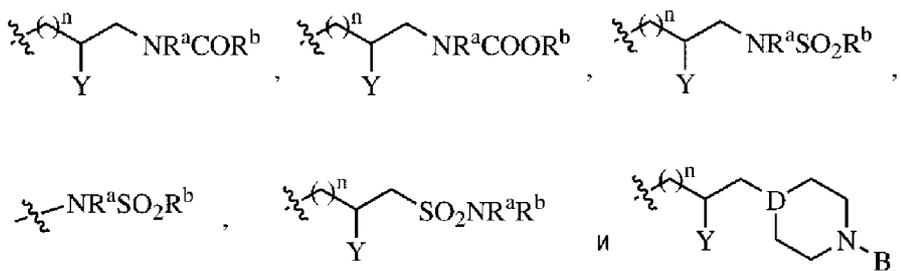
R² представляет собой водород, гидроксильную группу, галоген, алкил или циклоалкил;

A представляет собой гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей

из:



R³ представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:



В выбран из водорода, алкила, циклоалкила, галогеналкила, гидроксипалкила, —SO₂—алкила, —COCH₃, —COO—алкила или —CO—(CH₂)_m—OH; где m представляет собой целое число от 0 до 5;

Y в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксипалкила, галогена, галогеналкила, гидроксипалкила, —COOH, —COO—алкила, —O—алкила, —S—алкила или —NR^aR^b;

D представляет собой CH или N;

n представляет собой целое число от 0 до 5;

R^a в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или алкокси;

R^b в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или алкокси;

R⁴ представляет собой водород, гидроксипалкила, галоген, алкил или циклоалкил; и

b имеет значение 1-3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве агониста рецептора 5-гидроксириптамина 4.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения

формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или его изотопной формы, стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители, для применения при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показан эффект опорожнения желудка примера 2 у собак породы бигль.

На фиг. 2 показан эффект толстокишечного транзита примера 2 у мышей Swiss.

На фиг. 3 показана электрическая активность интестинальных мышц примера 2 у самцов крыс Wistar.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, приведенные ниже:

Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и тому подобное.

Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин «алкокси», используемый в настоящем документе, относится к алкильной группе, связанной с атомом кислорода. Примеры алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, метоксипропокси, бутокси и тому подобное.

Термин «галоген» или «гало», используемый в настоящем документе, относится к фтору, хлору, бромю или йоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Более предпочтительно галоген представляет собой фтор или хлор.

Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе, относится к алкилу, как определено выше, где один или несколько атомов водорода с одинаковым или разными атомами углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры галогеналкила включают фторметил, хлорметил, фторэтил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, дифторэтил и тому подобное.

Термин «гидроксиалкила», используемый в настоящем документе, относится к алкилу, как определено выше, где один или несколько атомов водорода с одинаковым или разными атомами углерода замещены гидроксигруппой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и гидроксibuтил.

Термин «защитная группа» или «PG», используемый в настоящем документе, относится к заместителю, который обычно используется для блокирования или защиты определенной функциональной группы при реакции с другими функциональными группами соединения. Например, «аминозащитная группа» представляет собой заместитель, присоединенный к аминогруппе, который блокирует или защищает аминифункциональность соединения. Некоторые неограничивающие примеры подходящих аминозащитных групп включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc).

Фраза «терапевтически эффективное количество» определяется как количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство (ii) устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства (iii) задерживает появление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе.

Термин «изотопная форма», используемый в настоящем документе, относится к соединению формулы (I), где один или несколько атомов соединения формулы (I) замещены их соответствующими изотопами. Например, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий).

Термин «стереоизомер», используемый в настоящем документе, относится к изомерам соединения формулы (I), которые различаются расположением своих атомов в пространстве. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут существовать в виде отдельного стереоизомера, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый здесь, относится к солям активного соединения, т.е. к соединению формулы (I), и их получают реакцией с соответствующей кислотой или производным кислоты, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе.

Термин, «заболевание или расстройство желудочно-кишечного тракта», используемый в настоящем документе, относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с желудочно-кишечным трактом, которые включают, но не ограничиваются ими, синдром раздраженного кишечника (IBS), IBS с преобладанием запоров, IBS с преобладанием диареи, IBS со смешанным ритмом дефекации, неклассифицируемый IBS, хронический запор, функциональную диспепсию, гастропарез, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, послеоперационную непроходимость кишечника, кишечную псевдообструкцию, задержку транзита, индуцированную лекарственными средствами, пищевод Барретта, интестинальную псевдообструкцию, острый гастрит, хронический гастрит, язву желудка, язву двенадцатиперстной кишки, неязвенную диспепсию, болезнь Крона, целиакию и/или замедленную эвакуацию содержимого желудка, вызванную

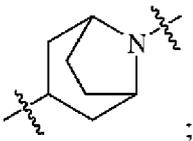
неврозом желудка.

Варианты осуществления

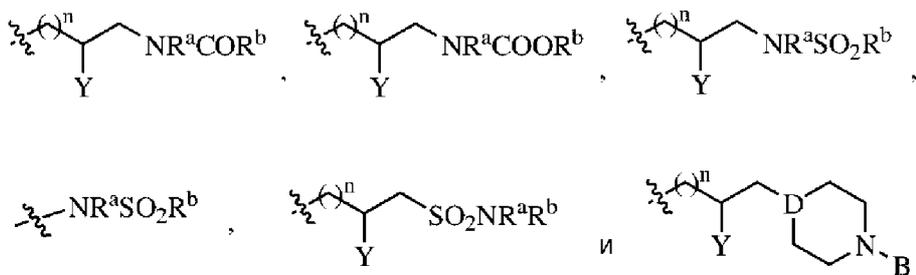
Настоящее изобретение охватывает все соединения, описанные соединением формулы (I), без каких-либо ограничений, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в настоящем документе в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

A представляет собой



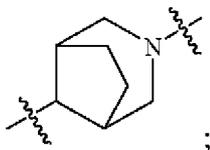
R³ представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:



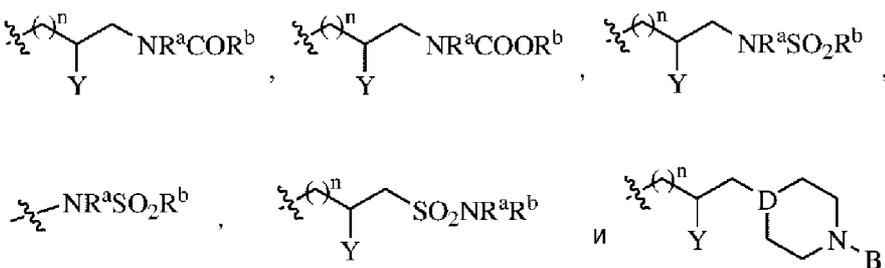
где B, D, Y, R^a, R^b и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

A представляет собой



R³ представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:

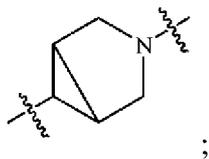


где B, D, Y, R^a, R^b и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

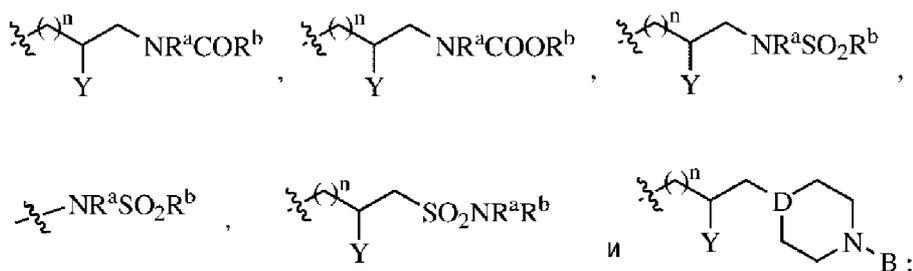
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению

формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

A представляет собой



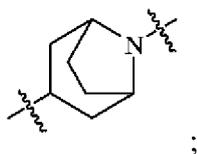
R³ представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:



где B, D, Y, R^a, R^b и n имеют значения, как определено в первом аспекте.

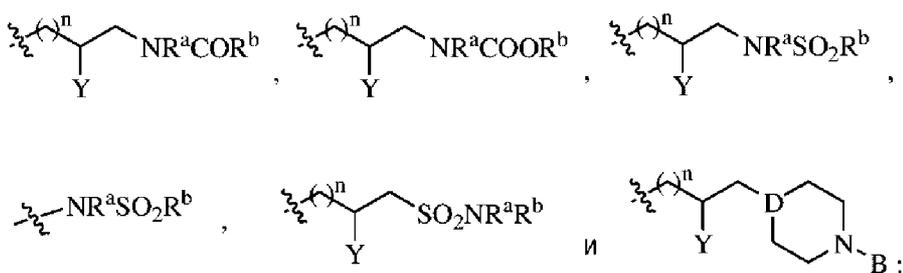
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

A представляет собой



R² представляет собой водород или гидроксигруппу;

R³ выбран из группы, состоящей из:



В выбран из —SO₂—алкила, —COCH₃, —COO—алкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, гидроксипропила или —CO—(CH₂)_m—OH; где m представляет собой целое число от 0 до 5;

Y в каждом случае независимо выбран из водорода или гидроксигруппы;

D представляет собой CH или N;

n представляет собой целое число от 0 до 5;

R^a в каждом случае независимо выбран из водорода или алкила;

R^b в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или

формулы (I) или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, выбранному из группы, состоящей из:

(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L(+)-тартарата;

Рацемический-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

Рацемический-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L(+)-тартарата;

(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарата;

(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарата;

Рацемический-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

Рацемический-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарата;

(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-(метансульфонамидо)пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид;

дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

N-{8-[3-Ацетамидопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

N-{8-[3-Карбометоксиаминопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

N-{8-[3-Карбометоксиаминопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

N-{8-[2-Карбометоксиаминоэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

N-{8-[2-Карбометоксиаминоэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид; и

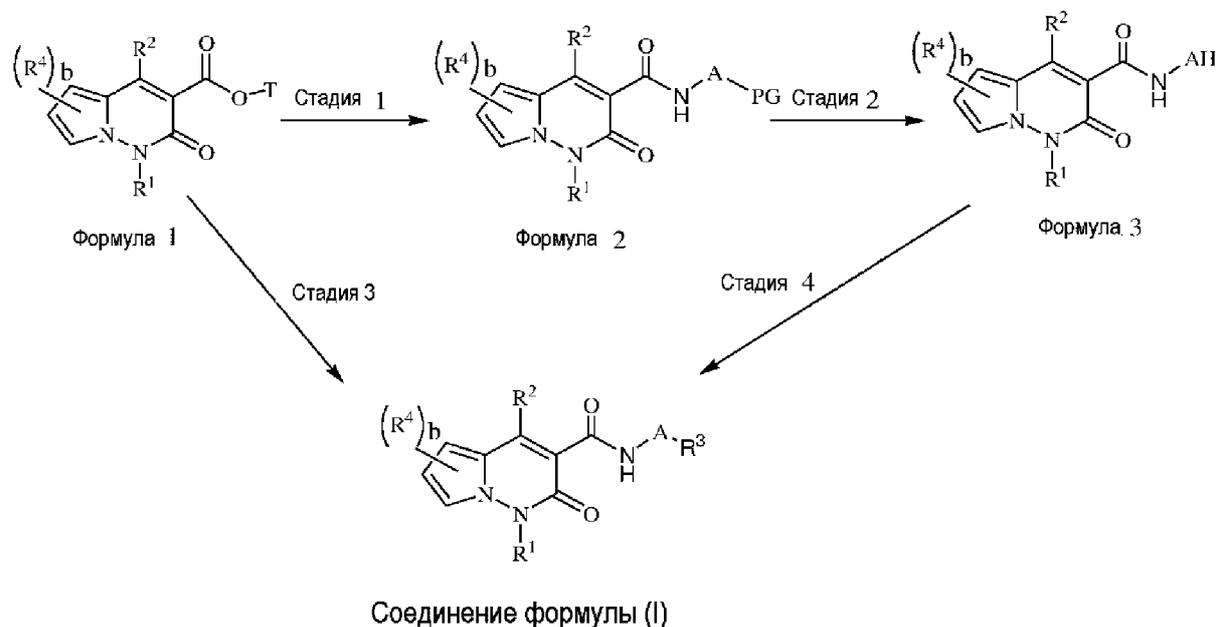
N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I), как описано ниже.

Экспериментальные процедуры:

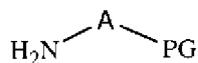
На схеме-1 показаны общие способы получения соединения формулы (I), где: Т представляет собой водород или алкил; PG представляет собой защитную группу; R¹, R², R³, R⁴, А и 'b' имеют значения, как определено выше.

Схема-1



Стадия-1: Получение соединения формулы 2

Способ-А: Соединение формулы 2 получают путем взаимодействия соединения формулы 1 (где Т представляет собой водород) с выбранным амином формулы



в присутствии реагента для реакций сочетания, выбранного из DIPEA, TBUTU, NATU, DCC, HOBT или EDC.HCl, и растворителя, выбранного из DMF, THF, DCM, 1,4-диоксана или смеси двух или более указанных выше растворителей, при комнатной температуре в течение 1-10 ч; или

Способ-В: Соединение формулы 2 получают добавлением органического основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или Na_2CO_3 , к перемешиваемому раствору

соединения формулы 1 (где Т представляет собой алкил) и амина формулы $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{PG}$ в растворителе, выбранном из толуола, DMF, DMSO, CH_3CN , DCM и 1,4-диоксана, при комнатной температуре и нагреванием при температуре кипения с обратным холодильником в течение 10-24 ч, предпочтительно 20 ч.

Стадия-2: Получение соединения формулы 3

Соединение формулы 3 получают взаимодействием соединения формулы 2 с трифторуксусной кислотой, этанольной HCl, метанольной HCl или IPA HCl в присутствии растворителя, выбранного из DCM, 1,2-дихлорэтана, хлорбензола, THF и тому подобное при температуре от 0 до 10 °С, с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 18-24 ч.

Стадия-3: Получение соединения формулы (I)

Способ-А: Соединение формулы (I) получают добавлением органического основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или Na_2CO_3 , к перемешиваемому раствору

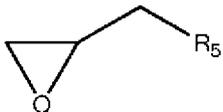
соединения формулы 1 (где Т представляет собой алкил) и амина формулы $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{R}_3$ в растворителе, выбранном из толуола, DMF, DMSO, CH_3CN , DCM и 1,4-диоксана, при комнатной температуре и нагреванием при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч; или

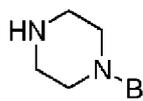
Способ-В: Соединение формулы (I) получают путем взаимодействия соединения

формулы 1 (где Т представляет собой водород) с амином формулы $\text{H}_2\text{N}-\text{A}-\text{R}_3$ в присутствии реагентов для реакций сочетания, выбранных из DIPEA, NATU, DCC или EDC.HCl, и растворителя, выбранного из DMF, THF, DCM, 1,4-диоксана или смеси двух или более указанных выше растворителей при комнатной температуре в течение 15-25 ч.

Стадия-4: Получение соединения формулы (I)

Способ-А: Соединение формулы (I) получают путем взаимодействия соединения

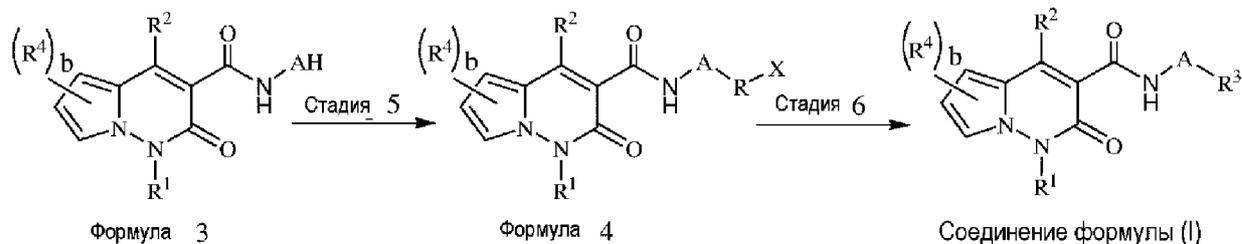
формулы 3 с оксиранами формулы  (где R₅ представляет собой -NR^aCOR^b,

-NR^aCOOR^b, -NR^aSO₂R^b, -SO₂NR^aR^b или ) в присутствии реагента для реакций сочетания, выбранного из органических оснований, таких как триэтиламин, DIPEA, или неорганических оснований, таких как K₂CO₃ или Cs₂CO₃, и растворителя, выбранного из протонных растворителей, таких как метанол или этанол, или апротонных растворителей, таких как DMF, DMSO, CH₃CN, DCM и 1,4-диоксан, при комнатной температуре в течение 20-30 ч; или

Способ-В: Соединение формулы (I) получают добавлением неорганических оснований, таких как K₂CO₃, Cs₂CO₃ или Na₂CO₃, к перемешиваемому раствору соединения формулы 3 и соединения формулы (Br-R³) в растворителе, выбранном из протонных растворителей, таких как метанол или этанол, или апротонных растворителей, такие как DMF, DMSO, CH₃CN, DCM и 1,4-диоксан, при комнатной температуре и нагревании при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч.

Схема-2

На схеме-2 изображены общие способы получения соединения формулы (I), где: X представляет собой галоген; R представляет собой алкил; R¹, R², R³, R⁴, A и 'b' имеют значения, как определено выше.



Получение соединения формулы 3

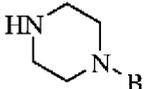
Соединение формулы 3 получают с помощью процедуры, описанной на Схеме-1.

Стадия-5: Получение соединения формулы 4

Соединение формулы 4 получают алкилированием соединения формулы 3 соединением формулы X-(CH₂)_n-X (где X представляет собой либо один и тот же, либо разные атомы галогена в каждом случае, а n представляет собой целое число от 1 до 5) с использованием неорганического основания, такого как K₂CO₃, Cs₂CO₃ или Na₂CO₃, в присутствии растворителей, выбранных из CH₃CN, DCM, DMF или DMSO, при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20-25 ч.

Стадия-6: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) получают путем взаимодействия соединения формулы 4 с

HNR^aCOR^b , $\text{HNR}^a\text{COOR}^b$, $\text{HNR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ или  с использованием неорганического основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 или Na_2CO_3 , в присутствии растворителей, выбранных из CH_3CN , DCM , DMF или DMSO , при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20-25 ч.

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) необязательно может быть превращено в его фармацевтически приемлемую соль путем реакции с соответствующей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области. Соли образуются с неорганическими кислотами, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной или фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, толуиловой, толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, метансульфоновой, камфорсульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I)

Сtereoизомеры соединений формулы (I) могут быть получены одним или несколькими традиционными способами, представленными ниже:

а. Один или несколько реагентов могут быть использованы в их оптически активной форме.

б. Смесь стереоизомеров можно разделить обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами, хиральными аминами, хиральными аминокспиртами или хиральными аминокислотами. Полученную смесь диастереомеров затем можно разделить с помощью способов таких, как фракционная кристаллизация, хроматография и тому подобное, после чего следует дополнительная стадия выделения оптически активного продукта из растворенной материала/соли.

с. Смесь стереоизомеров можно разделить обычными способами, такими как микробиологическое разделение, разделение диастереомерных солей, образованных с хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральные кислоты, которые можно использовать, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, аминокислоты и тому подобное. Хиральными основаниями, которые можно использовать, могут быть алкалоиды хинного дерева, бруцин или основная аминокислота, такая как лизин, аргинин и тому подобное.

В другом варианте осуществления подходящие фармацевтически приемлемые соли включают гидрохлорид, гидробромид, оксалат, фумарат, тартрат, малеат, бензоат и сукцинат.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль представляют собой агонисты рецептора 5-гидрокситриптамина 4.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с рецептором 5-гидрокситриптамина 4, выбранного из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, выбранного из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, выбранного из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка.

В вариантах осуществления, синдром раздраженного кишечника выбран из синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров, синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи, синдрома раздраженного кишечника со смешанным ритмом дефекации и неклассифицируемого синдрома раздраженного кишечника.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции соединения формулы (I). Для использования соединения формулы (I) или его стереоизомеров и его фармацевтически приемлемых солей в терапии

их обычно включают в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть составлены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие вещества, скользящие вещества, регуляторы сыпучести, полимеры, вещества для покрытия, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспенивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергаторы и тому подобное.

В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, включающая соединения по изобретению, может быть составлена в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобное. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В другом варианте осуществления, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит 1-90%, 5-75% или 10-60% масс. соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемых солей. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(композициях) может варьироваться от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 5 мг до примерно 400 мг, от примерно 5 мг до примерно 250 мг, от примерно 7 мг примерно до 150 мг или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 500 мг.

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса пациента, природа и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других подобных факторов. Следовательно, любые ссылки относительно терапевтически эффективного количества соединений общей формулы (I), их стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей относятся к вышеупомянутым факторам.

В настоящем документе используются следующие аббревиатуры:

5-НТ : 5-Гидрокситриптамиин

5-НТ₄ : 5-Гидрокситриптамиин 4

ANOVA : Дисперсионный анализ

APAP : N-ацетил-пара-аминофенол

AUC : Площадь под кривой

CH₃CN : Ацетонитрил

Cs₂CO₃ : карбонат цезия

C_{max} : Максимальная концентрация

цАМФ : циклический аденозинмонофосфат

DCM : дихлорметан

- DCC : *N, N'*-Дициклогексилкарбодиимид
- DIPEA : *N, N'*-Диизопропилэтиламин
- DMEM : модифицированная по способу Дульбекко среда Игла
- DMF : *N, N'*-Диметилформамид
- DMSO : Диметилсульфоксид
- EC₅₀ : полумаксимальная эффективная концентрация
- EDC.HCl : 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид. HCl
- EtOH : этанол
- EtOAc : этилацетат
- г : граммы
- hERG : ген специфических калиевых каналов сердца человека
- HATU : 2-(7-Аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния
гексафторфосфат
- HEPES : 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)
- HEK293 : линия клетки эмбриональной почки человека 293
- HOBT : 1-Гидроксibenзотриазол
- H₃PO₄ : Фосфорная кислота
- HCOONH₄ : Формиат аммония
- ч : час(часы)
- IPA HCL : Изопропанола гидрохлорид
- кг : Килограмм
- K₂CO₃ : карбонат калия
- KOH : Гидроксид калия
- LC-MS/MS : Жидкостная хроматография-Масс-спектрометрия/ Масс-
спектрометрия
- LiAlH₄ : алюмогидрид лития
- LiOH : гидроксид лития
- мин : минуты
- мг : Миллиграммы
- мл : Миллилитры
- ммоль : Миллимоль
- нг : нанограмм
- нМ : наномолярный
- Na₂CO₃ : карбонат натрия
- NaHCO₃ : Бикарбонат натрия
- NaOH : Гидроксид натрия
- Na₂SO₄ : Сульфат натрия
- NaNH₂CN : Цианоборгидрид натрия
- NaNH(OAc)₃ : Триацетоксиборгидрид натрия
- Pd(OH)₂ : гидроксид палладия

p.o. : Перорально

ppm : миллионных долей

ком.темп. : Комнатная температура

об/мин : Оборотов в минуту

THF : Тетрагидрофуран

TBTU : 2-(1H-Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиний тетрафторборат

$t_{1/2}$: Период полувыведения

мкг : микрограмм

мкл : микролитр

мкМ : Микромолярный

Промежуточное соединение 1: 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновая кислота

Стадия 1: Ацетон (69,7 мл, 1,2 моль) добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 1-амино-1H-пиррол-2-карбоксамида (100 г, 0,8 моль) и уксусной кислоты (48 г, 0,8 моль) в метаноле (700 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч, затем порциями добавляли NaBH_3CN (100,5 г, 1,59 моль) при 25-30°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную массу концентрировали до получения остаточной массы, которую разбавляли холодной водой (1000 мл), подщелачивали водным NH_3 (pH ~ 9) и экстрагировали EtOAc (1000 мл x 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением сырой массы, которую растирали в смеси EtOAc:н-гексан (10:90) с получением 1-изопропиламино-1H-пиррол-2-карбоксамида. Выход: Количественный; ^1H - ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ ppm: 0,91-0,92 (д, J=6,1 Гц, 6H), 4,07-4,11 (м, 1H), 5,95-5,96 (т, J=3,3 Гц, 1H), 6,68-6,69 (дд, J=1,7, 4,0 Гц, 1H), 6,95-6,97 (м, 2H), 7,09 (уш.с, 1H), 7,94 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 168,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Хлопья KOH (715 г, 12,76 моль) добавляли порциями к перемешиваемой смеси 1-изопропиламино-1H-пиррол-2-карбоксамида (стадия 1, 133 г, 0,79 моль) в метаноле:воде (200 мл:800 мл) и затем кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли ее концентрированной HCl (pH~2) и экстрагировали EtOAc (1000 мл x 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-изопропиламино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты. Выход: 120,9 г; ^1H - ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ ppm: 0,92-0,94 (д, J=6,3 Гц, 6H), 3,18-3,28 (м, 1H), 6,02-6,03 (т, J=3,6 Гц, 1H), 6,74-6,79 (м, 2H), 7,09-7,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 12,74 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 169,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: DIPEA (236 мл, 1,35 моль), HOBT (100,8 г, 0,74 моль) и EDC.HCl (168,4 г, 0,88 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-изопропиламино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (114 г, 0,678 моль) в DMF (300 мл) при комнатной температуре и дополнительно перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли N, O-

диметилгидроксиламин гидрохлорид (79,4 г, 0,81 моль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, выливали в воду (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл x 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием EtOAc:н-гексана (10:90) с получением *N*-метокси-*N*-метил-1-изопропиламино-1*H*-пиррол-2-карбоксамид. Выход: 56,2 г; ¹H - ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ ppm: 0,99-1,00 (д, J=6,3 Гц, 6H), 3,06-3,09 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 5,99-6,00 (т, J=3,4 Гц, 1H), 6,91-6,92 (д, J=3,3 Гц, 2H), 6,95-6,96 (д, J=1,0 Гц, 1H); Масса (m/z): 212,1 (M+H)⁺.

Стадия 4: ЛАН (545 мл, 0,54 моль, 1M в THF) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *N*-метокси-*N*-метил-1-изопропиламино-1*H*-пиррол-2-карбоксамид (76,7 г, 0,36 моль) в THF (800 мл) при температуре от -20°C до -15°C и выдерживали при этой температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси осторожно по каплям добавляли воду при от -10 до 5°C, затем добавляли EtOAc (2000 мл) и смесь фильтровали через hyflow. Органический слой отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 1-изопропиламино-1*H*-пиррол-2-карбоксальдегида. Выход: 50,9 г; ¹H - ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ ppm: 1,03-1,04 (д, J=6,2 Гц, 6H), 3,18-3,24 (м, 1H), 6,09-6,14 (м, 2H), 6,86-6,87 (дд, J=1,6, 4,3 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 9,52 (с, 1H); Масса (m/z): 153,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: Перемешиваемый раствор 1-изопропиламино-1*H*-пиррол-2-карбоксальдегида (54,3 г, 0,35 моль), пиперидина (70,5 мл, 0,71 моль) и диэтилмалоната (109 мл, 0,71 моль) в о-ксилоле (200 мл) нагревали при 120°C в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием метанол:DCM (1:99) с получением этил 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилата. Выход: 79 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,25-1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,49-1,51 (д, J=7,7 Гц, 6H), 4,18-4,23 (q, 2H), 5,31 (м, 1H), 6,59-6,60 (дд, J=2,9, 4,1 Гц, 1H), 6,78-6,79 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,26 (с, 1H); Масса (m/z): 249,2 (M+H)⁺.

Стадия 6: LiOH·H₂O (23,2 г, 0,553 моль) в 125 мл воды добавляли порциями к перемешиваемому раствору этил 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилата (68,7 г, 0,27 моль) в THF (500 мл) при 0°C. Полученную массу перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления избытка THF, к массе добавляли 500 мл холодной воды и подкисляли разбавленной HCl (pH~2) в результате чего выпало твердое вещество. Эти твердые вещества отфильтровывали и растворяли в

DCM (500 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 56,3 г; ^1H - ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ ppm: 1,59-1,60 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 5,44 (с, 1H), 6,77-6,78 (дд, $J=2,9, 4,3$ Гц, 1H), 7,00-7,02 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 14,08 (с, 1H); Масса (m/z): 221,1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 2: Этил 4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксилат

Стадия 1: Трифосген (200 г, 0,67 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 1-изопропиламино-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1 стадия 2, 113,7 г, 0,67 моль) в смеси DMF (10,4 мл, 0,13 моль) и DCM (1000 мл) в атмосфере азота при 0-5°C и реакцию перемешивали при 25°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (1500 мл), промывали водным раствором NaHCO_3 (1000 мл), промывали водой (500 мл), насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением 4-изопропил-6-окса-3а,4-диаинден-5,7-диона.

Выход: 91 г; ^1H - ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ ppm: 1,03-1,05 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,29-1,31 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 4,66-4,73 (м, 1H), 6,32-6,36 (м, 1H), 6,99-7,00 (м, 1H), 7,33 -7,35 (м, 1H); Масса (m/z): 195,2.

Стадия 2: Раствор диэтилмалоната (375 г, 2,34 моль) в DMF (100 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (37 г, 0,93 моль; 60% дисперсия в минеральном масле) в DMF (100 мл) в атмосфере азота при 0-5°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли раствор 4-изопропил-6-окса-3а,4-диаинден-5,7-диона (91 г, 0,46 моль). Реакционную смесь нагревали до 120°C, выдерживали в течение 15 ч, охлаждали до 0-5 °C, подкисляли концентрированной HCl (pH~2) и экстрагировали EtOAc (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией с использованием смеси DCM:н-гексан (50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 42 г; ^1H - ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ ppm: 1,41-1,48 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,56-1,57 (д, $J=7,1$ Гц, 6H), 4,26-4,48 (м, 2H), 5,56-5,59 (м, 1H), 6,49-6,51 (м, 1H), 6,91-6,92 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 14,08 (с, 1H); Масса (m/z): 265,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 3: *трет*-Бутил 3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат

трет-Бутил 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат [CAS: 185099-67-6] (60 г, 0,26 моль) добавляли к перемешиваемой суспензии Pd/C (30 г) и HCOONH_4 (336 г, 5,33 моль) в метаноле:воде (840 мл:120 мл) при комнатной температуре и полученную массу перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтровали через *hyflow* и фильтрат концентрировали в вакууме с получением остаточной твердой массы, которую разбавляли холодной водой (1000 мл), подкисляли 1M H_3PO_4 и промывали DCM (200 мл x

3). Водный слой отделяли, подщелачивали щелочным раствором (pH~12) и экстрагировали DCM (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 47,2 г; ¹H - ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ ppm: 1,31 (уш.с, 2H), 1,40-1,42 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,94-1,95 (м, 2H), 2,07-2,15 (м, 4H), 3,29-3,32 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,12-4,20 (уш.д, 2H); Масса (m/z): 227,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4: (S)-N-Метил-N-оксиранилметилметансульфонамид

Раствор N-метилметансульфонамида (20 г, 0,18 моль) в воде (50 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору NaOH (7,3 г, 0,18 моль) в воде (200 мл) при 0-5°C, перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли (S)-(+)-эпихлоргидрин [CAS 67843-74-7] (33,9 г, 0,36 моль) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 20 ч при 0-5°C, разбавляли DCM (450 мл), перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C, промывали 1 М Н₃РO₄ (170 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 10 г; Масса (m/z): 166,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5: (R)-N-Метил-N-оксиранилметилметансульфонамид

Раствор N-метилметансульфонамида (3 г, 0,027 моль) в воде (7,5 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору NaOH (1,1 г, 0,027 моль) в воде (15 мл) при 0-5°C, перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли (R)-(-)-эпихлоргидрин [CAS 51594-55-9] (5 г, 0,054 моль) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 20 ч при 0-5°C, разбавляли DCM (50 мл), перемешивали в течение 20 мин при 0-5°C, промывали 1 М Н₃РO₄ (25 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 2,5 г; Масса (m/z): 166,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6: N-Метил-N-оксиранилметилметансульфонамид

Раствор N-метилметансульфонамида (6 г, 0,055 моль) в воде (15 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору NaOH (2,2 г, 0,055 моль) в воде (30 мл) при 0-5°C, перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли рацемический-эпихлоргидрин (10,1 г, 0,11 моль) при 0-5°C. Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 20 ч при 0-5°C, разбавляли DCM (100 мл), перемешивали в течение 30 мин при 0-5°C, промывали 1 М Н₃РO₄ (50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 4,6 г; Масса (m/z): 166,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 7: (S)-N-оксиранилметилметансульфонамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 4 и метансульфонамид, получали промежуточное соединение 7. Выход: 0,6 г;

Масса (m/z): 152,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 8: (S)-*N*-Метил-*N*-оксиранилметилацетамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 4, и *N*-метилацетамид, получали промежуточное соединение 8. Выход: 0,9 г; Масса (m/z): 130,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 9: (S)-1-Метансульфонил-4-оксиранилметилпиперазин

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 4, и 1-метансульфонилпиперазин, получали промежуточное соединение 9. Выход: 0,8 г; Масса (m/z): 221,3 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 10: 1-[4-[2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этил]пиперазин-1-ил]этанол

Стадия 1: Смесь бензальдегида (2 г, 0,018 моль) и *трет*-бутил 3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (5,1 г, 0,022 моль) в DCM (100 мл) перемешивали в течение 3 ч, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (5,9 г, 0,028 моль) тремя равными порциями, каждая с интервалом в 15 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), подщелачивали водным NH₃ (pH~9) и экстрагировали DCM (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием EtOAc:н-гексана (5:95) с получением *трет*-бутил 3-дибензиламино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Выход: 6,1 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,23 (с, 9H), 1,33-1,40 (м, 2H), 1,51-1,60 (м, 4H), 1,97-1,99 (м, 2H), 2,29-2,36 (м, 1H), 2,44-2,46 (м, 1H), 2,70-2,78 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 7,16-7,34 (м, 10H); Масса (m/z): 407,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: EtOH.HCl (12 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-дибензиламино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (6 г, 0,014 моль) в DCM (300 мл) при 0-5°C и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную массу концентрировали до получения сиропообразной массы, которую разбавляли холодной водой (50 мл), подщелачивали водным NH₃ (pH~9) и экстрагировали DCM (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)дибензиламина. Выход: 4,4 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,13-1,19 (м, 2H), 1,48-1,59 (м, 4H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,49 (с, 1H), 2,50-2,51 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 1H), 3,49 (с, 4H), 7,16-7,32 (м, 10H); Масса (m/z): 307,3 (M+H)⁺.

Стадия 3: K₂CO₃ (1,44 г, 0,01 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору (8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)дибензиламина (1,6 г, 0,005 моль) и *трет*-бутил 4-(2-хлорацетил)пиперазин-1-карбоксилата [CAS 190001-40-2] (1,23 г, 0,004 моль) в CH₃CN (40 мл) при комнатной температуре и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, выливали в

воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием EtOAc:н-гексана (2:98) с получением *трет*-бутил 4-[2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)ацетил]пиперазин-1-карбоксилата. Выход: 2,19 г; Масса (m/z): 533,5 (M+H)⁺.

Стадия 4: EtOH.HCl (20 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-[2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)ацетил]пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 0,003 моль) в DCM (300 мл) при 0-5°C и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную массу концентрировали до получения сиропообразной массы, которую разбавляли холодной водой (50 мл), подщелачивали водным NH₃ (pH~9) и экстрагировали DCM (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением 2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-пиперазин-1-ил этанона. Выход: 1,55 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,21-1,22 (м, 3H), 1,46-1,48 (м, 2H), 1,91-1,93 (м, 4H), 2,12-2,21 (м, 4H), 2,53-2,57 (м, 2H), 2,70-2,72 (м, 1H), 2,87-2,97 (м, 4H), 3,14 (уш.с, 2H), 3,49 (с, 4H), 7,18-7,30 (м, 10H); Масса (m/z): 433,5 (M+H)⁺.

Стадия 5: Раствор LАH (5,2 мл, 0,005 моль, 1M в THF) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-пиперазин-1-ил этанона (1,5 г, 0,003 моль) в THF (30 мл) при 0-5°C и полученную смесь перемешивали еще в течение 1 часа при той же температуре. Холодную воду (10 мл) по каплям добавляли к указанной выше реакционной смеси осторожно, затем добавляли EtOAc (50 мл) и смесь фильтровали через *hyflow*. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением {8-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}добензиламина. Выход: 1,20 г; Масса (m/z): 419,5 (M+H)⁺.

Стадия 6: Ацетилхлорид (0,2 мл, 0,0024 моль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору {8-[2-(пиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}добензиламина (1,2 г, 0,002 моль) и триэтиламина (0,6 мл, 0,004 моль) в DCM (30 мл) при 0-5°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием метанола:хлороформа (10:90) с получением 1-{4-[2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этил]пиперазин-1-ил}этанона. Выход: 0,75 г; Масса (m/z): 461,4 (M+H)⁺.

Стадия 7: Смесь 1-{4-[2-(3-добензиламино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этил]пиперазин-1-ил}этанона (0,7 г, 1,52 ммоль) и Pd(OH)₂ на углеводе (0,7 г) в

метаноле (10 мл) перемешивали под газообразным водородом из баллона в течение 20 ч и реакционную смесь фильтровали через *hyflow*. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 467 мг; ^1H - ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ ppm: 1,40-1,42 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 2H), 2,01-2,12 (м, 5H), 2,38-2,47 (м, 2H), 2,57-2,59 (м, 4H), 2,78-2,80 (м, 2H), 2,95-2,97 (м, 4H), 3,46-3,60 (м, 5H), 3,81-3,97 (м, 2H); Масса (m/z): 281,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 11: *N*-(3-Бромпропил)-метансульфонамид

Мезилхлорид (0,39 мл, 0,0045 моль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 3-бром-пропиламингидробромида (1 г, 0,0045 моль) и триэтиламина (1,86 мл, 0,013 моль) в DCM (30 мл) при 0-10°C и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,93 г; Масса (m/z): 217,1, 219,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 12: *N*-(3-Бромпропил)изопропилсульфонамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, и изопропилсульфонилхлорид, получали промежуточное соединение 12. Выход: 0,7 г; Масса (m/z): 245,2, 247,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 13: *N*-(2-Бромэтил)-метансульфонамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, мезилхлорид и 2-бром-этиламин, получали промежуточное соединение 13. Выход: 0,7 г; Масса (m/z): 203,1, 205,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 14: *N*-(2-Бромэтил)изопропилсульфонамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, изопропилсульфонилхлорид и 2-бром-этиламин, получали промежуточное соединение 14. Выход: 0,5 г; Масса (m/z): 231,1, 232,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 15: *N*-(3-Бром-пропил)ацетамид

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, и ацетилхлорид, получали промежуточное соединение 15. Выход: 0,7 г; Масса (m/z): 181, 183,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 16: Метил *N*-(3-бромпропил)карбамат

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, и метилхлорформиат, получали промежуточное соединение 16. Выход: 0,3 г; Масса (m/z): 197,1, 199,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 17: (2-бромэтил)карбаминовая кислота метиловый эфир

Используя процедуру, аналогичную процедуре получения промежуточного соединения 11, 2-бром-этиламин и метилхлорформиат, получали промежуточное соединение 17. Выход: 0,3 г; Масса (m/z): 183,1, 185,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Промежуточное соединение 18: *N*-(8-Азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)]-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид

Стадия 1: DIPEA (47,4 мл, 0,272 моль), TBTU (35 г, 0,109 моль) и *трет*-бутил-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (промежуточное соединение 3, 20,36 г, 0,09 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1, 20 г, 0,09 моль) в DMF (100 мл) при комнатной температуре и выдерживали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в холодную воду (1000 мл) при перемешивании, при этом твердые вещества выпадали в осадок. Эти твердые вещества отфильтровывали, растворяли в DCM (500 мл), промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением *трет*-бутил-3-[(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Выход: 35,1 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,41 (с, 9H), 1,55-1,57 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,64-1,67 (м, 2H), 2,00-2,05 (м, 6H), 4,09 (уш.с, 2H), 4,17-4,19 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 6,64-6,66 (дд, J=2,9, 6,4 Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,11-10,13 (д, J=7,6 Гц, 1H); Масса (m/z): 429,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: Трифторуксусную кислоту (161 мл, 2,1 моль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил 3-[(1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (30 г, 0,07 моль) в DCM (300 мл) при 0°C и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в холодную воду (700 мл), подщелачивали водным раствором аммиака (pH~9) и экстрагировали DCM (500 мл x 4). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 22,7 г; ¹H - ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ ppm: 1,63-1,64 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,82-1,85 (д, J=14,6 Гц, 2H), 1,95-1,98 (м, 2H), 2,13-2,20 (м, 4H), 2,79 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 4,30-4,35 (м, 1H), 5,71 (уш.с, 1H), 6,57-6,58 (дд, J=2,9, 4,2 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,11-10,12 (д, J=7,2 Гц, 1H); Масса (m/z): 329,2 (M+H)⁺.

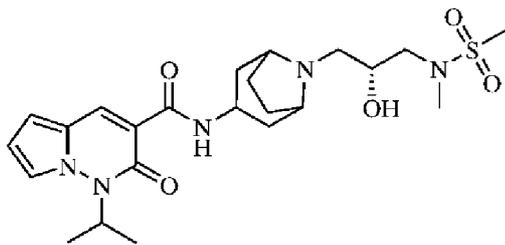
Промежуточное соединение 19: *N*-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил) {4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин}-3-карбоксамид

Стадия 1: K₂CO₃ (0,026 г, 0,18 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору этил 4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 2, 0,5 г, 1,89 ммоль) и *трет*-бутил-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (промежуточное соединение 3, 0,51 г, 2,27 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре и затем кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием EtOAc :*n*-гексанов (25:75) с получением *трет*-бутил-3-[(4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата. Выход: 0,98 г; Масса (*m/z*): 445,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

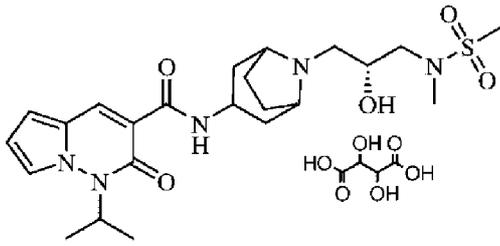
Стадия 2: $\text{EtOH}\cdot\text{HCl}$ (1,2 мл, 5 об.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-3-[(4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (0,23 г, 0,52 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C, перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом с получением сиропообразной массы. Эту массу разбавляли водой (10 мл), подщелачивали водным NH_3 (pH~9), экстрагировали DCM (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,72 г; Масса (*m/z*): 345,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 1: (R)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид



(S)-*N*-метил-*N*-оксиранилметилметансульфонамид (промежуточное соединение 4, 5 г, 0,03 моль), затем DIPEA (2,65 мл, 0,015 моль) добавляли к перемешиваемому раствору [*N*-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)]-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 18, 5 г, 0,015 моль) в метаноле (75 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (500 мл), промывали водой (100 мл), насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием метанол: DCM (1:99) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 3,75 г; ¹H - ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ ppm: 1,56-1,58 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,94-2,32 (м, 8H), 2,84 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 3,04-3,32 (м, 4H), 3,70 (уш.с, 1H), 4,10 (уш.с, 2H), 4,70 (уш.с, 1H), 5,53 (уш.с, 1H), 5,75 (уш.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,02 (уш.с, 1H); Масса (*m/z*): 494,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

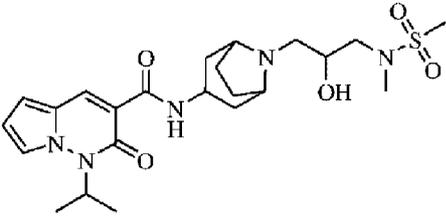
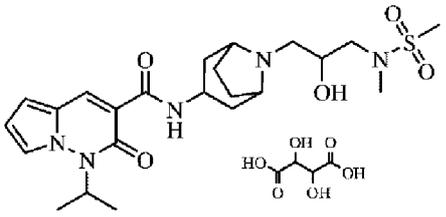
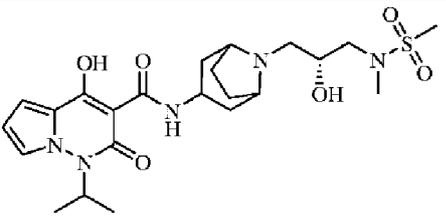
Пример 2: (R)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарtrat

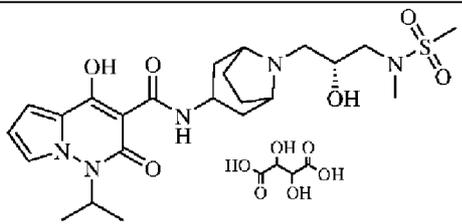
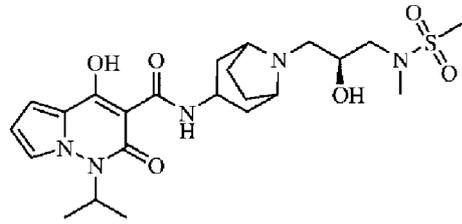
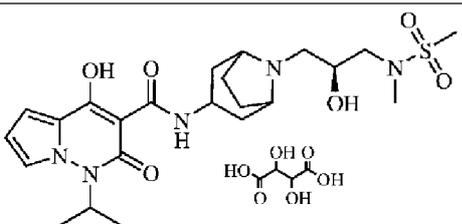


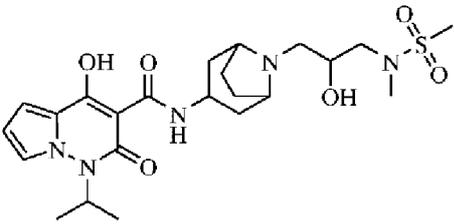
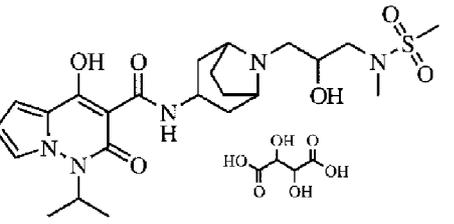
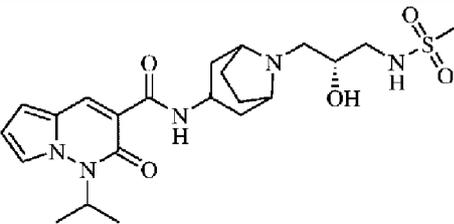
L-(+)-винную кислоту (1,11 г, 0,007 моль) добавляли к перемешиваемому раствору (R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил) метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид (пример 1, 3,7 г, 0,007 моль) в DCM:метанол (30:10) в атмосфере азота и дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 4,73 г; ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 2,15-2,19 (м, 2H), 2,48-2,49 (м, 4H), 2,59-2,60 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,10-3,20 (м, 1H), 3,24-3,25 (м, 2H), 4,12 (уш.с, 1H), 4,26-4,30 (м, 3H), 4,47 (с, 2H), 5,56 (уш.с, 1H), 6,69-6,71 (дд, $J=2,9, 4,1$ Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,64-10,66 (д, $J=6,9$ Гц, 1H); Масса (m/z): 494,4 (M+H) $^+$.

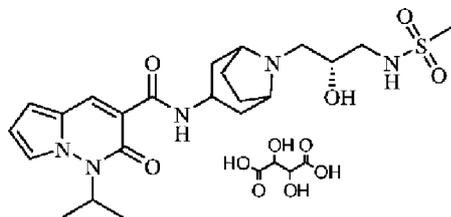
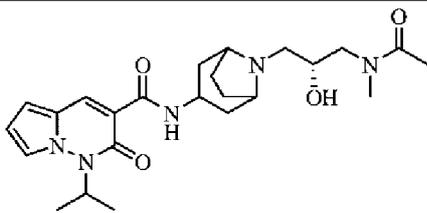
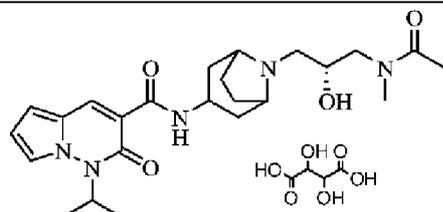
Следующие примеры с 3 по 20 получали с использованием процедуры, описанной для примера 1 и примера 2, с некоторыми некритичными изменениями с использованием подходящих промежуточных соединений.

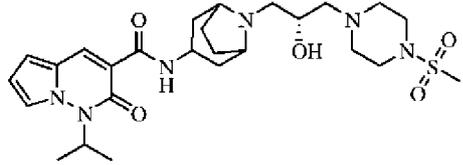
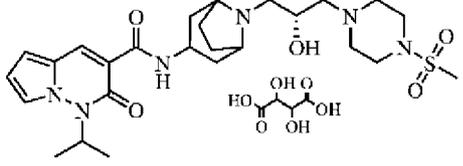
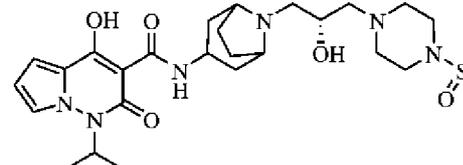
Пример No.	Химическая структура и название IUPAC	Характеристические данные
3	<p>(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 4,73 г; ^1H-ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ ppm: 1,55-1,57 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,89-2,08 (м, 6H), 2,29-2,32 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,96-3,02 (м, 2H), 3,18-3,22 (м, 4H), 3,70-3,71 (м, 1H), 4,04-4,08 (м, 1H), 4,71 (уш.с, 1H), 5,53 (уш.с, 1H), 6,63-6,65 (дд, $J=3,2$ Гц, 4 Гц, 1H), 6,84-6,85 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,98-10,00 (д, $J=8,0$ Гц, 1H); Масса (m/z): 494,4 (M+H)$^+$.</p>
4		<p>Выход: 5,2 г; ^1H-ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ ppm: 1,67-1,68 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 2,11-2,14 (м, 2H), 2,44-2,60 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,07-3,13 (м, 1H), 3,20-3,25 (м, 4H), 4,07 (уш.с, 1H), 4,21-</p>

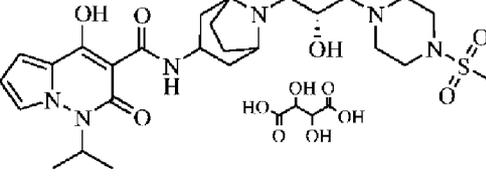
	(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L(+)-тартарат	4,28 (м, 3H), 4,40 (с, 2H), 5,56 (уш.с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,85-6,86 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,64-10,65 (д, J=6,4 Гц, 1H); Масса (m/z): 494,4 (M+H) ⁺ .
5	 <p><i>Рацемический</i>-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	Выход: 4,3 г; ¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ ppm: 1,55-1,57 (д, J=7,2 Гц, 6H), 1,92-2,08 (м, 6H), 2,29-2,32 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,96-3,02 (м, 2H), 3,21-3,22 (м, 4H), 3,69-3,70 (м, 1H), 4,06-4,09 (м, 1H), 4,71 (уш.с, 1H), 5,53 (уш.с, 1H), 6,63-6,65 (дд, J=2,8 Гц, 4 Гц, 1H), 6,84-6,85 (д, J=4 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,98-10,00 (д, J=7,6 Гц, 1H); Масса (m/z): 494,4 (M+H) ⁺ .
6	 <p><i>Рацемический</i>-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L(+)-тартарат</p>	Выход: 4,9 г; ¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ ppm: 1,67-1,68 (д, J=6,8 Гц, 6H), 2,13-2,19 (м, 2H), 2,40-2,61 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 3,10-3,16 (м, 1H), 3,24-3,26 (м, 4H), 4,11 (уш.с, 1H), 4,24-4,30 (м, 3H), 4,43 (с, 2H), 5,57 (уш.с, 1H), 6,70-6,72 (дд, J=2,8 Гц, 4 Гц, 1H), 6,85-6,87 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,65-10,67 (д, J=6,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 494,4 (M+H) ⁺ .
7	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-</p>	Выход: 0,5 г; ¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ ppm: 1,51-1,53 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,78-2,38 (м, 9H), 2,84 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,98-3,14 (м, 3H), 4,03-4,15 (м, 4H), 5,32-5,44 (м, 1H), 5,74-5,82 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 10,56

	метил)метансульфонамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-в]пиридазин]-3-карбоксамид	(уш.с, 1H), 16,90 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
8	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-в]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат</p>	Выход: 0,7 г; ¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ ppm: 1,61-1,63 (д, J=7,0 Гц, 6H), 2,03-2,19 (м, 2H), 2,44-2,48 (м, 4H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,91- 2,95 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 1H), 4,25-4,31 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 5,49-5,56 (м, 1H), 6,59-6,60 (т, J=3,1, 6,5 Гц, 1H), 6,90-6,91 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 10,80 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
9	 <p>(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-в]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	Выход: 0,17 г; ¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ ppm: 1,51-1,53 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,78-2,08 (м, 6H), 2,28-2,32 (м, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 3H), 4,02-4,14 (м, 4H), 5,32-5,44 (м, 1H), 5,74-5,82 (м, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 10,56 (уш.с, 1H), 16,90 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
10	 <p>(S)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(N-метил)метансульфонамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-</p>	Выход: 0,19 г; ¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ ppm: 1,61-1,63 (д, J=7,0 Гц, 6H), 2,03-2,19 (м, 2H), 2,44-2,48 (м, 4H), 2,56-2,59 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,91-2,95 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,03-3,13 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 1H), 4,25-4,31 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 5,49-5,56 (м, 1H), 6,58-6,62 (д,

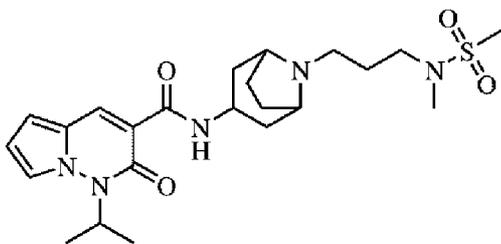
	ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2- <i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат	J=6,5 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 10,80 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
11	 <p><i>Рацемический-N</i>-{8-[2-гидрокси-3-[(<i>N</i>-метил)-метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	Выход: 0,28 г; ¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ ppm: 1,51-1,53 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,80-2,38 (м, 9H), 2,86 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,02-3,14 (м, 3H), 4,04-4,14 (м, 4H), 5,30-5,42 (м, 1H), 5,62-5,80 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 10,05 (уш.с, 1H), 16,91 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
12	 <p><i>Рацемический-N</i>-{8-[2-гидрокси-3-[(<i>N</i>-метил)-метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат</p>	Выход: 0,29 г; ¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ ppm: 1,61-1,64 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,02-2,20 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 4H), 2,56-2,58 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,91-2,95 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,04-3,13 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 1H), 4,25-4,31 (м, 3H), 4,50 (с, 2H), 5,48-5,56 (м, 1H), 6,62-6,66 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 10,80 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 510,4 (M+H) ⁺ .
13	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-{8-[2-гидрокси-3-(метансульфонамидо)-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-</p>	Выход: 0,47 г; ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ ppm: 1,63-1,65 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,81-1,95 (м, 2H), 2,00-2,08 (м, 4H), 2,10-2,11 (м, 2H), 2,27-2,33 (м, 2H), 2,51-2,55 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 3,04-3,08 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 2H), 3,31-3,35 (м, 1H), 3,52-3,62 (м, 1H), 3,74-3,77 (м, 1H), 4,24-4,29 (м, 1H), 5,60-5,82 (уш.с, 1H),

	<p>изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-3-карбоксамид</p>	<p>6,58-6,60 (м, 1H), 6,68-6,69 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,07-10,04 (д, J=7,3 Гц, 1H); Масса (m/z): 480,2 (M+H)⁺.</p>
14	<p>(R)-<i>N</i>-{8-[2-гидрокси-3-(метансульфонамидо)-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат</p> 	<p>Выход: 0,4 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=7,0 Гц, 6H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,37-2,47 (м, 4H), 2,56-2,60 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,14 (м, 2H), 3,19-3,21 (м, 3H), 4,12 (уш.с, 1H), 4,26-4,30 (м, 3H), 4,28 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 5,56 (уш.с, 1H), 6,69-6,71 (м, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H); Масса (m/z): 480,3 (M+H)⁺.</p>
15	<p>(R)-<i>N</i>-{8-[2-гидрокси-3-[(<i>N</i>-метил)ацетамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p> 	<p>Выход: 0,05 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,57-1,58 (д, J=6,96 Гц, 6H), 1,77 (с, 6H), 1,90-1,93 (м, 4H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,30-2,34 (м, 2H), 2,71-2,72 (м, 1H), 3,63-3,66 (м, 4H), 4,09-4,11 (м, 2H), 4,48-4,49 (м, 1H), 4,66-4,71 (м, 1H), 5,52-5,53 (уш.с, 1H), 6,64-6,65 (дд, J=2,96, 7,08 Гц 1H), 6,84-6,85 (д, J=4,12 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 9,99-10,01 (д, J=7,28 Гц, 1H); Масса (m/z): 458,3 (M+H)⁺.</p>
16	<p>(R)-<i>N</i>-{8-[2-гидрокси-3-[(<i>N</i>-метил)ацетамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-</p> 	<p>Выход: 0,03 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,86 (с, 6H), 2,11-2,25 (м, 4H), 2,30-2,35 (м, 2H), 2,53-2,60 (м, 2H), 2,91-2,98 (м, 1H), 3,72-3,90 (м, 4H), 4,12-4,31 (м, 2H), 4,58-4,59 (м, 1H), 4,68-4,73 (м, 1H), 5,56-5,58 (уш.с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,84-6,85 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,64-10,66 (д, J=6,9 Гц, 1H);</p>

	дигидропирроло[1,2- <i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрат	Масса (m/z): 458,2 (M+H) ⁺ .
17	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(1-метансульфонилпиперазин)-4-ил]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 0,12 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,23-1,26 (м, 2H), 1,55-1,56 (д, J=6,58 Гц, 6H), 1,89-1,96 (м, 4H), 2,1-2,31 (м, 4H), 2,34-2,48 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,92-2,96 (м, 2H), 3,01-3,10 (м, 6H), 3,52-3,68 (м, 1H), 3,91-4,01 (м, 1H), 4,06-4,18 (м, 1H), 5,43-5,56 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,10-10,11 (д, J=6,4 Гц, 1H); Масса (m/z): 549,4 (M+H)⁺.</p>
18	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(1-метансульфонилпиперазин)-4-ил]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L(+)-тартарат</p>	<p>Выход: 0,13 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,54-1,56 (д, J=6,98 Гц, 6H), 1,78-1,82 (м, 2H), 2,08-2,13 (м, 4H), 2,36-2,43 (м, 4H), 2,52-2,53 (м, 4H), 2,67-2,69 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 3,71-3,82 (м, 4H), 3,95 (м, 2H), 4,07-4,12 (м, 3H), 5,51 (уш.с, 1H), 6,64-6,66 (дд, J=3,72 Гц, 6,88 Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,06-10,07 (д, J=7,36 Гц, 1H); Масса (m/z): 549,8 (M+H)⁺.</p>
19	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(1-метансульфонилпиперазин)-4-ил]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 0,25 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,18-1,32 (м, 2H), 1,35-1,48 (м, 1H), 1,50-1,52 (д, J=6,82 Гц, 6H), 1,60-1,66 (м, 2H), 1,81-2,08 (м, 5H), 2,18-2,41 (м, 5H), 2,69-2,78 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 6H), 3,64-3,73 (м, 1H), 4,09-4,10 (д, J=4,86 Гц, 1H), 5,31-5,42 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,84-6,85 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 10,50 (уш.с, 1H), 17,30 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 565,3 (M+H)⁺.</p>

20	 <p>(R)-N-{8-[2-гидрокси-3-[(1-метансульфонилпиперазин)-4-ил]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат</p>	<p>Выход: 0,29 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,61-1,62 (д, J=7,15 Гц, 6H), 2,11-2,22 (м, 4H), 2,32-2,48 (м, 5H), 2,49-2,61 (м, 4H), 2,63-2,74 (м, 6H), 2,85 (с, 3H), 3,02-3,15 (м, 2H), 4,11 (с, 1H), 4,14-4,32 (м, 3H), 4,45 (с, 2H), 5,45-5,49 (м, 1H), 6,58-6,60 (т, J=3,1, 7,0 Гц, 1H), 6,90-6,91 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H); Масса (m/z): 565,5 (M+H)⁺.</p>
----	--	---

Пример 21: N-{8-[3-[(N-Метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид

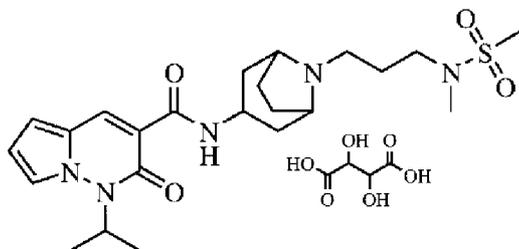


Стадия 1: K₂CO₃ (0,019 г, 0,13 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору [N-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)]-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 18, 30 мг, 0,091 ммоль) и 1-бром-3-хлорпропана (0,013 мл, 0,13 ммоль) в CH₃CN (10 мл) при комнатной температуре и затем кипятили с обратным холодильником в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением N-[8-(3-хлорпропил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил] [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид. Выход: 0,02 г; Масса (m/z): 406,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: K₂CO₃ (0,019 г, 0,13 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору N-метилметансульфонамида (10 мг, 0,091 ммоль) и N-[8-(3-хлорпропил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил] [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид (0,044 г, 0,11 ммоль) в CH₃CN (10 мл) при комнатной температуре и затем кипятили с обратным холодильником в течение 22 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали препаративной тонкослойной хроматографией с использованием метанола:хлороформа (25:75) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 15 мг; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,04-2,07 (м, 2H), 2,17-2,21 (м, 2H), 2,43-2,48 (м, 6H), 2,91 (с, 6H), 3,15-3,17 (м, 2H), 4,09 (с,

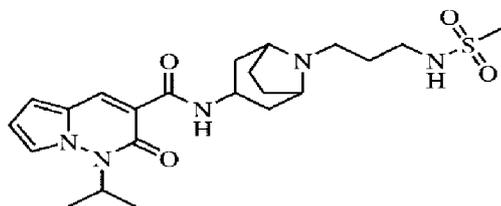
2H), 4,29-4,30 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 5,50-5,57 (м, 1H), 6,70-6,71 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,66-10,67 (д, J=6,2 Гц, 1H); Масса (m/z): 478,4 (M+H)⁺.

Пример 22: *N*-{8-[3-[(*N*-Метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат



Соединение примера 21 превращали в соль L-(+)-тартарата, пример 22, используя процедуру, аналогичную приведенной в получении примера 2. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,04-2,07 (м, 2H), 2,17-2,21 (м, 2H), 2,43-2,48 (м, 4H), 2,91 (с, 6H), 3,15-3,17 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 4,29-4,30 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 5,50-5,57 (м, 2H), 6,70-6,71 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 10,66-10,67 (д, J=6,2 Гц, 1H); Масса (m/z): 478,4 (M+H)⁺.

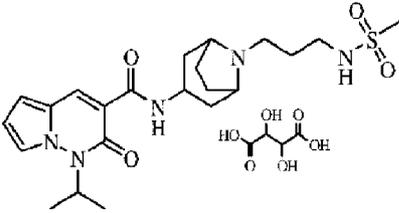
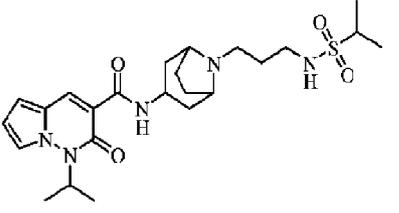
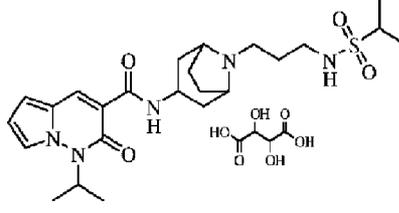
Пример 23: *N*-{8-[3-[метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид

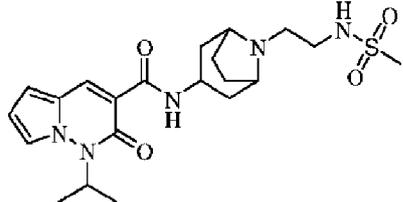
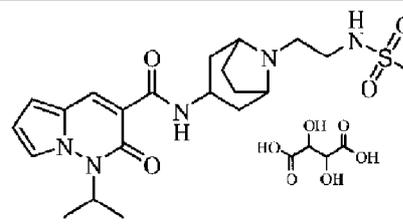
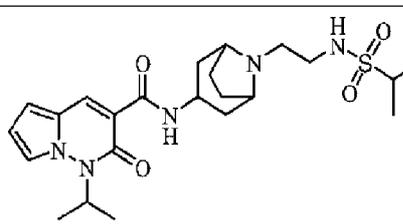


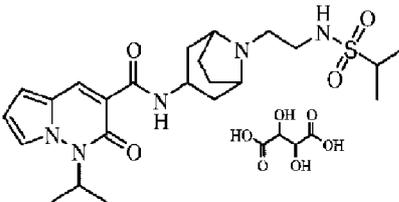
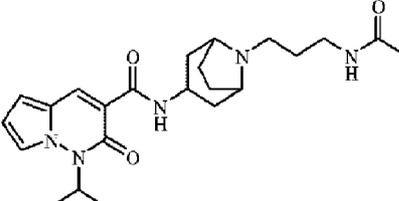
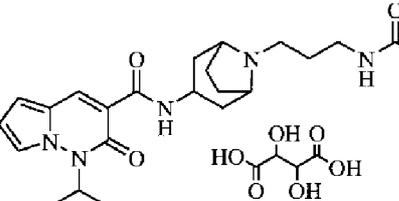
K₂CO₃ (0,019 г, 0,13 ммоль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору *N*-(3-бромпропил)метансульфонамида (промежуточное соединение 11, 0,13 г, 0,609 ммоль) и [*N*-(8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)]-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксамид (промежуточное соединение 18, 0,1 г, 0,304 ммоль) в CH₃CN (5 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, заливали холодной водой, экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием метанола:DCM (1:99) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,1 г; ¹H-ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,56-1,57 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,88-1,90 (м, 2H), 2,01-2,04 (м, 2H), 2,22-2,32 (м, 4H), 2,48-2,49 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,01 (м, 3H), 4,01 (с, 2H), 4,14 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,09 (с, 1H); Масса

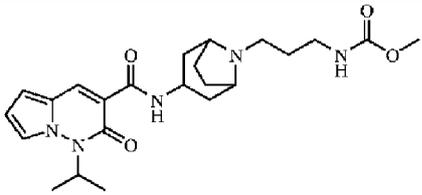
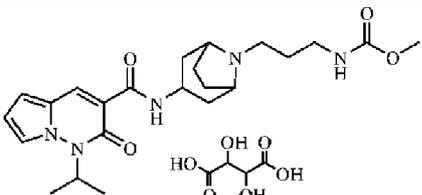
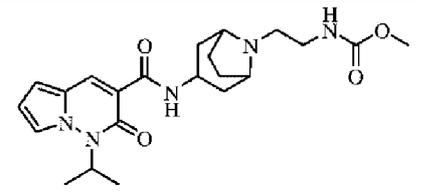
(m/z): 464,3 (M+H)⁺.

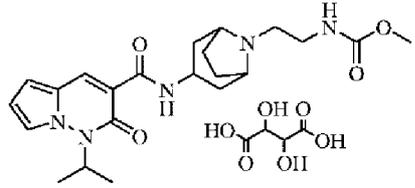
Следующие примеры 24-36 получали с использованием процедуры, описанной для примера 23 и примера 2, с некоторыми некритичными изменениями с использованием подходящих промежуточных соединений.

Пример No.	Химическая структура и название IUPAC	Характеристические данные
24	 <p data-bbox="359 705 821 1008"><i>N</i>-{8-[3-[метансульфонамидо]-пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартарат</p>	<p data-bbox="853 459 1428 929">Выход: 0,1 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=6,9 Гц, 6H), 2,08-2,09 (м, 2H), 2,15-2,19 (м, 2H), 2,20-2,32 (м, 4H), 2,48-2,52 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,10-3,24 (м, 3H), 4,12 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 10,64 (с, 1H); Масса (m/z): 464,4 (M+H)⁺.</p>
25	 <p data-bbox="359 1276 821 1579"><i>N</i>-{8-[3-изопропилсульфониламинопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p data-bbox="853 1041 1428 1444">Выход: 0,25 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,21-1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,53-1,56 (м, 8H), 1,86-1,98 (м, 5H), 2,20-2,32 (м, 4H), 2,98-3,02 (м, 3H), 3,16-3,29 (м, 2H), 3,98-4,01 (м, 2H), 5,50-5,52 (м, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,10 (с, 1H); Масса (m/z): 492,2 (M+H)⁺.</p>
26	 <p data-bbox="359 1848 821 2049"><i>N</i>-{8-[3-изопропилсульфониламинопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-</p>	<p data-bbox="853 1612 1428 2016">Выход: 0,26 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,21-1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,56-1,57 (м, 8H), 1,87-2,00 (м, 5H), 2,22-2,36 (м, 4H), 3,01-3,03 (м, 3H), 3,20-3,33 (м, 2H), 4,00-4,12 (м, 2H), 5,53-5,54 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 10,10 (с, 1H); Масса (m/z): 492,2 (M+H)⁺.</p>

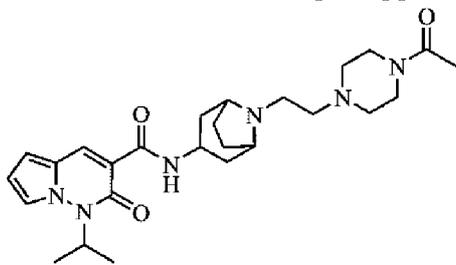
	дигидропирроло[1,2- b]пиридазин]-3-карбоксамид L- (+)-тарtrat	
27	 <p><i>N</i>-{8-[2- Метансульфониламиноэтил]-8- азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1- изопропил-2-оксо-1,2- дигидропирроло[1,2- b]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	Выход: 0,35 г; ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ ppm: 1,63-1,65 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,83- 1,87 (м, 2H), 2,08-2,17 (м, 4H), 2,28-2,35 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,24- 3,28 (м, 2H), 3,35-3,37 (м, 2H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,73 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,69-6,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,09-10,11 (д, J=6,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 450,2 (M+H) ⁺ .
28	 <p><i>N</i>-{8-[2- Метансульфониламиноэтил]-8- азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1- изопропил-2-оксо-1,2- дигидропирроло[1,2- b]пиридазин]-3-карбоксамид L- (+)-тарtrat</p>	Выход: 0,18 г; ¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=7,0 Гц, 6H), 2,13-2,17 (м, 2H), 2,38-2,48 (м, 4H), 2,55- 2,59 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,24-3,28 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 2H), 4,13-4,14 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 5,51-5,59 (м, 1H), 6,69-6,71 (дд, J=2,9, 4,2 Гц, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 10,63- 10,65 (д, J=6,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 450,2 (M+H) ⁺ .
29	 <p><i>N</i>-{8-[2- изопропилсульфониламиноэтил]- 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1- изопропил-2-оксо-1,2- дигидропирроло[1,2-</p>	Выход: 0,21 г; ¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ ppm: 1,38-1,40 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,63- 1,65 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,79-1,86 (м, 3H), 2,10-2,13 (м, 4H), 2,32- 2,33 (м, 2H), 2,67- 2,69 (м, 2H), 3,09-3,11 (м, 2H), 3,24-3,27 (м, 2H), 3,38-3,39 (м, 2H), 4,26-4,31 (м, 1H), 6,58-6,59 (дд, J=2,7, 4,2 Гц, 1H), 6,69-6,70 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,10-10,12 (д, J=7,0 Гц, 1H); Масса (m/z): 478,3 (M+H) ⁺ .

	b] пиридазин]-3-карбоксамид	
30	 <p><i>N</i>-{8-[2-изопропилсульфониламиноэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарtrat</p>	<p>Выход: 0,2 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,38-1,40 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,66-1,68 (д, J=7,1 Гц, 6H), 2,13-2,17 (м, 3H), 2,38-2,48 (м, 4H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,70-2,79 (м, 2H), 3,19-3,21 (м, 2H), 3,34-3,42 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 2H), 5,50-5,59 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,69- 6,70 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,10-10,12 (д, J=7,0 Гц, 1H); Масса (m/z): 478,3 (M+H)⁺.</p>
31	 <p><i>N</i>-{8-[3-Ацетидаидопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 0,12 г; Масса (m/z): 428,2 (M+H)⁺.</p>
32	 <p><i>N</i>-{8-[3-Ацетидаидопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-b]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарtrat</p>	<p>Выход: 0,13 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,64-1,66 (д, J=7,2 Гц, 6H), 2,08-2,09 (м, 2H), 2,11-2,18 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 4H), 2,30-2,56 (м, 6H), 3,08-3,12 (м, 3H), 4,05 (уш.с, 2H), 4,27-4,28 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,83-6,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,66 (с, 1H); Масса (m/z): 428,2 (M+H)⁺.</p>

33	 <p><i>N</i>-{8-[3-Карбометоксиаминопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 0,21 г; ¹H-ЯМР (DMSO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ ppm: 1,56-1,57 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,75-1,82 (м, 2H), 1,98-2,02 (м, 3H), 2,20-2,25 (м, 4H), 2,49-2,50 (м, 3H), 2,89-2,92 (м, 2H), 3,04-3,06 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,98-4,12 (м, 2H), 5,53 (с, 1H), 6,66-6,67 (дд, J=3,2, 6,8 Гц, 1H), 6,87-6,88 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,09 (с, 1H); Масса (m/z): 444,1 (M+H)⁺.</p>
34	 <p><i>N</i>-{8-[3-Карбометоксиаминопропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрат</p>	<p>Выход: 0,24 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,64-1,66 (д, J=7,2 Гц, 6H), 1,93 (уш.с, 2H), 2,14-2,20 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, 6H), 2,85 (с, 1H), 2,98 (с, 1H), 3,08-3,12 (м, 2H), 3,21-3,24 (м, 2H), 3,65 (с, 1H), 4,05 (уш.с, 2H), 4,27-4,28 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 6,68 (с, 1H), 6,83-6,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 10,63 (с, 1H); Масса (m/z): 444,2 (M+H)⁺.</p>
35	 <p><i>N</i>-{8-[2-Карбометоксиаминоэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид</p>	<p>Выход: 0,10 г; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ ppm: 1,63-1,65 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,72-1,86 (м, 3H), 2,02-2,26 (м, 5H), 2,61-2,72 (м, 2H), 3,30-3,43 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 4,31 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 6,58-6,60 (дд, J=2,9, 4,2 Гц, 1H), 6,69-6,70 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 10,12 (с, 1H); Масса (m/z): 430,4 (M+H)⁺.</p>

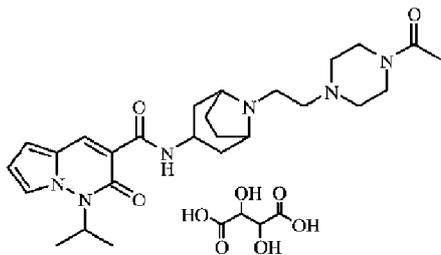
36	 <p><i>N</i>-{8-[2-Карбометоксиаминоэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарترات</p>	<p>Выход: 0,1 г; ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ ppm: 1,66-1,68 (д, J=7,0 Гц, 6H), 2,10-2,18 (м, 3H), 2,46-2,49 (м, 5H), 2,56-2,61 (м, 2H), 3,32-3,45 (м, 4H), 3,88 (с, 3H), 4,38 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,85-6,86 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 10,06 (с, 1H); Масса (m/z): 430,4 (M+H)⁺.</p>
----	--	--

Пример 37: *N*-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид



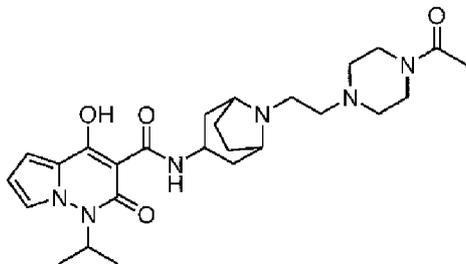
DIPEA (0,47 мл, 2,72 ммоль), NATU (0,28 г, 0,75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 1, 0,15 г, 0,68 ммоль) в DMF (2 мл) при комнатной температуре, перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли 1-{4-[2-(3-амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этил]пиперазин-1-ил}этанон (промежуточное соединение 10, 0,23 г, 0,81 ммоль) и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали на воду (50 мл) при перемешивании, при этом твердые вещества выпадали в осадок. Эти твердые вещества отфильтровывали, растворяли в DCM (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,06 г; ¹H - ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц) δ ppm: 1,56-1,57 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,88-1,90 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 2,06-2,08 (м, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,40-2,41 (м, 7H), 3,18 (уш.с, 3H), 3,37-3,39 (м, 6H), 4,06-4,10 (м, 1H), 5,53 (уш.с, 1H), 6,64-6,66 (дд, J=2,9, 4,0 Гц, 1H), 6,84-6,85 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,0 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 9,99-10,01 (д, J=8,0 Гц, 1H); Масса (m/z): 483,4 (M+H)⁺.

Пример 38: *N*-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарترات



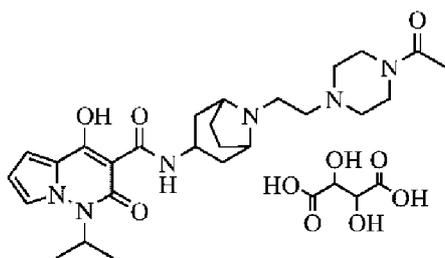
Соединение примера 37 превращали в соль L-(+)-тартарата, пример 38, используя процедуру, аналогичную приведенной в получении примера 2. Выход: 0,05 г; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 МГц) δ ppm: 1,61-1,64 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 2,04-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,26-2,32 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,40-2,45 (м, 7H), 3,28 (уш.с, 3H), 3,38-3,40 (м, 6H), 4,21-4,38 (м, 1H), 5,58 (уш.с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,84-6,85 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,62 (с, 1H); Масса (m/z): 483,4 ($M+H$) $^+$.

Пример 39: *N*-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}[4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид



K_2CO_3 (0,05 г, 0,36 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 2, 0,1 г, 0,36 ммоль) и 1-{4-[2-(3-амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)этил]пиперазин-1-ил}этанона (промежуточное соединение 10, 0,13 г, 0,46 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, заливали ледяной водой, экстрагировали EtOAc (30 мл x 3), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием метанола:DCM (5:95) с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0,06 г; Масса (m/z): 499,5 ($M+H$) $^+$.

Пример 40: *N*-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}[4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тарtrat



Соединение примера 39 превращали в соль L-(+)-тартарата, пример 40, используя процедуру, аналогичную приведенной в получении примера 2. Выход: 0,05 г; ^1H - ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ ppm: 1,63-1,66 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 2,03-2,11 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 2,28-2,32 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,42-2,46 (м, 7H), 3,28 (уш.с, 3H), 3,38-3,40 (м, 6H), 4,28-4,38 (м, 1H), 5,56 (уш.с, 2H), 6,66 (с, 1H), 6,84-6,85 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 10,80 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 499,6 (M+H) $^+$.

Пример 41: Определение значений EC_{50} для рецептора 5-НТ $_4$

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор 5-НТ $_4$, и репортерную систему рCRE-Лус. Анализ предлагает нерадиоактивный метод для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряют уровень внутриклеточного циклического АМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки несут репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеупомянутые клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки. Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки подвергали сывороточному голоданию в течение ночи. К клеткам добавляли возрастающие концентрации тестируемых соединений в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали в CO_2 -инкубаторе при 37°C и 5% CO_2 в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли на люцинометре. Данные концентрация-ответ получали с использованием анализа люциферазы, после инкубации клеток с лигандами рецепторов, были проанализированы путем вычитания базальных уровней (т.е. только со средой), затем нормализации значений в процентах от контроля (эндогенный агонист серотонин (10 мкМ)). Эти данные были проанализированы методом нелинейной регрессии с изменяемым наклоном с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 4. Значения EC_{50} соединений определяли как концентрацию, необходимую для стимуляции активности люциферазы на 50%.

С использованием этого протокола было обнаружено, что соединения, описанные в настоящем документе, обладают аффинностью связывания с рецептором 5-НТ $_4$.

Пример No	EC_{50} (нМ)
1	2

2	4,1
3	9
4	10
5	3,1
6	3,3
7	10,1
8	6,1
14	6,3
15	8
18	2,4
20	14
22	58
24	11
25	13
28	12
29	16
31	35,1
33	12
34	18
35	12
38	15,4

Пример 42: Фармакокинетическое исследование на крысах

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar (250 ± 50 г). Животных содержали поодиночке в полипропиленовых клетках. За два дня до исследования крыс анестезировали изофлураном для хирургического введения катетера в яремную вену. Крыс случайным образом разделяли на пероральное (3 мг/кг и 10 мл/кг в качестве объема дозы) и внутривенное (1 мг/кг и 2 мл/кг в качестве объема дозы) введение ($n=3$ /группа) и не кормили в течение ночи перед пероральным введением (р.о.). Однако крысам, предназначенным для внутривенного введения, пища и вода предоставляли в неограниченном количестве.

Препарат для внутривенного введения получали с использованием воды для инъекций в качестве носителя. Для перорального введения препарат получали с использованием воды, чистой для анализа, в качестве носителя. Дозированные препараты получали свежеприготовленными в день введения доз.

После введения животному в каждый момент времени через яремную вену отбирали 200 мкл образца крови и восполняли его эквивалентным объемом

физиологического раствора. Собранный образец крови переносили в маркированную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина натрия (1000 МЕ/мл) в качестве антикоагулянта. Обычно образцы крови собирали в следующие моменты времени: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму отделяли и хранили замороженной при -80°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений количественно определяли в плазме с помощью соответствующего метода LC-MS/MS с использованием подходящего метода экстракции. Количественное определение тестируемых соединений проводили в аналитическом диапазоне около 1-2000 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием эталонных образцов в партии и образцов для контроля качества, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , AUC_t , $t_{1/2}$ и биодоступность рассчитывали с помощью некомпартментной модели с использованием стандартной некомпартментной модели с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.4 version Software.

Пример Номер	Путь введения	C_{\max} (нг/мл)	AUC_t (нг.ч/мл)	$t_{1/2}$ (ч)	Биодоступность (%)
2	перорально (зонд)	51 ± 19	160 ± 35	-	$83 \pm 18\%$
	внутривенно (болус)	-	65 ± 3	$1,5 \pm 0,5$	
4	перорально (зонд)	$11 \pm 6,6$	44 ± 22	-	$12 \pm 5,9\%$
	внутривенно (болус)	-	$124 \pm 7,9$	$1,7 \pm 0,3$	
28	перорально (зонд)	83 ± 51	189 ± 26	-	$43 \pm 6\%$
	внутривенно (болус)	-	146 ± 39	$1,3 \pm 0,2$	
34	перорально (зонд)	174 ± 49	274 ± 74	-	$77 \pm 21\%$
	внутривенно (болус)	-	119 ± 16	$1,3 \pm 0,3$	

Пример 43: Исследование проникновения в мозг крыс

В качестве экспериментальных животных использовали крыс-самцов линии Wistar (225 ± 25 г). В каждой клетке содержалось по три животных. Животным давали воду и пищу в неограниченном количестве на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота.

Проникновение в мозг определяли дискретным способом у крыс. За день до введения дозы самцам крыс Wistar давали акклиматизироваться. После акклиматизации крыс распределяли по группам в соответствии с их массой. В каждой группе по 3 животных содержались в отдельных клетках и имели свободный доступ к пище и воде. В каждый момент времени (0,5, 1 и 2 ч) использовали $n=3$ животных.

Соединения формулы (I) получали заранее и вводили перорально в дозе

(эквивалент свободного основания) 3 мг/кг. Образцы крови брали посредством пункции сердца с использованием изофлуранового наркоза. Животных умерщвляли для сбора тканей мозга. Плазму отделяли и образцы мозга гомогенизировали и хранили замороженными при -20°C до проведения анализа.

Концентрации соединений формулы (I) определяли количественно в гомогенате плазмы и мозга с помощью соответственного метода LC-MS/MS с использованием подходящего метода экстракции. Соединения формулы (I) определяли количественно в аналитическом диапазоне 1-2000 нг/мл в гомогенате плазмы и головного мозга. Исследуемые образцы анализировали с использованием эталонных образцов в партии и образцов для контроля качества, распределенных по партии. Рассчитывали степень соотношения мозг-плазма (C_M/C_{II}). Концентрации в мозге были ниже LLOQ, и для целей расчета принималось нулевое значение.

Пример номер	Доза (мг/кг)	Носитель	Путь введения	Разовая доза проникновения в мозг (C_M/C_{II})
2	3	Вода, чистая для анализа	перорально (зонд)	0
	1	Вода для инъекций	внутривенно (болюс)	
4	3	Вода, чистая для анализа	перорально (зонд)	0
	1	Вода для инъекций	внутривенно (болюс)	
28	3	Вода, чистая для анализа	перорально (зонд)	0
	1	Вода для инъекций	внутривенно (болюс)	
34	3	Вода, чистая для анализа	перорально (зонд)	0
	1	Вода для инъекций	внутривенно (болюс)	

Пример 44: Эффект на опорожнение желудка у собак породы бигль

Для исследования использовали шесть собак породы бигль в перекрестном исследовании, так что все шесть собак получали все виды лечения. Каждую собаку помещали в индивидуальную клетку после голодания в течение ночи голодания и удаления воды. Для моделирования гастропареза клонидин (α_2 -адренергический агонист) в дозе 10 мкг/кг вводили подкожно за 30 мин до введения тестового приема пищи.

Собакам перорально вводили тестируемое соединение примера 2 в дозе 1, 3 и 10 мг/кг или носитель или цизаприд в дозе 10 мг/кг непосредственно перед введением клонидина. Тестовую еду (10 мл/кг), состоящую из коммерчески доступной полутвердой пищи с 10 мг/кг ацетаминофена (АРАР), давали через 30 минут после инъекции клонидина. Образцы крови отбирали из головной вены через 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 1,25, 1,5 и 2,0 ч после введения тестируемой еды, а затем плазму отделяли центрифугированием. Концентрации АРАР в плазме определяли внутрилабораторными способами с использованием LC-MS/MS.

Результаты: Подкожное введение клонидина (10 мкг/кг) уменьшает постпрандиальные мышечные сокращения и значительно задерживает опорожнение желудка от жидкостей и твердых веществ. У собак, получавших клонидин, цизаприд (10 мг/кг) восстанавливал скорость опорожнения желудка. Тестируемое соединение примера 2 в дозах 3 и 10 мг/кг увеличивало моторику желудка и усиливало опорожнение желудка дозозависимым образом, что подтверждает его прокинетический потенциал (фиг. 1).

Пример 45: Эффект на толстокишечный транзит у мышей Swiss

Самцов мышей Swiss массой тела примерно 20-30 г перед экспериментом не кормили в течение 16 ч при свободном доступе к воде. Мышам вводили соединение примера 2 или носитель через 30 минут после введения 0,5 мл раствора красителя кармина. Мышей умерщвляли через 3 часа после введения красителя и измеряли расстояние, пройденное красителем от проксимального отдела толстой кишки. Толстокишечный транзит выражали как % кишечного транзита = $100 \times (\text{длина толстой кишки, по которой перемещался кармин} / \text{общая длина толстой кишки})$.

Результаты: Тестируемое соединение примера 2 в дозах 1 и 3 мг/кг, *p.o.* увеличивало толстокишечный транзит (фиг. 2).

Пример 46: Анализ пЭтЧ-кламп hERG

Клетки HEK293-hERG для пЭтЧ-кламп-анализа культивировали в среде DMEM:Ham's F12 (соотношение 1:1) с 10% фетальной бычьей сывороткой, содержащей 0,5 мг/мл селективного антибиотика, сульфата G-418 (Calbiochem) и 0,5 мг/мл селективного антибиотика, сульфат G-418 (Calbiochem) и 0,1% пенициллина и стрептомицина (ThermoFisher, MA, USA) в колбе T-75. Клетки собирали при 70-80% конфлюэнтности путем промывания сбалансированным солевым раствором Хенкса без ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} и с последующим добавлением ассумах (2,5 мл) (Sigma Aldrich, MO, USA) и инкубировали колбу при 5% CO_2 и 37°C до тех пор, пока клетки не начали скользить по поверхности. После полного отделения клеток от поверхности добавляли около 10 мл полной среды без селективного антибиотика и пипетировали для отделения групп клеток. Дополнительные 7,5 мл полной среды добавляли для сбора остаточных клеток в колбу и суспензию клеток инкубировали при 5% CO_2 и 37°C в течение 30 мин. Центрифугировали при 200 x g в течение 2 мин, супернатант отбрасывали, а клеточный ресуспендировали во внешнем растворе, который будет использоваться для пЭтЧ-кламп-анализа. Анализ пЭтЧ-кламп hERG осуществляли с использованием внешнего раствора

140 мМ NaCl, 4 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 2 мМ CaCl₂, 5 мМ моногидрата D-глюкозы, 10 мМ HEPES/NaOH, pH 7,4, осмолярность: 298 мОсмол и внутреннего раствора 50 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 60 мМ KF, 20 мМ этиленгликоль-тетрауксусной кислоты, 10 мМ HEPES/KOH, pH 7,2, осмолярность 285 мОсмол. Записи фиксации потенциала цельных клеток осуществляли с использованием протокола I-V удержания HEK293-hERG клеток при -80 мВ и шага до +40 мВ в течение 500 мс и с последующим шагом 500 мс до -40 мВ, прежде чем вернуться к исходному потенциалу. Пиковый ток измеряется при следовых токах -40 мВ, с использованием прибора Patchliner. Протокол подачи импульсов I-V подавали каждые 10 с, и онлайн-анализ регистрировали путем замены тока утечки из пикового тока, а значения IC₅₀ рассчитывали с помощью программного обеспечения IGOR PRO (WaveMetrics, Inc. Portland, OR, USA).

Результаты: Пример 2 оценивали с помощью пэтч-кламп-анализа hERG, и половина максимальной ингибирующей концентрации следовых токов hERG составляла IC₅₀ >10 мкМ.

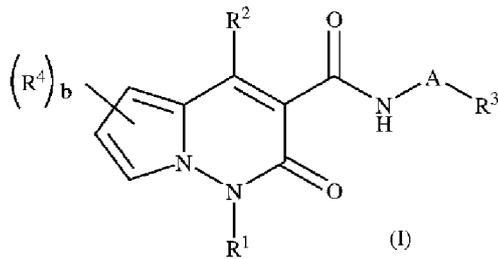
Пример 47: Электрическая активность интестинальных мышц у крыс-самцов Wistar

Способ: Телеметрический передатчик (F40-EET; DSI, MA, USA) имплантировали подкожно крысам и проволочные электроды имплантировали в стенки кишки (тощей кишки) под изофлурановой анестезией. После двух недель восстановления после хирургического вмешательства животных не кормили в течение 14 часов и переводили в клетки для регистрации. Передатчик включали с помощью магнитного переключателя и записывали фоновую ЭМГ-активность кишечника в течение 3 ч. Крысам вводили носитель, тестируемое соединение примера 2 (10 или 30 мг/кг, перорально) или положительный контроль, пруклоприд (10 мг/кг, перорально) и записывали ЭМГ-сигналы в течение дополнительных 3 часов с использованием программного обеспечения Ronemah (DSI, MA, USA). Во время исследования животным предоставляли доступ только к воде. Записанный сигнал ЭМГ фильтровали с использованием полосового фильтра 20-50 Гц, а пиковую активность измеряли периодами по 30 минут с использованием программного обеспечения NeuroScore (DSI, MA, USA).

Результаты: Пример 2 вызвал дозозависимое увеличение миоэлектрической активности на 97±31% при 30 мг/кг, *p.o.* Повышенная пиковая активность соответствует пруклоприду (агонисту 5-HT₄-рецептора, используемому при хронических запорах) (фиг. 3).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



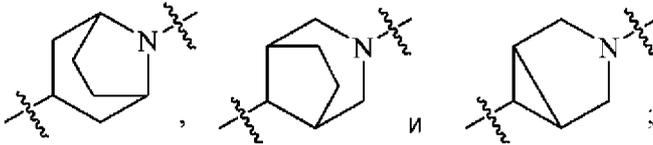
или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль,
где:

R^1 представляет собой водород, алкил или циклоалкил;

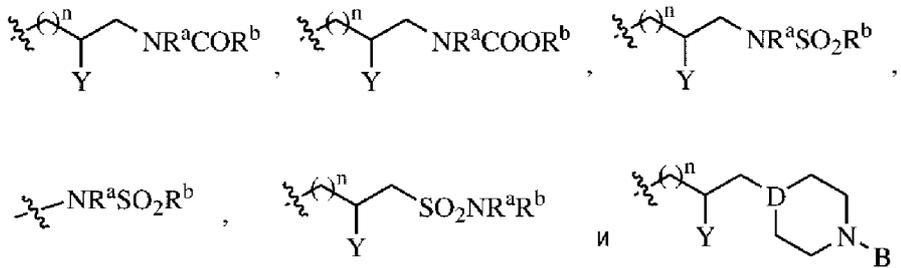
R^2 представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, алкил или циклоалкил;

A представляет собой гетероциклическое кольцо, выбранное из группы, состоящей

из:



R^3 представляет собой водород или выбран из группы, состоящей из:



B выбран из водорода, алкила, циклоалкила, галогеналкила, гидроксиполкила, —
SO₂—алкила, —COCH₃, —COO—алкила или —CO—(CH₂)_m—OH; где m представляет
собой целое число от 0 до 5;

Y в каждом случае независимо выбран из водорода, гидроксигруппы, галогена,
галогеналкила, гидроксиполкила, —COOH, —COO—алкила, —O—алкила, —S—алкила
или —NR^aR^b;

D представляет собой CH или N;

n представляет собой целое число от 0 до 5;

R^a в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или
алкокси;

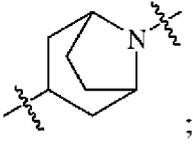
R^b в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или
алкокси;

R⁴ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, алкил или циклоалкил; и

b имеет значение от 1 до 3.

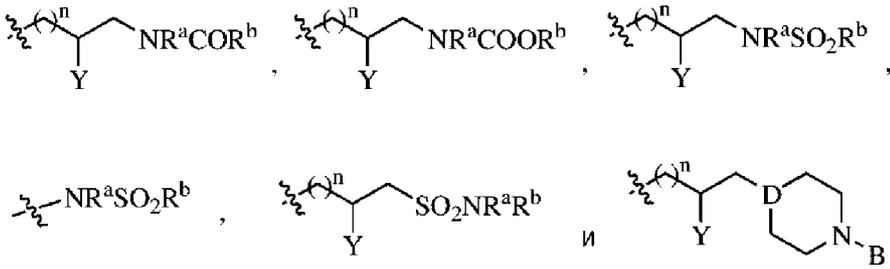
2. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

A представляет собой



R^2 представляет собой водород или гидроксигруппу;

R^3 выбран из группы, состоящей из:



B выбран из $-\text{SO}_2-$ алкила, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COO}-$ алкила, алкила, циклоалкила, галогеналкила, гидроксипропила или $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$; где m представляет собой целое число от 0 до 5;

Y в каждом случае независимо выбран из водорода или гидроксигруппы;

D представляет собой CH или N ;

n представляет собой целое число от 0 до 5;

R^a в каждом случае независимо выбран из водорода или алкила;

R^b в каждом случае независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила или алкокси; и

R^4 представляет собой водород.

3. Соединение формулы (I) или его изотопная форма, стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

(*R*)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

(*R*)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид *L*-(+)-тартрата;

(*S*)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид;

(*S*)-*N*-{8-[2-гидрокси-3-[(*N*-метил)метансульфонамидо]пропил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата;

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}[4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид; и

N-{8-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} [4-гидрокси-1-изопропил-2-оксо-1,2-дигидропирроло[1,2-*b*]пиридазин]-3-карбоксамид L-(+)-тартрата.

4. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3 и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

5. Фармацевтическая композиция по п. 4 для применения при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, выбранного из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка.

6. Способ лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта, связанного с рецептором 5-гидрокситриптамина 4, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли, по любому из п.п. 1-3.

7. Способ по п. 6, где заболевание или расстройство желудочно-кишечного тракта выбрано из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора, функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка.

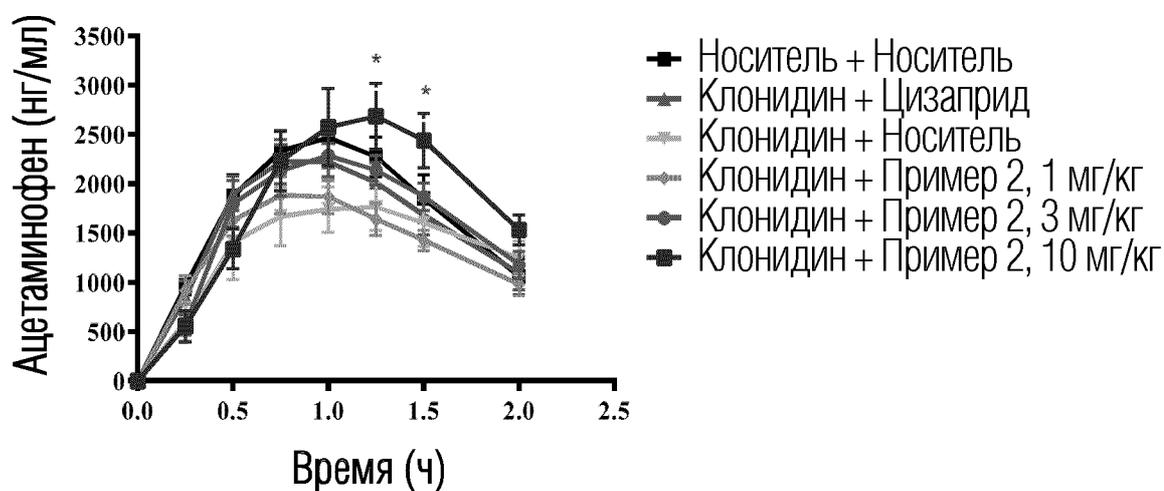
8. Способ по п. 7, где синдром раздраженного кишечника выбран из синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запоров, синдрома раздраженного кишечника с преобладанием диареи, синдрома раздраженного кишечника со смешанным ритмом дефекации и неклассифицируемого синдрома раздраженного кишечника.

9. Применение соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-3 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

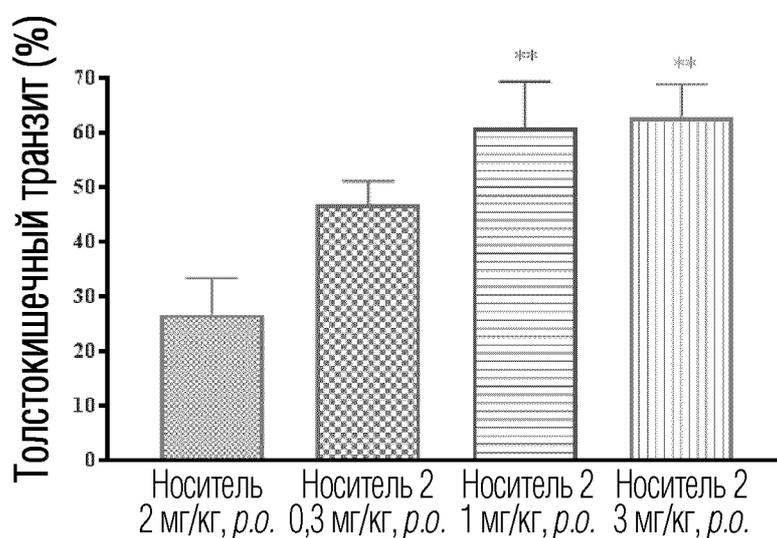
10. Применение по п. 9, где заболевание или расстройство желудочно-кишечного тракта выбрано из синдрома раздраженного кишечника, хронического запора,

функциональной диспепсии, гастропареза, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, послеоперационной непроходимости кишечника, кишечной псевдообструкции, задержки транзита, индуцированной лекарственными средствами, пищевода Барретта, интестинальной псевдообструкции, острого гастрита, хронического гастрита, язвы желудка, язвы двенадцатиперстной кишки, неязвенной диспепсии, болезни Крона, целиакии и замедленной эвакуации содержимого желудка, вызванной неврозом желудка.

11. Соединение формулы (I) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3 для применения при лечении заболевания или расстройства желудочно-кишечного тракта.

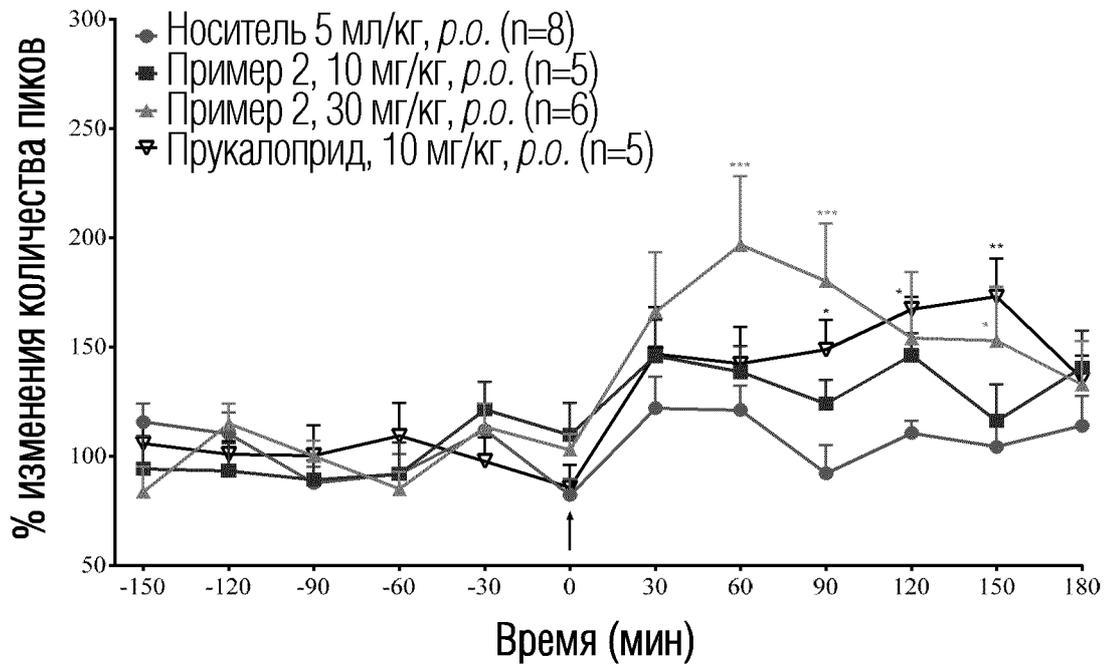


ФИГ. 1



Данные представляют собой среднее+SEM % толстокишечного транзита. ** $p < 0,01$ носитель, однофакторный дисперсионный анализ, затем критерий множественных сравнений Даннетта ($n=8-10$ /группа)

ФИГ. 2



Данные представляют собой среднее \pm SEM % изменения количества пиков
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ носитель, однофакторный дисперсионный анализ, затем критерий множественных сравнений Бонферрони (n=5-8/группа)

ФИГ. 3