



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **97639** (13) **C2**
(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

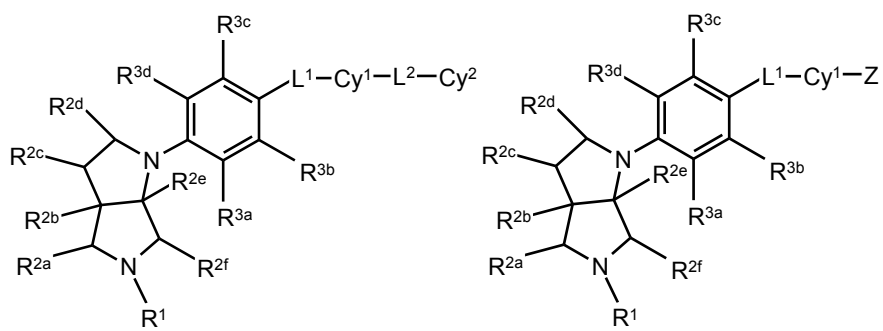
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

| | |
|---|---|
| <p>(21) Номер заявки: а 2008 11465</p> <p>(22) Дата подання заявки: 16.02.2007</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.03.2012</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 60/776,509</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 24.02.2006</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.12.2008, Бюл.№ 24</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.03.2012, Бюл.№ 5</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2007/062329, 16.02.2007</p> | <p>(72) Винахідник(и): Кауерт Марлон Д. (US), Чжао Чень (US), Сунь Мінхуа (US), Блек Лоуренс А. (US), Чжен Го Чжу (US), Грегг Роберт Дж. (US), Чжан Джефф Г.З. (US), Шейх Ахмад Й. (US), Лоу Сяочунь (US), Генрі Роджер Ф. (US), Барнс Девід М. (US), Колацковські Лоуренс (US), Хейт Ентоні Р. (US), Чан Соу Джень (US), Віттенбергер Стівен Дж. (US), Фікс Майкл Г. (US)</p> <p>(73) Власник(и): ЕББОТТ ЛЕБОРЕТРИЗ, Dept. 377 Bldg AP6A-1, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6008, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2006018280 A, 23.02.2006 US 2005101602 A1, 12.05.2005 WO 01/66534 A, 13.09.2001 WO 2005054194 A, 16.06.2005 DE 3231088 A1, 10.03.1983 HUCK ET AL: "The identification of pyrimidine-diazabicyclo[3.3.0]octane derivatives as 5-HT2C receptor agonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 11, 1 June 2006 (2006-06-01), pages 2891-2894</p> |
|---|---|

(54) ОКТАГІДРОПІРОЛО[3,4-*b*]ПІРОЛЬНІ ПОХІДНІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ЇХ ЯК РЕЦЕПТОРІВ ГІСТАМІНУ-3**(57) Реферат:**

Розкриті октагідропіроло[3,4-*b*]пірольні похідні формули I та II, що придатні для лікування станів або розладів, які запобігаються або полегшуються за допомогою лігандів рецептора гістаміну-3. Розкриті октагідропіроло[3,4-*b*]пірольні сполуки, застосування таких сполук, композиції, що містять ці сполуки, і способи одержання таких сполук.

UA 97639 C2



Рівень техніки

Ця заявка просить пріоритет попередньої заявки на патент США № 60/776509, виданої 24 лютого 2006 р., зміст якої наводиться тут шляхом посилання на неї.

Галузь техніки, якої стосується винахід

5 Винахід стосується октагідропіроло[3,4-*b*]пірольних сполук, композицій, що містять такі сполуки, їх конкретних солей і поліморфів, способів одержання сполук, солей і поліморфів, і способів лікування станів і розладів, в яких застосовують такі сполуки і композиції.

Опис попереднього рівня техніки

10 Гістамін є добре відомим модулятором неврональної активності. У літературі описані щонайменше чотири типи рецепторів гістаміну, що зазвичай позначаються як гістамін-1, гістамін-2, гістамін-3 і гістамін-4. Вважають, що клас рецептора гістаміну, відомий як рецептор гістаміну-3 (іноді також називаний H₃ рецептором гістаміну або H₃ рецептором) бере участь у нейропередачі в центральній нервовій системі.

15 Рецептор гістаміну-3 (H₃) вперше був фармакологічно охарактеризований на гістамінергічних нервових закінченнях (Nature, 302:832-837 (1983)). H₃ рецептор гістаміну здатний регулювати вивільнення нейромедіаторів у центральній нервовій системі і периферичній нервовій системі, а також у периферичних органах, таких як шлунково-кишковий тракт. Було показано, що ліганди гістаміну H₃ здатні модулювати вивільнення гістаміну, допаміну, серотоніну, ацетилхоліну й інших нейромедіаторів. Існування H₃ рецепторів і їхня
20 встановлена роль у модулюванні активності вивільнення нейромедіатору при захворюванні на експериментальних моделях на тваринах вказує на можливість застосування лігандів гістаміну H₃ при лікуванні захворювання. Це послужило причиною дослідження і розробки селективних агоністів і антагоністів H₃ рецептора ((Leurs, et al., "The histamin H₃ receptor: From gene cloning to H₃ receptor drugs" Nature Reviews Drug Discovery (2005) v. 4, p. 107-120; Arrang, et al. Nature, 327:117-123 (1987); Leurs and Timmerman, ed. "The History of H₃ Receptor: a Target for New
25 Drags", Elsevier (1998)).

Активність рецепторів гістаміну H₃ може модифікуватися або регулюватися шляхом введення лігандів рецептора гістаміну H₃. Ліганди можуть виявляти антагоністичну, зворотну агоністичну або часткову агоністичну активність. Наприклад, був показаний зв'язок рецепторів
30 гістаміну H₃ зі станами і розладами, що належать до центральної нервової системи, включаючи пам'ять, когнітивні й інші неврологічні процеси, ожиріння, а також до периферичної і системної активностей, пов'язаних з астмою й алергійним ринітом. Незважаючи на те, що існують різні класи сполук, що виявляють здатність модулювати активність H₃ рецептора, було б доцільно розробити додаткові сполуки, що мають активність до H₃ рецепторів, що можуть бути введені у
35 фармацевтичні композиції, придатні для терапевтичних методів.

Короткий опис креслень

На Фіг. 1 наведена порошкова рентгенограма поліморфу моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону форми А.

40 На Фіг. 2 наведена порошкова рентгенограма поліморфу моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону форми В.

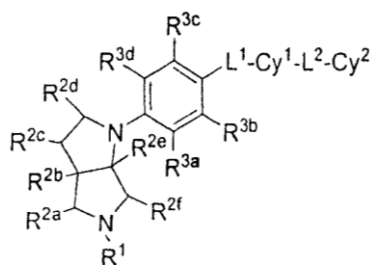
На Фіг. 3 наведена порошкова рентгенограма поліморфу тринепівгідрату гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону.

45 На Фіг. 4 наведена порошкова рентгенограма поліморфу безводного тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону.

На Фіг. 5 наведена порошкова рентгенограма поліморфу безводного гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону.

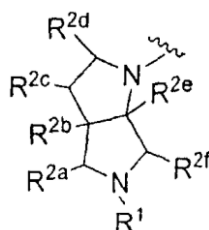
Суть винаходу

50 Винахід стосується октагідропіроло[3,4-*b*]пірольних похідних і, більш конкретно, октагідропіроло[3,4-*b*]пірольних похідних, що стосуються сполуки формули (I):



(I)

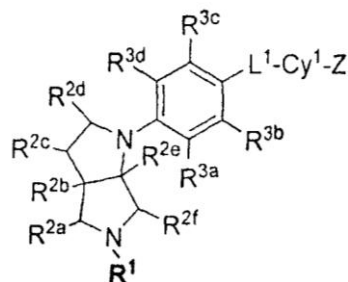
або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду, проліків або радіоактивної ізотопної форми, де R^1 є алкілом, C_3 - C_5 циклоалкілом або (C_3 - C_5 циклоалкіл)метилом; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} кожна незалежно є воднем, метилом або фторметилом; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} кожна незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом, за умови, що коли одна або більше з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є алкілом, то щонайменше одна з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом; L^1 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})$ -, NR^4 , $-C(=O)NR^4$ - або $-NR^4C(=O)-$; L^2 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})$ -, NR^5 , $-C(=O)NR^5$ - або $-NR^5C(=O)-$; Cy^1 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; Cy^2 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; R^4 і R^5 з кожною появою є воднем або алкілом; і за умови, що Cy^2 не є



(II)

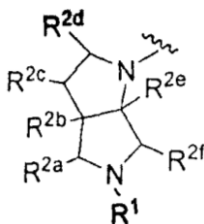
Інший аспект винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки винаходу. Такі композиції можуть бути введені відповідно до способу винаходу, зазвичай як частина терапії лікування або запобігання станів і розладів, пов'язаних з активністю H_3 рецептора.

Крім того, сполуки винаходу можуть бути описані формулою (II) і також виявляють здатність модулювати активність рецептора гістаміну-3. Сполуки формули (II) мають структуру:



або їх фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір, амід, проліки або мічена радіоактивним ізотопом форма, де R^1 є алкілом, C_3 - C_5 циклоалкілом або (C_3 - C_5 циклоалкіл)метилом; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} кожна незалежно є воднем, метилом або фторметилом; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} кожна незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом, за умови, що коли одна або більше з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є алкілом, то щонайменше одна з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є фторалкілом, фторалкокси, алкокси,

тіоалкокси, галогеном або нітрилом; L^1 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4-$ або $-NR^4C(=O)-$; R^4 є воднем або алкілом; Cy^1 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; Z є замісником R^6 або групою, представленою $-L^3-Cy^3$; R^6 є воднем, ацилом, ацилокси, алкенілом, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілом, алкоксикарбонілом, алкоксііміно, алкоксисульфонілом, алкілом, алкілкарбонілом, алкілсульфонілом, алкінілом, амідо, карбокси, ціано, циклоалкілом, фторалкокси, галогеналкокси, галогеналкілом, галогеном, гідрокси, гідроксіалкілом, меркапто, нітро, алкілтіо, аміно, NHR^7 , NR^7R^8 , $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$ або $N(R^7)SO_2(R^{10})$; L^3 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})-$, NR^{11} , $-C(=O)NR^{11}-$ або $-NR^{11}C(=O)-$; Cy^3 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} з кожною появою незалежно є воднем, C_{1-4} алкілом, C_3-C_4 циклоалкілом або (C_3-C_4 циклоалкіл)аміном; за умови, що Cy^3 не є



Ще один аспект винаходу стосується способу селективного модулювання активності H_3 рецептора. Спосіб застосовують при лікуванні або запобіганні станів і розладів, пов'язаних з модулюванням H_3 рецептора в ссавців. Такі стани і розлади включають хворобу Альцгеймера, астму, алергійний риніт, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, біполярний розлад, когнітивну дисфункцію, когнітивні розлади при психіатричних захворюваннях, порушення пам'яті, порушення здатності до навчання, недоумство, рак шкіри, зловживання лікарськими засобами, діабет, діабет II типу, депресію, епілепсію, шлунково-кишкові розлади, запалення, синдром інсулінорезистентності, порушення добового ритму організму, медулярний рак щитовидної залози, меланому, хворобу Мен'єра, метаболічний синдром, легкий когнітивний розлад, мігрень, зміну настрою й уваги, закахування в транспорті, нарколепсію, нейрогенне запалення, ожиріння, обсесивно-компульсивний розлад, біль, хворобу Паркінсона, синдром полікістозу яєчників, шизофренію, когнітивні розлади при шизофренії, епілептичні напади, септичний шок, синдром Х, синдром Туретта, запаморочення і порушення сну. Більш конкретно, спосіб застосовують при лікуванні або запобіганні стану і розладу, пов'язаного з центральною нервовою системою, включаючи пам'ять, когнітивні й інші неврологічні процеси, ожиріння, а також периферичні і системні активності, пов'язані з астмою, алергійним ринітом і ожирінням. Відповідно, сполуки і композиції винаходу застосовують як лікарський засіб для лікування або запобігання хвороби, модульованої H_3 рецептором.

Ще один аспект винаходу стосується фармацевтичних композицій, мічених радіоактивним ізотопом. Мічені радіоактивним ізотопом форми сполук формули (I) можуть бути отримані у вигляді композицій винаходу і введені відповідно до способів винаходу, зазвичай для оцінки або діагностики стану і розладу, пов'язаного з активністю H_3 рецептора, наприклад, за допомогою медичного зображення. Більш конкретно, позитронно-емісійні ізотопи сполуки винаходи можуть бути використані для медичного зображення в PET (позитронно-емісійної томографії), на якому можуть бути визначені локалізація H_3 рецепторів гістаміну і ступінь, до якого ці рецептори зайняті лігандами. При цьому використанні, сполуки винаходу мають щонайменше один атом позитронно-емісійного радіоізоотопу, вибраного з ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N . Сполуки винаходу можуть також вводити ізотопи, що застосовують для SPECT зображення, наприклад ^{123}I . Винахід також стосується конкретних солей і поліморфів конкретних сполук винаходу, а також композицій, що містять такі сполуки і способів одержання солей і поліморфів. Винахід також стосується сполук, що є проміжними сполуками в способах одержання описуваних тут сполук, солей і поліморфів.

Далі описуються сполуки, композиції, які містять сполуки, способи одержання сполук, способи лікування або запобігання стану і розлади шляхом введення сполук, мічені радіоактивним ізотопом форми сполук, конкретні солі конкретних сполук, конкретні поліморфи конкретних сполук і композиції, що містять такі солі, поліморфи і мічені радіоактивним ізотопом форми сполук.

Докладний опис винаходу

Визначення термінів

Далі наводяться докладні визначення використовуваних в описі конкретних термінів.

Використовуваний тут термін "ацил" означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади ацилу включають, але цим не обмежуючись, ацетил, 1-оксопропіл, 2,2-диметил-1-оксопропіл, 1-оксобутил і 1-оксопентил.

5 Використовуваний тут термін "ацилокси" означає зумовлену тут ацильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через атом кисню. Типові приклади ацилокси включають, але цим не обмежуючись, ацетилокси, пропіонілокси і ізобутирилокси.

Використовуваний тут термін "алкеніл" означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 вуглеців і, переважно, 2, 3, 4, 5 або 6 вуглеці й містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові приклади алкенілу включають, але цим не обмежуючись, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гексеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл і 3-деценіл.

10 Використовуваний тут термін "алкокси" означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через атом кисню. Типові приклади алкокси включають, але цим не обмежуючись, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси і гексилокси.

Використовуваний тут термін "алкоксіалкокси" означає зумовлену тут алкоксильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут іншу алкоксильну групу. Типові приклади алкоксіалкокси включають, але цим не обмежуючись, трет-бутоксиметокси, 2-етоксіетокси, 2-метоксіетокси і метоксиметокси.

20 Використовуваний тут термін "алкоксіалкіл" означає зумовлену тут алкоксильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкільну групу. Типові приклади алкоксіалкілу включають, але цим не обмежуючись, трет-бутоксиметил, 2-етоксіетил, 2-метоксіетил і метоксиметил.

25 Використовуваний тут термін "алкоксикарбоніл" означає зумовлену тут алкоксильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади алкоксикарбонілу включають, але цим не обмежуючись, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і трет-бутоксикарбоніл.

Використовуваний тут термін "алкоксисульфоніл" означає зумовлену тут алкоксильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут сульфонільну групу. Типові приклади алкоксисульфонілу включають, але цим не обмежуючись, метоксисульфоніл, етоксисульфоніл і пропоксисульфоніл.

Використовуваний тут термін "алкіл" означає вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 вуглецевих атомів і, переважно, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 вуглеців. Типові приклади алкілу включають, але цим не обмежуючись, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-ноніл і н-децил.

Термін "алкілен" означає двовалентну групу, отриману з вуглеводню з лінійним або розгалуженим ланцюгом з кількістю вуглецевих атомів від 1 до 10. Типові приклади алкілену включають, але цим не обмежуючись, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C H}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ і $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

Використовуваний тут термін "алкіламіно" означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через NH групу. Типові приклади алкіламіно включають, але цим не обмежуючись, метиламіно, етиламіно, ізопропіламіно і бутиламіно.

45 Використовуваний тут термін "алкілкарбоніл" означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади алкілкарбонілу включають, але цим не обмежуючись, метилкарбоніл, етилкарбоніл, ізопропілкарбоніл, н-пропілкарбоніл і інші подібні алкілкарбоніли.

Використовуваний тут термін "алкілсульфоніл" означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут сульфонільну групу. Типові приклади алкілсульфонілу включають, але цим не обмежуючись, метилсульфоніл і етилсульфоніл.

Використовуваний тут термін "алкілтіо", означає зумовлену тут алкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через атом сірки. Типові приклади алкілтіо включають, але цим не обмежуючись, метилтіо, етилтіо, трет-бутилтіо і гексилтіо.

Використовуваний тут термін "алкініл" означає вуглеводневу групу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10 вуглецевих атомів, і, переважно, 2, 3, 4 або 5 вуглеців і містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Типові приклади алкінілу включають, але цим не обмежуючись, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл і 1-бутиніл.

Використовуваний тут термін "амідо" означає аміно-, алкіламіно- або діалкіламіногрупу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади амідо включають, але цим не обмежуючись, амінокарбоніл, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл і етилметиламінокарбоніл.

5 Використовуваний тут термін "аміно" означає $-NH_2$ групу.

Використовуваний тут термін "арил" означає феніл, біциклічний арил або трициклічний арил. Біциклічним арилом є нафтил, конденсований цикл із фенілу і циклоалкілу або конденсований цикл із фенілу і циклоалкенілу. Біциклічний арил винаходу може бути приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який доступний вуглецевий атом, що міститься у фенільному кільці. Типові приклади біциклічного арилу включають, але цим не обмежуючись, дигідроінденіл, інденіл, нафтил, дигідронафталеніл і тетрагідронафталеніл. Трициклічним арилом є антрацен або фенантрен, конденсований цикл із біциклічного арилу і циклоалкілу, конденсований цикл із біциклічного арилу і циклоалкенілу або конденсований цикл із біциклічного арилу і фенілу. Трициклічний арил приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який вуглецевий атом, що міститься у фенільному кільці. Типові приклади трициклічного арильного кільця включають, але цим не обмежуючись, азуленіл, дигідроантраценіл, флюореніл і тетрагідрофенантреніл.

Вуглецеві атоми арильних груп цього винаходу є заміщеними воднем або необов'язково заміщеними за допомогою замісників, незалежно вибраних з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксіміно, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілсульфону, алкінілу, амідо, карбокси, ціано, циклоалкілу, фторалкокси, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, алкілтіо, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) карбонілу, $-SO_2N(R^9)(R^{10})$ і $N(R^9)SO_2(R^{10})$, де R^7 , R^8 і R^9 незалежно вибирають із групи водню, C_{1-4} алкілу, C_3-C_4 циклоалкілу й арилу, і R^{10} вибирають із групи C_{1-4} алкілу, C_3-C_4 циклоалкілу й арилу. Коли арильною групою є фенільна група, кількість замісників складає 0, 1, 2, 3, 4 або 5. Коли арильною групою є біциклічний арил, кількість замісників складає 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9. Коли арильною групою є трициклічний арил, кількість замісників складає 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9.

Використовуваний тут термін "арилалкіл" означає зумовлену тут арильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкільну групу. Типові приклади арилалкілу включають, але цим не обмежуючись, бензил, 2-фенілетил і 3-фенілпропіл.

Використовуваний тут термін "карбоніл" означає $-C(=O)-$ групу.

Використовуваний тут термін "карбокси" означає $-CO_2H$ групу.

Використовуваний тут термін "ціано" означає $-CN$ групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через вуглець.

Використовуваний тут термін "ціанофеніл" означає $-CN$ групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через фенільну групу, включаючи, але цим не обмежуючись, 4-ціанофеніл, 3-ціанофеніл і 2-ціанофеніл.

Використовуваний тут термін "циклоалкіл" означає насичену циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 8 вуглеців. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. C_3-C_5 циклоалкіл, зокрема, означає насичену циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 5 вуглеців, наприклад, циклопропіл, циклобутил і циклопентил.

Використовуваний тут термін "циклоалкеніл" означає циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 8 вуглеців, що містять 1 або 2 подвійні зв'язки вуглець-вуглець. Приклади циклоалкенілу включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл і циклооктеніл.

Кожний з вуглецевих атомів циклоалкільної або циклоалкенільної груп винаходу заміщений 0, 1 або 2 замісниками, вибраними з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксіміно, алкоксисульфону, алкілу, алкілкарбонілу, алкілсульфону, алкінілу, амідо, карбокси, ціано, циклоалкілу, фторалкокси, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, оксо, нітро, алкілтіо, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) карбонілу, $-SO_2N(R^9)(R^{10})$ і $N(R^9)SO_2(R^{10})$, де R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} тут визначені.

Використовуваний тут термін "циклоалкілкарбоніл" означає зумовлену тут циклоалкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади циклоалкілкарбонілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропілкарбоніл, циклопентилкарбоніл, циклогексилкарбоніл і циклогептилкарбоніл.

Використовуваний тут термін "циклоалкілалкіл" означає зумовлену тут циклоалкільну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкільну групу. Типові приклади циклоалкілалкілу включають, але цим не обмежуючись, циклопропілметил,

циклопентилметил, циклогексилметил і циклогептилметил. (C_3 - C_5 циклоалкіл)алкіл, зокрема, означає насичену циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 5 вуглеців, наприклад, циклопропіл, циклобутил і цикlopентил, приєднану до фрагменту вихідної молекули через алкілну групу.

5 Використовуваний тут термін "діалкіламіно" означає дві незалежні зумовлені тут алкільні групи, приєднані до фрагменту вихідної молекули через атом азоту. Типові приклади діалкіламіно включають, але цим не обмежуючись, диметиламіно, діетиламіно, етилметиламіно і бутилметиламіно.

Використовуваний тут термін "фтор" означає -F.

10 Використовуваний тут термін "фторалкіл" означає щонайменше одну фтор групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкілну групу. Типові приклади фторалкілу включають, але цим не обмежуючись, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторетил і 2,2,2-трифторетил.

15 Використовуваний тут термін "фторалкокси" означає щонайменше одну фтор-групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкокси групу. Типові приклади фторалкокси включають, але цим не обмежуючись, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, пентафторетокси і 2,2,2-трифторетокси.

Використовуваний тут термін "форміл" означає -C(O)H групу.

Використовуваний тут термін "гало" або "галоген" означає Cl, Br, I або F.

20 Використовуваний тут термін "галогеналкокси" означає щонайменше один зумовлений тут галоген, приєднаний до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкокси. Типові приклади галогеналкокси включають, але цим не обмежуючись, 2-фторетокси, трифторметокси і пентафторетокси.

25 Використовуваний тут термін "галогеналкіл" означає щонайменше один зумовлений тут галоген, приєднаний до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкілну групу. Типові приклади галогеналкілу включають, але цим не обмежуючись, хлорметил, 2-фторетил, трифторметил, пентафторетил і 2-хлор-3-фторпентил.

30 Використовуваний тут термін "гетероцикл" означає неароматичні циклічні групи, що містять щонайменше один гетероатом. Неароматичними гетероциклами є неароматичні циклічні групи, що містять щонайменше один гетероатом; приклади неароматичних гетероциклічних груп або неароматичних гетероциклів додатково наводяться нижче. Гетероциклічні кільця з'єднуються з фрагментом вихідної молекули через вуглецевий атом або ж у випадку гетероциклічних кілець, що містять атом двовалентного азоту, що має вільну орбіталь для утворення зв'язку, гетероциклічне кільце може бути приєднане до фрагменту вихідної молекули через атом азоту.

35 Крім того, гетероцикли можуть бути присутніми у вигляді таутомерів.

Використовуваний тут термін "гетероарил" означає ароматичне кільце, що містить один або більше гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Такі кільця можуть бути моноциклічними або біциклічними, як буде тут далі описано. Гетероарильні кільця приєднані до фрагменту вихідної молекули або до L^1 або L^2 , де L^1 і L^2 і L^3 визначені у формулі (I) або (II),

40 через атом вуглецю або азоту.

Використовувані тут терміни "моноциклічний гетероарил" або "5- або 6-членне гетероарильне кільце" означають 5- або 6-членні ароматичні кільця, що містять щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з азоту, кисню і сірки. 5-членне кільце містить два подвійні зв'язки; таке кільце може містити один, два, три або чотири атоми азоту або може

45 містити один або два атоми азоту й один атом кисню або може містити один або атоми азоту й один атом сірки або може містити один атом кисню або може містити один атом сірки. 6-членне кільце містить три подвійних зв'язки або ж 6-членне кільце може містити 2 подвійні зв'язки в кільці, коли кільце заміщене оксогрупою. Крім того, 6-членне кільце може містити один, два, три або чотири атоми азоту або може містити один або два атоми азоту й один атоми кисню або

50 може містити один або два атоми азоту й один атом сірки або може містити один або два атоми азоту й один атом сірки або може містити один або два атоми азоту й один атом кисню. 5- або 6-членний гетероарил приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який вуглецевий атом або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероарильному кільці. Типові приклади 5- і 6-членних гетероарильних кілець включають, але цим не обмежуючись, фурил,

55 імідазоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, тіадіазоліл, тіадіазолоніл, тіадіазиноніл, оксадіазоліл, оксадіазолоніл, оксадіазиноніл, тіазоліл, тієніл, триазиніл, триазоліл, піридазиноніл, піридоніл і піримідиноніл.

60 Використовуваний тут термін "біциклічний гетероарил" або "від 8- до 12-членне біциклічне гетероарильне кільце, означає 8-, 9-, 10-, 11- або 12-членне біциклічне ароматичне кільце, в

якому один або більше атомів кільця заміщені щонайменше одним гетероатомом, вибраним з кисню, сірки й азоту. Біциклічний гетероарил винаходу може бути приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який доступний вуглецевий атом або атом азоту, що міститься в гетероарильному кільці. Типові приклади біциклічних гетероарильних кілець включають індоліл, бензотієніл, бензофураніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, бензоізотіазоліл, бензоізоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, птеридиніл, пуриніл, нафтиридиніл, цинолініл, тієно[2,3-d]імідазол, 1,5-дигідро-бензо[b][1,4]-діазепін-2-он-іл і піролопиримідиніл.

Гетероарильні групи винаходу або моноциклічні або біциклічні, заміщені воднем або необов'язково заміщені за допомогою замісників, незалежно вибраних з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксііміно, алкоксисульфонілу, алкілу, алкілкарбонілу, алкілсульфонілу, алкілтію, алкінілу, амідю, карбокси, ціано, циклоалкілу, фторалкокси, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, оксо, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) карбонілу, $-SO_2N(R^9)(R^{10})$ і $-N(R^9)SO_2(R^{10})$. Моноциклічний гетероарил або 5- або 6-членні гетероарильні кільця є заміщеними 0, 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками. Біциклічний гетероарил або 8-12-членні біциклічні гетероарильні кільця є заміщеними 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 замісниками. Гетероарильні групи винаходу можуть бути присутнім у вигляді таутомерів.

Використовуваний тут термін "гетероцикл" або "гетероциклічний" означає моноциклічний гетероцикл або біциклічний гетероцикл. Моноциклічним гетероциклом є 3, 4, 5, 6 або 7 членне кільце, що містить щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний із групи, яка складається з O, N і S. 3- або 4-членне кільце містить 1 гетероатом, вибраний із групи, яка складається з O, N і S. 5-членне кільце містить нуль або один подвійний зв'язок і один, два або три гетероатома, вибраних із групи, яка складається з O, N і S. 6- або 7-членне кільце може містити нуль, один або два подвійних зв'язки, за умови, що кільце, взяте разом із замісниками, не таутомеризують із замісником з утворенням ароматичного кільця. Моноциклічний гетероцикл приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який вуглецевий атом або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероциклі. Типові приклади моноциклічного гетероциклу включають, але цим не обмежуючись, азетидиніл, азепаніл, азиридиніл, діазепаніл, 1,3-діоксаніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-дитіоланіл, 1,3-дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолініл, ізотіазолідиніл, ізоксазолініл, ізоксазолідиніл, морфолініл, оксадіазолініл, оксадіазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піперазиніл, піперидиніл, піраніл, піразолініл, піразолідиніл, піролініл, піролідиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, тіадіазолініл, тіадіазолідиніл, тіазолініл, тіазолідиніл, тіоморфолініл, 1,1-діоксидотіоморфолініл (тіоморфолінсульфон), тіопіраніл і тритіаніл. Біциклічним гетероциклом є конденсований цикл із моноциклічного гетероциклу і фенільної групи, конденсований цикл із моноциклічного гетероциклу і циклоалкілу, конденсований цикл із моноциклічного гетероциклу і моноциклічного гетероциклу, або конденсований цикл із моноциклічного гетероциклу і моноциклічного гетероциклу. Біциклічний гетероцикл приєднаний до фрагменту вихідної молекули через будь-який вуглецевий атом або будь-який атом азоту, що міститься в моноциклічному гетероциклі. Типові приклади біциклічного гетероциклу включають, але цим не обмежуючись, 1,3-бензодіоксоліл, 1,3-бензодитіоліл, 2,3-дигідро-1,4-бензодіоксиніл, 2,3-дигідро-1-бензофураніл, 2,3-дигідро-1-бензотієніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл і 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл.

Неароматичні гетероцикли винаходи заміщені воднем або необов'язково заміщені 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9 замісниками, що незалежно вибирають з ацилу, ацилокси, алкенілу, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілу, алкоксикарбонілу, алкоксііміно, алкоксисульфонілу, алкілу, алкілкарбонілу, алкілсульфонілу, алкінілу, амідю, карбокси, ціано, циклоалкілу, фторалкокси, формілу, галогеналкокси, галогеналкілу, галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, меркапто, нітро, алкілтію, $-NR^7R^8$, (NR^7R^8) карбонілу, $-SO_2N(R^9)(R^{10})$ і $-N(R^9)SO_2(R^{10})$.

Додаткові приклади гетероциклів включають, але цим не обмежуючись, ізоіндолін-1,3-діон, (Z)-1H-бензо[e][1,4]діазепін-5(4H)-он, пиримідин-2,4(1H,3H)-діон, бензо[d]тіазол-2(3H)-он, пиридин-4(1H)-он, імідазолідин-2-он, 1H-імідазол-2(3H)-он, пирідазин-3(2H)-он, тетрагідропиримідин-2(1H)-он і 1H-бензо-[d]-імідазол-2(3H)-он.

Використовуваний тут термін "гідрокси" означає -ОН групу.

Використовуваний тут термін "гідроксіалкіл" означає щонайменше одну зумовлену тут гідроксильну групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкільну групу. Типові приклади гідроксіалкілу включають, але цим не обмежуючись, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 2-метил-2-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, 2,3-дигідроксипентил і 2-етил-4-гідроксигептил.

Термін "захисна група для гідроксильної групи" означає замісник, що захищає гідроксильні групи від небажаних реакцій у процесі здійснення методик синтезу. Приклади захисних груп для гідроксильної групи включають, але цим не обмежуючись, метоксиметил, бензилоксиметил, 2-метоксietоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, бензил, трифенілметил, 2,2,2-трихлоретил, т-бутил, триметилсиліл, т-бутилдиметилсиліл, т-бутилдифенілсиліл, метиленацеталь, бензиліденацетальацетонід, циклічні складні ортоєфіри, метоксиметилен, циклічні карбонату і циклічні боронати. Захисні групи для гідроксильної групи вводять на гідроксильні групи шляхом взаємодії сполуки, що містить гідроксильну групу, з основою, такою як триетиламін і реагентом, вибраним з алкілгалогеніду, алкілтрифлату, триалкілсилілгалогеніду, триалкілсилілтрифлату, арилдіалкіл-силілтрифлату або алкілхлорформіату, CH_2I_2 або складного ефіру дигалогенборонату, наприклад з метилйодидом, бензилйодидом, триетилсилілтрифлатом, ацетилхлоридом, бензилхлоридом або диметилкарбонатом. Захисна група також може бути введена на гідроксильну групу шляхом взаємодії сполуки, що містить гідроксильну групу, з кислотою й алкілацеталем.

Зумовлений тут термін "іміно" означає -C(=NH)- групу.

Використовуваний тут термін "меркапто" означає -SH групу.

Використовуваний тут термін " (NR^7R^8) " означає зумовлену тут R^7 і R^8 групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через атом азоту. R^7 і R^8 кожен незалежно вибирають із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу, $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкілу й арилу.

Використовуваний тут термін " (NR^7R^8) алкіл" означає зумовлену тут $\text{-NR}^7\text{R}^8$ групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут алкільну групу. Типові приклади (NR^7R^8) алкілу включають, але цим не обмежуючись, 2-(метиламіно)етил, 2-(диметиламіно)етил, 2-(аміно)етил, 2-(етилметиламіно)етил і інші подібні сполуки.

Використовуваний тут термін " (NR^7R^8) карбоніл" означає зумовлену тут $\text{-NR}^7\text{R}^8$ групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут карбонільну групу. Типові приклади (NR^7R^8) карбонілу включають, але цим не обмежуючись, амінокарбоніл, (метиламіно)карбоніл, (диметиламіно)карбоніл, (етилметиламіно)карбоніл і інші подібні сполуки.

Використовуваний тут термін " (NR^7R^8) сульфоніл" означає зумовлену тут $\text{-NR}^7\text{R}^8$ групу, приєднану до фрагменту вихідної молекули через зумовлену тут сульфонільну групу. Типові приклади (NR^7R^8) сульфонілу включають, але цим не обмежуючись, аміноссульфоніл, (метиламіно)сульфоніл, (диметиламіно)сульфоніл і (етилметиламіно)сульфоніл.

Використовуваний тут термін " $\text{-N(R}^9\text{)SO}_2(\text{R}^{10})$ " означає аміногрупу, приєднану до фрагменту вихідної молекули, до якої додатково приєднана зумовлена тут R^9 група і SO_2 група, до якої приєднана зумовлена тут (R^{10}) група. R^9 вибирають із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу, $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкілу й арилу, і R^{10} вибирають із групи, яка складається з C_{1-4} алкілу, $\text{C}_3\text{-C}_4$ циклоалкілу й арилу. Типові приклади $\text{-N(R}^9\text{)SO}_2(\text{R}^{10})$ включають, але цим не обмежуючись, N-метилметансульфонамід.

Використовуваний тут термін " $\text{-SO}_2\text{N(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)}$ " означає $\text{N(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)}$ групу, приєднану до SO_2 групі, приєднаній до фрагменту вихідної молекули через сульфонільну групу. Типові приклади $\text{-SO}_2\text{N(R}^9\text{)(R}^{10}\text{)}$ включають, але цим не обмежуючись, (диметиламіно)сульфоніл і N-циклогексил-N-метилсульфоніл.

Використовуваний тут термін "нітро" означає -NO_2 групу.

Використовуваний тут термін "захисна група азоту" означає групи, призначені для захисту атома азоту від небажаних реакцій у процесі здійснення методик синтезу. Захисні групи азоту включають карбамати, аміді, N-бензильні похідні і імінні похідні. Переважними захисними групами азоту є ацетил, бензоїл, бензил, бензилоксикарбоніл (Cbz), форміл, фенілсульфоніл, півалоїл, трет-бутоксикарбоніл (Boc), трет-бутилацетил, трифторацетил і трифенілметил (тритил). Захисні групи азоту вводять на первинні або вторинні аміногрупи шляхом взаємодії сполуки, що містить аміногрупу, з основою, такою як триетиламін і реагентом, вибраним з алкілгалогеніду, алкілтрифлату, діалкілангідриду, наприклад, представленого алкілангідридом $(\text{алкіл-OC=O})_2\text{O}$, діарилангідриду, наприклад, представленого $(\text{арил-OC=O})_2\text{O}$, ацилгалогеніду, алкілхлорформіату або алкілсульфонілгалогеніду, арилсульфонілгалогеніду або галоген- CON(алкіл)_2 , наприклад ацетилхлориду, бензоїлхлориду, бензилброміду, бензилоксикарбонілхлориду, формілфториду, фенілсульфонілхлориду, півалоїлхлориду, $(\text{C=O})_2\text{O}$, трифтороцетового ангідриду і трифенілметилхлориду.

Використовуваний тут термін "оксо" означає $(=\text{O})$.

Використовуваний тут термін "сульфоніл" означає $\text{-S(O)}_2\text{-}$ групу.

Використовуваний тут термін "антагоніст" охоплює й описує сполуки, що запобігають активації рецептора за допомогою агоністу H_3 рецептора, такого як гістамін, а також охоплюють сполуки, відомі як "зворотні агоністи". Зворотними агоністами є сполуки, що не тільки

запобігають активності рецептора за допомогою агоністу H_3 рецептора, такого як гістамін, але також здатні інгібувати власну активність H_3 рецептора.

Використовуваний тут термін "мічена радіоактивним ізотопом" стосується сполуки винаходу, в якій щонайменше один з атомів є радіоактивним атомом або радіоактивним ізотопом, в якому радіоактивний атом або ізотоп спонтанно випускає гамма-промені або частинки високої енергії, наприклад, альфа-частинки або бета-частинки або позитрони. Приклади таких радіоактивних атомів включають, але цим не обмежуючись, 3H (тритій), ^{14}C , ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{123}I і ^{125}I .

Сполуки винаходу

Сполуки винаходу можуть мати формулу (I), описану в розділі "Суть винаходу". Крім того, конкретні варіанти здійснення винаходу додатково описують сполуки формули (I).

У сполуках формули (I), L^1 є зв'язком або алкіленом. Переважно, щоб L^1 була зв'язком. L^2 є зв'язком або алкіленом. Переважно, щоб L^2 була зв'язком.

L^1 і L^2 обидві незалежно є зв'язком або алкіленом. Переважно, щоб L^1 і L^2 були зв'язком.

Крім того, розкриваються сполуки формули (I), де R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} усі є воднем.

В іншому варіанті здійснення, розкриваються сполуки формули (I), де щонайменше дві з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} чи R^{3d} є замісниками, відмінним від водню. Як варіант, розкриваються також сполуки винаходу, де R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} кожна є воднем.

Розкриваються також сполуки формули (I), де L^1 є зв'язком; L^2 є зв'язком; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} кожна є воднем; Su^1 є фенілом і Su^2 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом, де гетероарильний або гетероциклічний фрагмент має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот. У більш переважному варіанті здійснення, Su^2 є піридазином. Переважними сполуками формули (I) є сполуки, в яких R^1 є алкілом; L^1 є зв'язком; L^2 є зв'язком; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} кожна є воднем; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} усі є воднем; Su^1 є фенілом і Su^2 піридазином. Більш конкретно, більш переважно, щоб R^1 була метилом.

Крім того, є варіант здійснення, в якому описані сполуки формули (I), де L^1 є зв'язком; L^3 є зв'язком; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} усі є воднем; Su^1 є піперазином і Su^2 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом, де гетероарильний або гетероциклічний фрагмент має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот. У більш переважному варіанті здійснення, Su^2 є піридином, необов'язково заміщеним ціано.

Також існує фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) і фармацевтично прийнятний носій.

Конкретні варіанти здійснення, що є частиною винаходу, також включають, але цим не обмежуючись:

(3a,6a)-4'-(5-етилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-ізопропілгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-пропілгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-бутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-ізобутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-(циклопропілметил)гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;

(3a,6a)-1-(4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідро-піроло[3,4-b]пірол;

{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}ацетонітрил;

1-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанон;

3-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}хінолін;

(3a,6a)-1-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло[3,4-b]пірол;

{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метанол;

5-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-2-карбонітрил;

(3a,6a)-1-[4-(2,6-диметилпіридин-3-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло[3,4-b]пірол;

(3a,6a)-1-(3'-фтор-4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метил-октагідропіроло[3,4-b]пірол;

2-метил-5-[4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл]-1,3-бензотіазол;

(3a,6a)-1-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-5-метилоктагідро-піроло[3,4-b]пірол;

(3a,6a)-1-(4'-етокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідро-піроло[3,4-b]пірол;

(3a,6a)-5-метил-1-[4'-(метилтіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]окта-гідропіроло[3,4-b]пірол;

(3a,6a)-5-метил-1-(4-піридин-4-ілфеніл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;

4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-карбонітрил;

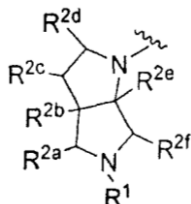
(3a,6a)-1-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло[3,4-b]пірол;

(3a,6a)-5-метил-1-(4-піридин-3-ілфеніл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;

- (3а,6а)-1-[4-(2,6-дифторпіридин-3-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло[3,4-б]пірол;
 1-{4,-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}етанон;
 (3а,6а)-1-[4'-(етилтіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилокта-гідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4'-(трифторметил)-1,1'-біфеніл-4-іл]окта-гідропіроло[3,4-б]пірол;
 5 (3а,6а)-5-метил-1-(4'-вініл-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідро-піроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-(4'-метил-3'-нітро-1,1'-біфеніл-4-іл)-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-1-[4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідро-піроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(1-нафтил)феніл]октагідропіроло-[3,4-б]пірол;
 10 {4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}метанол;
 (3а,6а)-1-(4-дibenzo[b,d]фуран-4-ілфеніл)-5-метилокта-гідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[3'-(трифторметил)-1,1'-біфеніл-4-іл]-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-1-(4'-фтор-3'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метил-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(2-нафтил)феніл]октагідропіроло-[3,4-б]пірол;
 15 (1Е)-1-{4,-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етан
 оноксим;
 1-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанол;
 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-
 он або
 20 (3а,6а)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-2Н-піридазин-3-он;
 (3а,6а)-5-метил-1-(4'-піримідин-5-іл-1,1'-біфеніл-4-іл)-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 4"-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1':4',1"-терфеніл-3-карбонітрил;
 (3а,6а)-1-[4,-(6-фторпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-1-[4'-(2,6-диметилпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]пірол;
 25 (3а,6а)-1-[4'-(6-хлорпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]пірол;
 4"-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1':4',1"-терфеніл-4-карбонітрил;
 6-(4-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}піперазин-1-
 іл)нікотинонітрил;
 (3а,6а)-1-{4-[4-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]-феніл}-5-метилоктагідропіроло[3,4-
 30 б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-{4-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперазин-1-іл]феніл}октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-{4-[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-феніл}октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 2-(4-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}піперазин-1-
 35 іл)бензонітрил;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-[4-(6-метилпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-
 б]пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піразин-2-ілпіперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 40 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)-феніл]октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 4-(4-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}піперазин-1-
 іл)бензонітрил;
 (3а,6а)-1-{4-[4-(5-етилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]-феніл}-5-метилоктагідропіроло[3,4-
 б]пірол;
 45 (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-5-ілпіперазин-1-іл)-феніл]октагідропіроло[3,4-б]пірол;
 (3а,6а)-2-{4-[4-(5-метил-гексагідро-піроло[3,4-б]пірол-1-іл)феніл]піперазин-1-
 іл}нікотинонітрил;
 (3а,6а)-1-(4-бензилфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]-пірол;
 (3а,6а)-5-метил-1-(4-феноксифеніл)октагідропіроло[3,4-б]-пірол;
 50 1-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}-2-фенілетанон;
 (3а,6а)-1-[4-(4-бромфенокси)феніл]-5-метилоктагідро-піроло[3,4-б]пірол;
 4'-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]фенокси}-1,1'-біфеніл-4-
 карбонітрил;
 {4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}(феніл)метанон;
 55 4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]бензонітрил;
 1-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}метанамін;
 3-({4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]бензил}аміно)бензонітрил;
 5-етил-N-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]бензил}піримідин-2-амін;
 2-(5-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}піридин-2-іл)піридазин-
 60 3(2Н)-он;

- 2-(6-{4-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он;
 2-(5-{4-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он;
 5-(4-{4-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)піридин-2-карбонітрил;
 (3a,6a)-1-[4'-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
 5-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2-карбонітрил;
 6-метил-2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он;
 (3a,6a)-5-метил-1-[4'-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
 (3a,6a)-1-[4'-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
 (3a,6a)-5-метил-1-[4'-(1-триметил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
 (3a,6a)-5-метил-1-[4'-(1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
 3-метил-1-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;
 5-метил-1-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;
 6-метил-1-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;
 2-{4'-[(3a,6a)-5-етилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он;
 2-{4'-[(3a,6a)-5-циклобутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он; і
 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]біфеніл-4-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-он.

Крім того, розкриваються сполуки формули (II), де, коли L^1 є зв'язком, Z є $-L^3-Cu^3$. Більш того, описуються сполуки формули (II), де L^1 є зв'язком і Cu^1 є фенілом і Z є $-L^3-Cu^3$ і L^3 є зв'язком і Cu^3 не є циклічним аміном формули



Сполуки винаходу були названі за допомогою програмного продукту ACD/Chem Sketch version 5.01 (розробленого фірмою Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) або програмного продукту ChemDraw Ultra 9.0 (фірми CambridgeSoft) або їх називали відповідно до ACD номенклатури. Практика присвоювання назв хімічним сполукам, виходячи з їхньої структури і встановлення хімічних структур, виходячи з даних хімічних назв, добре відома звичайним фахівцям у цій галузі.

Сполуки винаходу можуть існувати у вигляді стереоізомерів, коли в них присутні центри асиметрії або хіральні центри. Ці стереоізомери є "R" ізомерами або "S" ізомерами, залежно від конфігурації замісників навколо хірального вуглецевого атома. Використовувані тут терміни "R" і "S" є конфігураціями, визначеними рекомендаціями IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30. Винахід охоплює різні стереоізомери і їх суміші, і вони безпосередньо входять в обсяг цього винаходу. Стереоізомери включають енантіомери і діастереоізомери і суміші енантіомерів або діастереоізомерів. Індивідуальні стереоізомери сполук винаходи можуть бути отримані синтетично з наявних у продажу вихідних матеріалів, що містять центри асиметрії або хіральні центри або шляхом одержання рацемічних сумішей з наступним розділенням, добре відомим звичайним фахівцям у даній галузі. До прикладів цих методів розділення відносяться (1) додавання суміші енантіомерів до хірального допоміжного елемента, розділення одержуваної суміші діастереоізомерів шляхом перекристалізації або хроматографії і необов'язкове виділення оптично чистого продукту з хірального допоміжного елемента, як описано в довіднику Furniss,

Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England або (2) безпосереднє розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральных хроматографічних колонках або (3) методи фракціонованої перекристалізації.

5 Сполуки винаходу можуть існувати у вигляді цис- або транс-ізомерів, коли замісники в кільці можуть бути приєднані таким чином, що вони знаходяться на одній і тій же стороні кільця (цис) відносно один одного або на протилежних сторонах кільця відносно один одного (транс). Наприклад, циклобутани і циклогексани можуть бути присутнім у цис- або транс-конфігурації і можуть бути присутнім у вигляді єдиного ізомеру або суміші цис- і транс-ізомерів. Індивідуальні

10 цис- або транс-ізомери сполук винаходу можуть бути синтезовані з наявних у продажу вихідних реагентів у результаті здійснення селективних органічних перетворень або отримані в єдиній ізомерній формі шляхом очищення сумішей цис- і транс-ізомерів. Такі методи добре відомі звичайним фахівцям у цій галузі і вони можуть включати розділення ізомерів за допомогою перекристалізації або хроматографії.

15 Варто враховувати, що сполуки винаходу можуть мати таутомерні форми, а також геометричні ізомери, і що вони також являють собою аспект винаходу. Крім того, варто враховувати, що сполуки винаходу можуть існувати у вигляді ізотопомерів, в яких атоми можуть мати різні маси; наприклад, водень, дейтерій і тритій або ^{12}C , ^{11}C і ^{13}C або ^{19}F і ^{18}F .

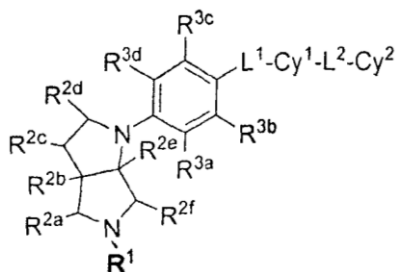
Способи винаходу

20 Сполуки і композиції винаходу застосовують для модулювання впливу гістаміну-3, зокрема, у результаті антагонізму стосовно гістаміну-3, агонізму або зворотного агонізму. Зокрема, сполуки і композиції винаходу можуть бути використані для лікування і запобігання розладів, модульованих гістаміном-3. Зазвичай, на такі розлади може сприятливо впливати модулювання рецепторів гістаміну-3 у ссавця, переважно, у результаті введення сполуки і композиції

25 винаходу або тільки її однієї або у комбінації з іншим активним засобом, наприклад, як частини схеми лікування.

Визначені заміщені октагідропіроло[3,4-b]пірольні похідні, включаючи, але цим не обмежуючись, які вказані як сполуки винаходу, виявляють здатність впливати на активність гістаміну-3, і, зокрема, здатність до антагонізму відносно гістаміну-3. Такі сполуки можуть бути

30 використані для лікування і запобігання ряду захворювань і станів, опосередкованих гістаміном-3. Заміщені октагідро-піроло[3,4-b]пірольні сполуки, для яких очікується прояв такої активності, мають формулу:

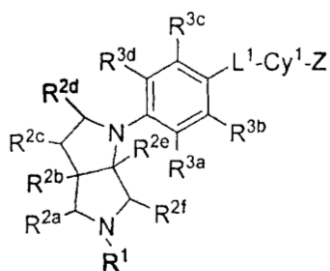


(II)

35 де R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} , R^{2f} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , L^1 , L^2 , Cy^1 і Cy^2 тут описані раніше.

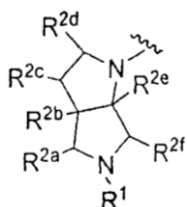
Розкривається також спосіб лікування ссавця в стані, для якого модулювання активності рецептора гістамін-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту, що включає введення пацієнту, що має зазначений розлад або підданий йому, терапевтично ефективної кількості

40 сполуки формули (II),

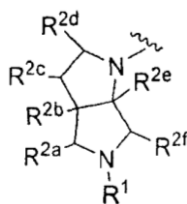


(II)

- або її фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, амідів або проліків, де, R^1 є алкілом, C_3 - C_5 циклоалкілом або (C_3 - C_5 циклоалкіл)метилом; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} і R^{2f} кожна незалежно є воднем, метилом або фторметилом; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} кожна незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом, за умови, що коли одна або більше з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є алкілом, то щонайменше одна з R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} є фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом; L^1 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})-$, NR^4 , $-C(=O)NR^4$ - або $-NR^4C(=O)-$; R^4 є воднем або алкілом; Cy^1 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; Z є замісником R^6 або групою, представленою $-L^3-Cy^3$; R^6 є воднем, ацилом, ацилокси, алкенілом, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілом, алкоксикарбонілом, алкоксіміно, алкоксисульфонілом, алкілом, алкілкарбонілом, алкілсульфонілом, алкінілом, амідом, карбокси, ціано, циклоалкілом, фторалкокси, галогеналкокси, галогеналкілом, галогеном, гідрокси, гідроксіалкілом, меркапто, нітро, алкілтіо, аміно, NHR^7 , NR^7R^8 , $-N(R^7)C(=O)R^9$, $-C(=O)NR^7R^8$ або $N(R^7)SO_2(R^{10})$; L^3 є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, $-C(=N\text{-Оалкіл})-$, NR^{11} , $-C(=O)NR^{11}$ - або $-NR^{11}C(=O)-$; Cy^3 є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом; і R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} з кожною появою незалежно є воднем, C_{1-4} алкілом, C_3 - C_4 циклоалкілом або а (C_3 - C_4 циклоалкіл)аміном; за умови, що Cy^3 не є



- Розкривається також спосіб лікування ссавця в стані, при якому модулювання активності рецептора гістаміну-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту, що включає введення пацієнту, який має вказаний розлад або підданий ньому, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II), де Cy є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом, кожний з яких має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибраних з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот; за умови, що коли L^1 є зв'язком, Z є $-L^3-Cy^3$ і, крім того, за умови, що коли L^1 є зв'язком і Cy^1 є фенілом, і Z є $-L^3-Cy^3$ і L^3 є зв'язком, Cy^3 не є циклічним аміном формули



- Спосіб лікування ссавця в стані, при якому в результаті введення сполуки формули (II) модулювання активності рецептора гістаміну-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту, де стан або розлад вибирають із групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, астми,

синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, біполярного розладу, когнітивної дисфункції, когнітивних розладів при психіатричних захворюваннях, порушень пам'яті, порушень здатності до навчання, недоумства, раку шкіри, зловживання лікарськими засобами, діабету, діабету II типу, депресії, епілепсії, шлунково-кишкових розладів, запалення, синдрому інсулінорезистентності, порушення добового ритму організму, медулярного раку щитовидної залози, меланом, хвороби Мен'єра, метаболічного синдрому, легкого когнітивного розладу, мігрені, зміни настрою й уваги, закачування в транспорті, нарколепсії, нейрогенного запалення, ожиріння, обсесивно-компульсивного розладу, болю, хвороби Паркінсона, синдрому полікістозу яєчників, шизофренії, когнітивних розладів при шизофренії, епілептичних нападів, септичного шоку, синдром Х, синдрому Туретта, запаморочення і порушень сну.

Зокрема, спосіб лікування ссавця із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю, хворобою Альцгеймера або недоумством, в якому в результаті введення сполуки формули (II) модулювання активності рецептора гістамін-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту.

Зокрема, спосіб лікування ссавця з шизофренією або когнітивними розладами при шизофренії, в якому в результаті введення сполуки формули (II) модулювання активності рецептора гістаміну-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту.

Зокрема, спосіб лікування ссавця з нарколепсією, порушенням сну, астмою або ожирінням, в якому в результаті введення сполуки формули (II) модулювання активності рецептора гістамін-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту.

У результаті можна зробити важливий висновок, що здатність сполук винаходу модулювати дії рецепторів гістаміну-3 у клітинах, дозволяє сполукам, описаним для способу винаходу, впливати на фізіологічні процеси в організмах людей і тварин. Тому, сполуки і композиції формул (I) або (II) застосовують для лікування і запобігання захворювань і розладів, модульованих рецепторами гістаміну-3. Зазвичай, лікування і запобігання таких захворювань і розладів може бути здійснене шляхом селективного модулювання рецепторів гістаміну-3 у ссавця в результаті введення сполуки і композиції винаходу або тільки її в комбінації або з іншим активним засобом як частини схеми лікування.

Особливо переважними є сполуки формули (I) або (II), описані вище в розділі "Докладний опис винаходу". Більш переважними є сполуки формули (I).

Сполуки формул (I) або (II) можуть бути введені пацієнту, що має такий розлад або підданий таким розладам, у терапевтично ефективній кількості. Сполуки особливо підходять для способу лікування ссавця, при стані якого модулювання активності рецептора гістаміну-3 призводить до позитивного терапевтичного ефекту, де спосіб здійснюють шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або (II) пацієнту, що має таке захворювання або підданий йому.

Сполуки, застосовувані в способі винаходу, включають, але цим не обмежуючись, сполуки, зазначені в прикладах, і мають афінність до рецепторів гістаміну-3. Тому, такі сполуки можуть бути використані для лікування і запобігання захворювань і станів, пов'язаних з модулюванням гістаміну-3. Прикладами таких захворювань і станів є, наприклад, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), порушення уваги, недоумство і захворювання з порушеннями пам'яті, нездатністю до навчання, шизофренія, когнітивні розлади при шизофренії, когнітивні розлади і дисфункція при психіатричних захворюваннях, хвороба Альцгеймера, легкий когнітивний розлад, епілепсія, епілептичні напади, алергійний риніт і астма, закачування в транспорті, запаморочення, хвороба Мен'єра, вестибулярні порушення, запаморочення, ожиріння, діабет, діабет II типу, синдром Х, синдром інсулінорезистентності, метаболічний синдром, біль, включаючи невропатичний біль, невропатія, порушення сну, нарколепсія, патологічна сонливість, порушення добового ритму організму, зловживання лікарськими засобами, зміна настрою, біполярний розлад, депресія, обсесивно-компульсивний розлад, синдром Туретта, хвороба Паркінсона і медулярний рак щитовидної залози, меланома і синдром полікістозу яєчників. Здатність модуляторів рецептора гістаміну-3, і, отже, сполук винаходу запобігати або лікувати такі розлади демонструється прикладами, що є в наступних посиланнях.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що вказані в прикладах, забезпечувати лікування синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD) і порушень уваги, може бути підтверджена публікаціями Cowart, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. Behavioural Brain Research

(2002), 131(1,2), 151-161; Yates, et al. JPET (1999) 289, 1151-1159 "Identification and Pharmacological Characterization of a Series of New 1H-4-Substituted-Imidazolyl Histamine H₃ Receptor Ligands"; Ligneau, et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1998), 287, 658-666; Tozer, M. Expert Opinion Therapeutic Patents (2000) 10, p. 1045; M. T. Halpern, "GT-2331" Current Opinion in Central and Peripheral Nervous System Investigational Drugs (1999) 1, pages 524-527; Shaywitz et al., Psychopharmacology, 82:73-77 (1984); Dumery and Blozovski, Exp. Brain Res., 67:61-69 (1987); Tedford et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 275:598-604 (1995); Tedford et al., Soc. Neurosci. Abstr., 22:22 (1996); and Fox, et al., Behav. Brain Res., 131:151-161 (2002); Glase, S. A., et al. "Attention deficit hyperactivity disorder: pathophysiology and design of new treatments". Annual Reports in Medicinal Chemistry (2002), 37 11-20; Schweitzer, J. B., and Holcomb, H. H. "Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder" Current Opinion in Investigative Drugs (2002) 3, p. 1207.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування недоумства і захворювань з порушеннями пам'яті і здатності до навчання, може бути підтверджена публікаціями "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 and A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization". Fox, G. B., et al. Journal of pharmacology and experimental therapeutics (2003 Jun), 305(3), 897-908; "Identification of novel H₃ receptor (H₃R) antagonist with cognition enhancing properties in rats". Fox, G. B.; Inflammation Research (2003), 52(Suppl. 1), S31-S32; Bernaerts, P., et al. "Histamine H₃ antagonist thioperamide dose-dependently enhances memory consolidation and reverses amnesia induced by dizocilpine or scopolamine in a one-trial inhibitory avoidance task in mice" Behavioural Brain Research 154 (2004) 211-219; Onodera, et al. Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1998), 357, 508-513; Prast, et al. Brain Research (1996) 734, 316-318; Chen, et al. Brain Research (1999) 839, 186-189 "Effects of histamine on MK-801-induced memory deficits in radial maze performance in rats"; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, pH 107-113.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування шизофренії, когнітивних розладів при шизофренії і когнітивних розладах, може бути підтверджена публікаціями Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190 and by "Enhancement of prepulse inhibition of startle in mice by the H₃ receptor antagonists thioperamide and ciproxifan". Browman, Kaitlin E., et al. Behavioural Brain Research (2004), 153(1), 69-76; "H₃ receptor blockade by thioperamide enhances cognition in rats without inducing locomotor sensitization."; Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; AA Rodrigues, - FP Jansen, R Leurs, H Timmerman and GD Prell "Interaction of clozapine with the histamine H₃ receptor in rat brain" British Journal of Pharmacology (1995), 114(8), pp. 1523-1524; Passani, et al. "Central histaminergic system and cognition" Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2000) 24, p. 107-113; Morriset, S., et al. "Atypical Neuroleptics Enhance Histamine Turnover in Brain Via 5-Hydroxytryptamine_{2A} Receptor Blockade" Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1999) 288, pages 590-596.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування дисфункції при психіатричних захворюваннях, хворобі Альцгеймера і легкого когнітивного розладу може бути підтверджена публікаціями Meguro, et al. Pharmacology, Biochemistry and Behavior (1995) 50(3), 321-325; Esbenshade, T., et al. "Pharmacological and behavioral properties of A-349821, a selective and potent human histamine H₃ receptor antagonist" Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Huang, Y.-W., et al. "Effect of the histamine H₃-antagonist clobenpropit on spatial memory deficits induced by MK-801 as evaluated by radial maze in Sprague-Dawley rats" Behavioural Brain Research 151 (2004) 287-293; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, Can. J. Physiol. Pharmacol. (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, et al., Neuroscience (1997) 82, 993-997; Haas, et al., Behav. Brain Res. (1995) 66, p. 41-44; De Almeida and Izquierdo, Arch. Int. Pharmacodyn. (1986), 283, p. 193-198; Kamei et al., Psychopharmacology, (1990) 102, p. 312-318; Kamei and Sakata, Jpn. J. Pharmacol. (1991), 57, p. 437-482; Schwartz et al., Psychopharmacology, The Fourth Generation of Progress. Bloom and Kupfer (eds). Raven Press, New York, (1995) 397; and Wada, et al., Trends in Neurosci. (1991) 14, p. 415.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування епілепсії й епілептичних нападів, може бути підтверджена публікаціями Harada, C, et al. "Inhibitory effect of iodophenpropit, a selective histamine H₃ antagonist, on amygdaloid kindled seizures" Brain Research Bulletin (2004) 63 p. 143-146; as well as

by Yokoyama, et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1993) 234, p. 129-133; Yokoyama, et al. *European Journal of Pharmacology* (1994) 260, p. 23; Yokoyama and Iinuma, *CNS Drugs* (1996) 5, p. 321; Vohora, *Life Sciences* (2000) 66, p. 297-301; Onodera et al., *Prog. Neurobiol.* (1994) 42, p. 685; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carbinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580; R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor", *Progress in Drug Research* (1995) 45, p. 170-165; Leurs and Timmerman, *Prog. Drug Res.* (1992) 39, p. 127; H. Yokoyama and K. Iinuma, "Histamine and Seizures: Implications for the treatment of epilepsy", *CNS Drugs*, 5(5): 321-330 (1995); and K. Humkami, H. Yokoyama, K. Onodera, K. Iinuma and T. Watanabe, "AQ-0145, A newly developed histamine H₃ antagonist, decreased seizure susceptibility of electrically induced convulsions in mice", *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 17(C):70-73 (1995); Yawata, et al. "Role of histaminergic neurons in development of epileptic seizures in EL mice" *Molecular Brain Research* 132 (2004) 13-17.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування алергійного риніту й астми, може бути підтверджена публікаціями McLeod, R.L., Mingo, F.F., Herczku, C., DeGennaro-Culver, F., Kreutner, W., Egan, R.W., Hey, J.A., "Combined histamine H₁ and H₃ receptor blockade produces nasal decongestion in an experimental model of nasal congestion" *Am. J. Rhinol.* (1999a) 13, p. 391-399; McLeod, Robbie L.; Egan, Robert W.; Cuss, Francis M.; Bolser, Donald C; Hey, John A. (Allergy, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, NJ, USA.) *Progress in Respiratory Research* (2001), 31 (in *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD*), pp. 133-136; A. Delaunois A., et al., "Modulation of acetylcholine, capsaicin and substance P effects by histamine H₃ receptors in isolated perfused rabbit lungs", *European Journal of Pharmacology* (1995) 277, p. 243-250; Dimitriadou, et al., "Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H₃-receptor modulation in rat lung and spleen", *Clinical Science* (1994), 87, p. 151-163.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування закахування в транспорті, вертіго, хвороби Мен'єра, вестибулярних порушень і запаморочення, може бути підтверджена публікаціями Pan, et al. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1998), 20(9), 771-777; O'Neill, et al. *Methods and Findings in Clinical Pharmacology* (1999) 21(4), 285-289; Chavez, et al. "Histamine (H₃) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferents" *Brain Research* (2005), v. 1064, p. 1-9, and by R. Leurs, R.C. Vollinga and H. Timmerman, "The medicinal chemistry and therapeutic potential of ligands of the histamine H₃ receptor", *Progress in Drug Research* (1995), 45, p. 170-165, Lozada, et al. "Plasticity of histamine H₃ receptor expression and binding in the vestibular nuclei after labyrinthectomy in rat" *BioMedCentral Neuroscience* 2004, 5:322.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування ожиріння, діабету, діабету II типу, синдрому X, синдрому інсулінорезистентності і метаболічного синдрому, може бути підтверджена публікаціями Hancock, A. A. "Antiobesity effects of A-331440, a novel non-imidazole histamine H₃ receptor antagonist" *European Journal of Pharmacology* 487, 183- 197; Hancock, A. A., et al. "Histamine H₃ antagonists in models of obesity" *Inflamm. res.* (2004) 53, Supplement 1 S47-S48; as well as by E. Itoh, M. Fujimiyai, and A. Inui, "Thioperamide, A histamine H₃ receptor antagonist, powerfully suppresses peptide YY-induced food intake in rats", *Biol. Psych.* (1999) 45(4), p. 475-481; S.I. Yates, et al., "Effects of a novel histamine H₃ receptor antagonist, GT-2394, on food intake and weight gain in Sprague-Dawley rats", *Abstracts, Society for Neuroscience*, 102.10:219 (November, 2000); Malmlof, et al. "Influence of a selective histamine H₃ receptor antagonist on hypothalamic neural activity, food intake and body weight" *International Journal of Obesity* 29, 1402-1412; and C Bjenning, et al., "Peripherally administered ciproxifan elevates hypothalamic histamine levels and potently reduces food intake in the Sprague Dawley rat", *Abstracts, International Sendai Histamine Symposium, Sendai, Japan, #P39* (November, 2000); Sakata T; et al. "Hypothalamic neuronal histamine modulates ad libitum feeding by rats". *Brain research* (1990 Dec 24), 537(1-2), 303-6.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування болю, включаючи невропатичний біль і невропатії, може бути підтверджена публікаціями Malmberg-Aiello, Petra; Lamberti, Claudia; Ghelardini, Carla; Giotti, Alberto; Bartolini, Alessandro. *British Journal of Pharmacology* (1994), 111(4), 1269-1279; Hriscu, Anisoara; Gherase, Florenta; Pavelescu, M.; Hriscu, E. "Experimental evaluation of the analgesic efficacy of some antihistamines as proof of the histaminergic receptor involvement in pain". *Farmacia*, (2001), 49(2), 23-30, 76.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування порушення сну, включаючи нарколепсію і патологічну

сонливість і порушення добового ритму організму, може бути підтверджена публікаціями Barbier, A. J., et al. "Acute wake-promoting actions of JNJ-5207852, a novel, diamine-based H₃ antagonist" *British Journal of Pharmacology* (2004) 1-13; Monti et al., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, 31-35; Lin et al., *Brain Res.* (1990) 523, p. 325-330; Monti, et al., *Neuropsychopharmacology* (1996) 15, p. 31-35; Ligneau, et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1998), 287, 658-666; Sakai, et al., *Life Sci.* (1991) 48, p. 2397-2404; Mazurkiewicz-Kwilecki and Nsonwah, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, (1989) 67, p. 75-78; P. Panula, et al., *Neuroscience* (1998) 44, 465-481; Wada, et al., *Trends in Neuroscience* (1991) 14, p. 415; and Monti, et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1991), 205, p. 283; Dvorak, C, et al. "4-Phenoxypiperidines: Potent, Conformationally Restricted, Non-Imidazole Histamine H₃ Antagonists" *Journal of Medicinal Chemistry* (2005) 48, 2229-2238.

Сполуки винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, здатні забезпечувати лікування зловживання лікарськими засобами. Амфетамін є зловживаним стимулятором для людей. Він і аналогічні лікарські засоби стимулює локомоторну активність у тварин і було виявлено, що H₃ антагоніст тіоперамід пригнічує локомоторну стимуляцію, індуковану амфетаміном; тому, імовірно, що H₃ антагоністи можуть застосовуватися для лікування зловживання лікарськими засобами, що може бути підтверджено публікаціями Clapham J.; Kilpatrick G. J. "Thiopramide, the selective histamine H₃ receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse", *European journal of pharmacology* (1994), 259(2), 107-14.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування альтерації настрою, біполярного розладу, депресії, обсесивно-компульсивного розладу і синдрому Туретта, може бути підтверджена публікаціями Lamberti, et al., *British Journal of Pharmacology* (1998) 123, 1331-1336; Perez-Garcia C, et. al., *Psychopharmacology (Berlin)* (1999) 142(2): 215-20.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування хвороби Паркінсона (хвороби, при якій пацієнти страждають недостатньою здатністю робити рухи і мозок пацієнта характеризується низькими рівнями допаміну) може бути підтверджена публікаціями Sanchez-Lemus, E., et al. "Histamine H₃ receptor activation inhibits dopamine D₁ receptor-induced cAMP accumulation in rat striatal slices" *Neuroscience Letters* (2004) 364, p. 179-184; Sakai, et al., *Life Sci.* (1991) 48, 2397-2404; Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamine H₃ Receptor Antagonist" *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 313:176-190, 2005; Chen, Z., et al. "Pharmacological effects of carinine on histaminergic neurons in the brain" *British Journal of Pharmacology* (2004) 143, 573-580.

Здатність сполук винаходу, включаючи, але цим не обмежуючись, ті сполуки, що зазначені в прикладах, забезпечувати лікування медулярного раку щитовидної залози, меланоми, синдрому полікістозу яєчників, може бути підтверджена публікаціями Polish Med. Sci. Mon. (1998) 4(5): 747; Adam Szelag, "Role of histamine H₃-receptors in the proliferation of neoplastic cells in vitro", *Med. Sci. Monitor* (1998) 4(5): 747-755; and C. H. Fitzsimons, et al., "Histamine receptors signalling in epidermal tumor cell lines with H-ras gene alterations", *Inflammation Res.* (1998)47(Suppl I):S50-S51.

Сполуки винаходу особливо підходять для лікування і запобігання стану або розладу, пов'язаного із синдромом дефіциту уваги з гіперактивністю, хворобою Альцгеймера або недоумством. Сполуки винаходу особливо корисні для лікування і запобігання стану або розладу, пов'язаного з шизофренією або когнітивними розладами при шизофренії. Сполуки винаходу зокрема застосовні для лікування і запобігання стану або розладу, пов'язаного з нарколепсією, порушенням сну, алергійним ринітом, астмою або ожирінням.

Для того щоб одержати кількість активної сполуки (сполук), що є ефективною для досягнення необхідного терапевтичного ефекту у конкретного пацієнта при конкретній композиції і способі введення, конкретні рівні доз активних інгредієнтів у фармацевтичних композиціях цього винаходу можуть змінюватися. Вибраний рівень дози залежить від активності конкретної сполуки, способу введення, тяжкості захворювання і стану, що піддається лікуванню і попередній історії хвороби пацієнта, що піддається лікуванню. Однак у медицині зазвичай прийнято починати введення доз сполуки при рівнях нижче необхідних для досягнення терапевтичного ефекту і поступово збільшувати дозу доти, поки не буде досягнутий необхідний ефект.

При застосуванні для згаданого вище або інших видів лікування, терапевтично ефективна кількість однієї сполуки винаходи може бути використана в чистому вигляді або, коли існують такі форми, у формі фармацевтично прийнятної солі, складного ефіру, аміду або проліків. Як

варіант, сполука може бути введена у вигляді фармацевтичної композиції, що містить розглянуту сполуку в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Фраза "терапевтично ефективна кількість" сполуки винаходу означає достатню кількість сполуки для лікування захворювань при припустимому співвідношенні користі і ризику, застосовуваний для будь-якого медичного лікування. Однак варто враховувати, що сумарне денне застосування сполук і композицій винаходу повинне визначатися лікуючим лікарем у результаті ретельного медичного обстеження. Рівень конкретної терапевтично ефективної дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, включаючи тяжкість розладу і стану, що піддаються лікуванню; активність застосовуваної конкретної сполуки; використовувану конкретну композицію; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і режим харчування пацієнта; час введення, спосіб введення і швидкість виведення застосовуваної конкретної сполуки; тривалість лікування; лікарські засоби, використовувані в комбінації або використовувані одночасно з застосовуваною конкретною сполукою; і інші подібні фактори, добре відомі в медицині. Наприклад, у медицині зазвичай прийнято починати введення доз сполуки при рівнях нижче необхідних для досягнення терапевтичного ефекту і поступово збільшувати дозу доти, поки не буде досягнутий необхідний ефект.

Для лікування і запобігання захворювання сумарна денна доза сполук цього винаходу, що вводиться людині або нижчій тварині, може змінюватися в інтервалі від 0,0003 до приблизно 30 мг/кг маси тіла. При пероральному введенні, більш переважні величини доз можуть знаходитися в інтервалі приблизно від 0,001 до 0,1 мг/кг маси тіла. При необхідності, ефективна денна доза може бути розділена на кілька доз для введення; отже, композиції одиничної дози можуть містити ці кількості або їхні частинки, для формування денної дози.

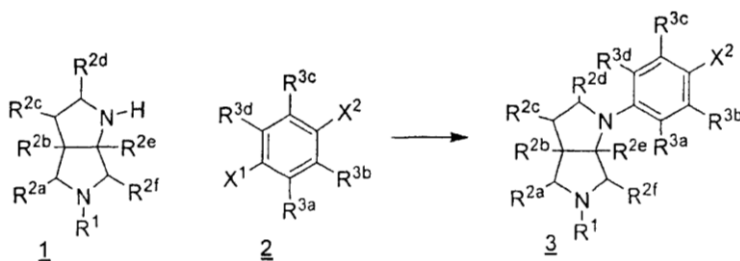
Способи одержання сполук винаходу

Сполуки винаходу можуть бути краще зрозумілі за допомогою наступних схем синтезів і методів, що ілюструють способи, при здійсненні яких сполуки можуть бути отримані.

Скороченнями, що використані при описі схем і прикладів, є наступні: Xantphos для 4,5-біс(дифеніл-фосфіно)-9,9-диметилксантену, [161265-03-8]; BINAP для 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу; Вос для бутилоксикарбонілу; EtOAc для етилацетату; HPLC для вискоефективної рідинної хроматографії; IPA для ізопропілового спирту; Me для метилу; MeOH для метанолу; Ms для метансульфонілу; Pd для паладію; tBu для трет-бутилу; TEA для триетиламіну; TFA для трифтороцтової кислоти; THF для тетрагідрофурану; і Ts для паратолуолсульфонілу; dba для дибензилідинацетону, rt для "кімнатної температури" або температури навколишнього середовища, що зазвичай змінюється в інтервалі 17-30°C. Йодид міді позначається як Cu; ацетат паладію позначається як Pd(OAc)₂. Emrys™ Process Vial є пробіркою для використання при обробці мікрохвильовим випромінюванням (10 мл або 30 мл скляна пробірка з притертою кришкою). Всі експерименти з обробки мікрохвильовим випромінюванням проводили з використанням обладнання Emrys Synthesizer фірми PersonalChemistry AB (Uppsala). Всі експерименти проводили в закритих кришкою пробірках для використання при обробці мікрохвильовим випромінюванням, застосовуючи стандартний рівень поглинання (максимальна потужність 300 Вт). Якщо не заявлено інакше, то часи реакції в умовах мікрохвильового опромінення є сумарними часами опромінення, відліченими від початку опромінення. Як ідентифікатори сполук, що можуть бути синтезовані на підставі методик, що повідомляються в літературі або наявні у продажі, можуть бути використані реєстраційні номери CAS; реєстраційні номери CAS є чисельними ідентифікаторами для хімічних сполук, що вводяться службою Chemical Abstracts Service Американського хімічного суспільства, і вони добре відомі звичайним фахівцям у цій галузі.

Сполуки цього винаходу можуть бути отримані за допомогою ряду методик синтезу. Типові методики приводяться, але цим не обмежуючись, на схемах 1-17.

Схема 1

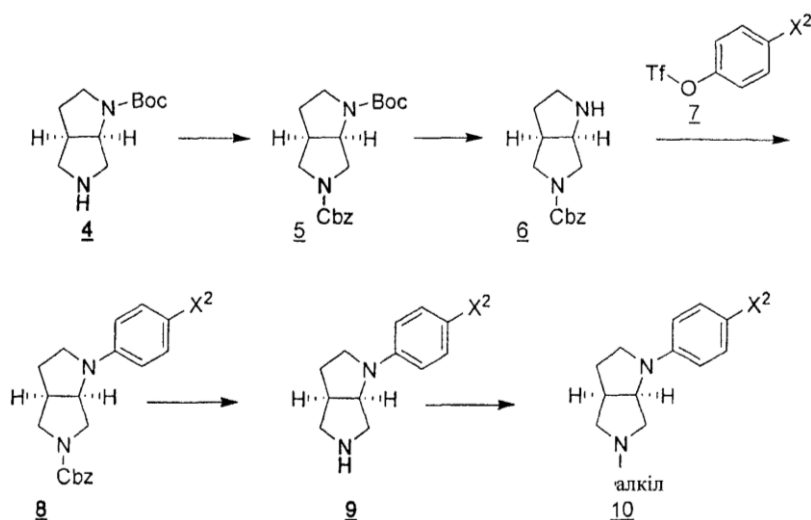


Сполуки, представлені формулою 3, що є типовими сполуками винаходу, можуть бути отримані, як показано на схемі 1. Сполуки формули 1, де R^1 є алкілом, циклоалкілом або циклоалкілалкільною групою, визначеної у формулі (I) і R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} і R^{2e} визначені у формулі (I), при обробці сполукою формули 2, де R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} і R^{3d} визначені у формулі (I), X^1 є бромідом, йодидом, хлоридом або F_3CCO_2 - і де X^2 є $-L^1-Cu^1-L^2-Cu^2$, $-L^3-Cu^3$ або R^6 , разом з паладієвим каталізатором, таким як, але цим не обмежуючись, ацетат паладію ($Pd(OAc)_2$) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (Pd_2dba_3), лігандною домішкою, такою як рацемічний-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP) і основою, такою як трет-бутоксид натрію, у розчиннику, такому як, але цим не обмежуючись, толуол, при реакції, проведений в умовах нагрівання при температурі приблизно від 50°C до 110°C протягом часу приблизно від 12 до 20 годин, дозволяє одержати сполуки формули 3, що є типовими сполуками винаходу.

Звичайна реакція амінів з арилгалогенідами й арилтрифлатами добре відома звичайним фахівцям в галузі органічного синтезу. Відомо, що реакція амінів з арилгалогенідами й арилтрифлатами протікає в присутності т-бутоксиду натрію ($NaOt-Bu$) або карбонату цезію (Cs_2CO_3) у присутності металевого каталізатора, такого як, але цим не обмежуючись, металева мідь або Cu , діацетат паладію ($Pd(OAc)_2$) або трис(добензиліденацетон)дипаладій (Pd_2dba_3), а також необов'язково з лігандом, таким як, але цим не обмежуючись, BINAP або три-трет-бутилфосфін ($(t-Bu)_3P$) при температурі навколишнього середовища або при нагріванні, з одержанням нових сполук, в яких азот амінного фрагменту замінений на галогенід або трифлат арилгалогенідів і арилтрифлатів. Реакція може бути проведена в розчиннику, такому як діоксан, толуол або піридин. Опис прикладів методик можуть бути знайдені в наступних публікаціях: J. Hartwig, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Ace. Chem. Res.*, 13:805-818(1998); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem.*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett.*, 4:581-584 (2002); і B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem.*, 576:125-146 (1999).

Діамінні сполуки загальної формули I, наведені на схемі 1, можуть бути отримані за допомогою загальних підходів і методів, описаних у літературі. Як конкретні приклади, Schenke, et al. (патентний документ US Patent 5071999) описує 5,6-диметил-октагідропіроло[3,4-b]пірол, де R^1 і R^{2f} є метилом і R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} і R^{2e} є воднем. Крім того, у патентному документі Schenke, et al. (US Patent 5071999) описаний 3-фтор-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол, де R^1 = метил, R^2 = фтор і R^{2a} , R^{2c} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} є воднем. У цій же публікації (Schenke, et al., US Patent 5071999) описаний етил 3-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-карбоксилат, сполука, що може бути оброблено алюмогідридом літію в THF для відновлення етилкарбаматної групи в метильну групу й одержання 3,5-диметилоктагідропіроло[3,4-b]піролу, де R^1 і R^{2c} є метилом і R^{2a} , R^{2b} , R^{2d} , R^{2e} і R^{2f} є воднем. У цій же публікації (Schenke, et al., US Patent 5071999) описаний етил 3-метил-2,7-діазабіцикло[3.3.0]октан-7-карбоксилат, сполука, що може бути оброблена алюмогідридом літію в THF для відновлення етилкарбаматних груп у метильні групи й одержання 2,5-диметилоктагідропіроло[3,4-b]піролу, де R^1 і R^{2d} є метилом і R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} і R^{2f} є воднем. У патентній публікації Basha, et al. (US Patent Publication 2005/0101602A1) описаний бензиловий складний ефір 6а-метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-карбонової кислоти, що після обробки метилйодидом і наступної обробки HBr в оцтовій кислоті для видалення складного бензилового ефіру дає 5,6а-диметилоктагідропіроло[3,4-b]пірол, де R^1 і R^{2e} є метилом і R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} і R^{2f} є воднем. У випадку, коли сполуки формули (I) присутні у вигляді рацемічної суміші і бажано, щоб були виділені енантімерно чисті продукти, для розділення одного або обох енантімерів може бути застосована колонкова хроматографія рацемічної суміші на хіральной колонці.

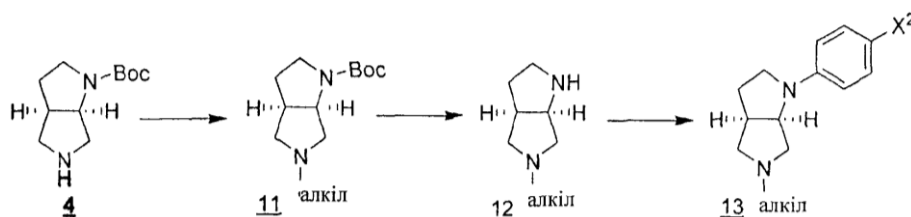
Схема 2



Як варіант, азот у сполуку формули 4, може бути захищений за допомогою бензилоксикарбонільної захисної групи, застосовуючи N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід або бензилоксикарбонільхлорид і основу, таку як діізопропілетиламін, у розчинниках, таких як дихлорметан, з одержанням сполуки формули 5. Сполука формули 5 може бути піддана каталізованому кислотою видаленню бутоксикарбонільної групи при обробці кислотою, такою як трифтороцтова кислота, у розчиннику, такому як дихлорметан, з одержанням сполуки формули 6. Сполука формули 6 при обробці сполукою формули 7 при умовах, показаних на схемі 1, буде давати сполуки формули 8. Видалення бензилоксикарбонільної захисної групи з використанням нагрітої трифтороцтової кислоти або інших кислот, таких як HBr, в оцтовій кислоті або шляхом гідрогенолізу з використанням газоподібного водню і паладієвого каталізатора, є добре відомими способами для фахівців у цій галузі і буде давати сполуки формули 9. Сполуки формули 9 при обробці основою, такою як гідрид натрію, у розчиннику, такому як, але цим не обмежуючись, THF з наступним додаванням алкілгалогеніду дає сполуки формули 10, що є типовими сполуками винаходу. Можливі альтернативні методи безпосереднього алкілювання сполук формули 9 шляхом обробки алкілгалогенідів і трифлатів сполуками формули 9 у розчинниках, таких як, але цим не обмежуючись, дихлорметан, толуол, етилацетат, при температурах в інтервалі від -78 до 150°C, необов'язково в присутності основи, такої як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або триетиламін, з одержанням сполуки формули 10. Інші методи перетворення сполук формули 9 на сполуки формули 10 включають обробку ціанборггідридом натрію в розчиннику, такому як THF, карбонільними сполуками, такими як параформальдегід, ацетон або ацетальдегід. Ще один метод перетворення сполук формули 9 на сполуки формули 10 включає взаємодію сполук формули 9 з карбонільною сполукою в дихлорметані в присутності триацетоксиборггідриду натрію, що добре відомий фахівцям у цій галузі і який описаний у публікації Abdel-Magid, et al. in the Journal of Organic Chemistry (1996) 61, p. 3849-3862.

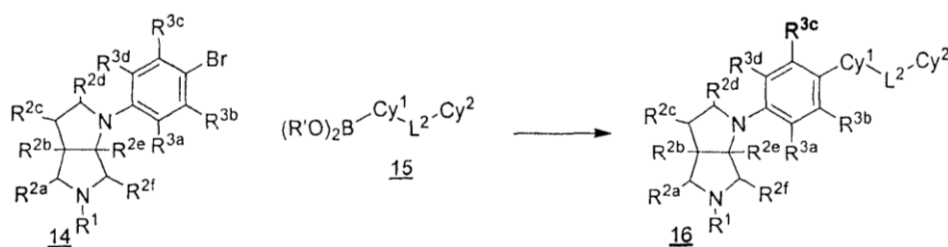
Сполука формули 4 (CAS #370880-09-4, також відома як піроло[3,4-b]пірол-1(2H)-карбонова кислота, гексагідро-, 1,1-диметилетиловий складний ефір, (3a,6a) або (3a,6a)-трет-бутил гексагідропіроло[2,3-c]пірол-1(2H)-карбоксилату, може бути отримана за допомогою методів, описаних у патентних документах Basha, et al. U.S. Pat. Appl. Publ. (2005) 2005101602 A1 і Schrimpf, et al. PCT Int. Appl. (2001), WO 2001081347 A2. Сполука формули 4 у рацемічній формі постачається фірмою J & W PharmLab LLC, 1300 W Steel Rd, Unit#1, Morrisville, PA, 19067, USA і фірмою Anichem LLC, 1 Deer Park Dr., Suite P, Monmouth Junction, NJ, 08852. Альтернативне одержання сполук формули 4 може бути здійснене гідрогенолітичним видаленням (за допомогою паладію і газоподібного водню) бензильного фрагменту з трет-бутилу 1-бензилгексагідро-піроло[2,3-c]пірол-5(1H)-карбоксилату з одержанням сполуки у вигляді рацемічної суміші, як описано в патентному документі Schenke, T., et al, U.S. Patent 5071999, (1991); виділення енантімерно чистих продуктів з рацемічних сумішей за допомогою колонкової хроматографії на хіральній колонці добре відоме звичайним фахівцям в галузі органічного синтезу і дозволяє одержувати енантімерно чистий (3a,6a)-трет-бутил гексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-карбоксилат з його рацемічної форми.

Схема 3



Сполуки формули 4 можуть також бути оброблені безпосередньо основою, такою як гідрид натрію або карбонат натрію, у розчиннику, такому як THF, з наступною обробкою алкілгалогенідом з одержанням сполук формули 11. Як варіант, сполуки формули 4 при обробці параформальдегідом, алкілальдегідом або алкілкетонем з наступною обробкою ціанборгідридом натрію дають сполуки формули 11. Сполуки формули 11 при обробці сумішшю трифтороцтової кислоти і дихлорметану дають сполуки формули 12. Сполуки формули 12 при обробці сполуками формули 2 при умовах, наведених на схемі 1, дають сполуки формули 13, що є типовими сполуками винаходу. Як варіант, метод безпосереднього алкілювання сполук формули 4 шляхом обробки алкілгалогенідів або трифлатів сполуками формули 4 у розчинниках, таких як, але цим не обмежуючись, дихлорметан, толуол, етилацетат, необов'язково в присутності основи, такої як карбонат натрію, бікарбонат натрію, карбонат цезію або триетиламін дає сполуки формули 11.

Схема 4



Сполуки формули 14, що можуть бути отримані на основі методів, наведених на схемі 1, де X² є R⁶ і R⁶ є бромідом, можуть бути оброблені відповідно до методів, відомих будь-якому фахівцю в даній галузі, дають сполуки формули 16, що є типовими сполуками винаходу. Сполука формули 14 при обробці сполуками формули 15, де Cy² є арилом або гетероарилом, визначеними при описі формули (I), у присутності ацетату паладію, 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу і фосфату калію в суміші розчинників, таких як, але цим не обмежуючись, толуол, ізопропанол і вода, при нагріванні до температури приблизно від 60°C до 75°C, дають сполуки формули 16.

Реакція арил- і гетероарилгалогенідів і трифлатів, таких як представлені сполуками формули 14, з арил- і гетероарилбороновими кислотами, складними ефірами боронових кислот і пінаколборанами в присутності основи, такої як карбонат натрію, K₃PO₄ або KF, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або толуол, у присутності джерела паладію, такого як діацетат паладію, PdCl₂(PPh₃)₂ або Pd(PPh₃)₄ і ліганду, такого як трифенілфосфін, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, три-т-бутилфосфін або трис(2-фурил)фосфін, добре відомий фахівцям у даній галузі як реакція Сузукі. Огляд загальної методики наведений, наприклад, у монографії J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts-Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, 1995. Опис одержання боронових кислот, таких як сполуки формули 15, може бути знайдений, наприклад, у публікаціях B. T. O'Neill, et al., *Organic Letters*, 2:4201 (2000); M. D. Sindkhedkar, et al., *Tetrahedron*, 57:2991 (2001); W. C Black, et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 42:1274 (1999); Letsinger; Dandegaonker, J. Amer. Chem. Soc., 81:498-501 (1959); Carroll, F. Ivy, et al. *J. Med. Chem.*, 2229-2237 (2001).

Воронові кислоти і складні ефіри формули 15 включають як боронові кислоти, де R¹ є H, складні ефіри боронових кислот, де R¹ є алкілом, таким як метил або ізопропіл так і пінаколборанові складні ефіри, де дві R'O групи, взяті разом з атомом бору, утворюють фрагмент 4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксабороланіла. Мається багато арил-, гетероарил- і гетероциклічних боронових кислот і складних ефірів боронових кислот, що можуть бути поставлені виробниками або які можуть бути отримані на основі синтезів, описаних у науковій

літературі з органічної хімії. Приклади боронових кислот і складних ефірів боронових кислот наведені в наступній таблиці.

Таблиця

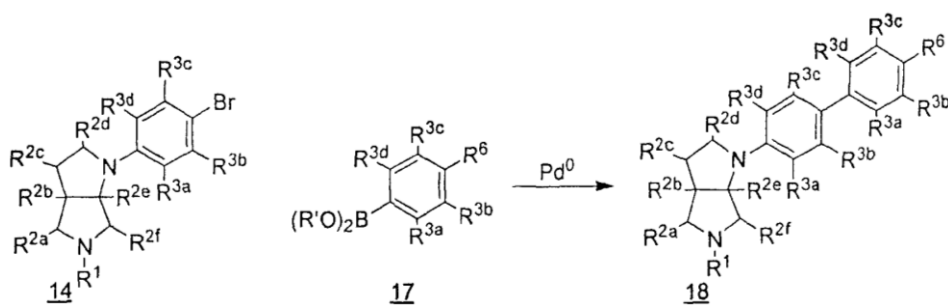
Приклади боронових кислот і складних ефірів боронових кислот

| Боронові кислоти і складні ефіри боронових кислот | Постачальник, номер за Chemical Abstracts (CAS #) або посилання на літературу |
|---|---|
| 2-піримідинон-5-боронова кислота | CAS #373384-19-1 |
| 2-метоксипіримідин-5-боронова кислота | фірма Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA |
| 1Н-піримідин-2,4-діон-5-боронова кислота | фірма Specs, Fleminglaan, the Netherlands CAS #70523-22-7; Schinazi, Raymond F.; Prusoff, William H., Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines, Journal of Organic Chemistry (1985), 50(6), 841-7. |
| піридин-3-боронова кислота | CAS #1692-25-7, фірма Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA |
| 2,4-диметоксипіримідин-5-боронова кислота | CAS #89641-18-9, фірма Frontier Scientific, Inc., Logan, UT, USA |
| 2-метокси-5-піридинборонова кислота | фірма Digital Specialty Chemicals, Dublin, NH; CAS #163105-89-3; New shelf-stable halo- and alkoxy-substituted pyridylboronic acids and their Suzuki cross-coupling reactions to yield heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Department of Chemistry, Synthesis (2003), (7), 1035-1038; Functionalized Pyridylboronic Acids and Their Suzuki Cross-Coupling Reactions To Yield Novel Heteroarylpyridines, Parry, Paul R.; Wang, Changsheng; Batsanov, Andrei S.; Bryce, Martin R.; Tarbit, Brian, Journal of Organic Chemistry (2002), 67(21), 7541-7543. |
| піримідин-5-боронова кислота | CAS #109299-78-7, S. Gronowitz, et al., "On the synthesis of various thienyl- and selenienylpyrimidines", Chem. Scr. 26(2):305-309(1986). |
| пінаколовий складний ефір піримідин-5-боронової кислоти | Umemoto, et al., Angew. Chem. Int. Ed. 40(14):2620-2622(2001). |
| гідрат 2-метилпіридин-5-боронової кислоти | фірма SYNCHEM OHG Heinrich-Plett-Strassse 40; Kassel, D-34132; Germany; CAS #659742-21-9 |
| 2Н-піран, 3,6-дигідро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл) | CAS #287944-16-5; Murata, Miki; Oyama, Takashi; Watanabe, Shinji; Masuda, Yuzuru, Synthesis of alkenylboronates via palladium-catalyzed borylation of alkenyl triflates (or iodides) with pinacolborane. Synthesis(2000), (6), 778-780. |
| 3,6-дигідро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,1-диметилетіловий складний ефір 1(2Н)-піридинкарбонової кислоти | CAS # 286961-14-6; A versatile synthesis of 4-aryltetrahydro-pyridines via palladium mediated Suzuki cross-coupling with cyclic vinyl boronates, Eastwood, Paul R., Discovery Chemistry, Aventis Pharma, Essex, UK., Tetrahedron Letters (2000), 41(19), 3705-3708. |
| (5-ціано-3-піридиніл)-боронова кислота | CAS #497147-93-0; Chemstep Institut du PIN - University Bordeaux 1 351 cours de la liberation Talence Cedex, 33450 France |

| | |
|--|---|
| Тіантрен-1-боронова кислота | фірма Aldrich Chemical Company, Inc. |
| Бензоксазол-5-боронова кислота | Cat# 110831, фірма Asymchem Laboratories, Inc. |
| Бензотіазол-5-боронова кислота | Cat# 1464, фірма Digital Specialty Chemicals, Inc. |
| 4-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідро-2h-1,4-бензоксазин | Cat# CC13539CB, фірма Acros Organics USA |
| 10-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)-10H-фенотіазін | Kraemer, C. S.; et. al. Synthesis 2002, 9, 1163-1170. |
| (1,4-дигідро-4,4-диметил-2-оксо-2H-3,1-бензоксазин-6-іл)боронова кислота | Zhang, P.; et. al. J.Med.Chem. 2002, 45, 4379 - 4382. |

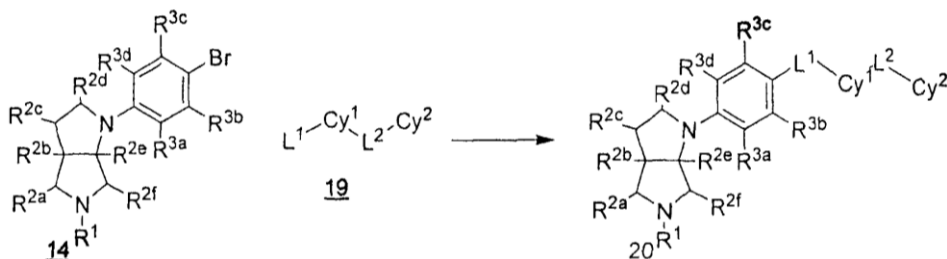
Складні ефіри пінаколборонатів можуть бути отримані за допомогою методик, описаних у публікаціях Takagi et al. Tetrahedron Letters, 43:5649-5651 (2002), N. Miyaura et al., Chem. Rev. 95:2457(1995) або публікаціях, на які посилаються в статті й у публікації Ishiyama, et al. Tetrahedron, 9813-9816 (2001).

Схема 5



Аналогічно, на основі реакції Сузукі сполуки формули 14 можуть бути оброблені фенолбороновими кислотами формули 17 у присутності діацетату паладію, 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу і фосфату калію (K_3PO_4) або карбонату натрію в суміші розчинників, таких як, але цим не обмежуючись, толуол, ізопропанол і вода, при нагріванні до температури приблизно від 30°C до 150°C з одержанням сполук формули 18.

Схема 6



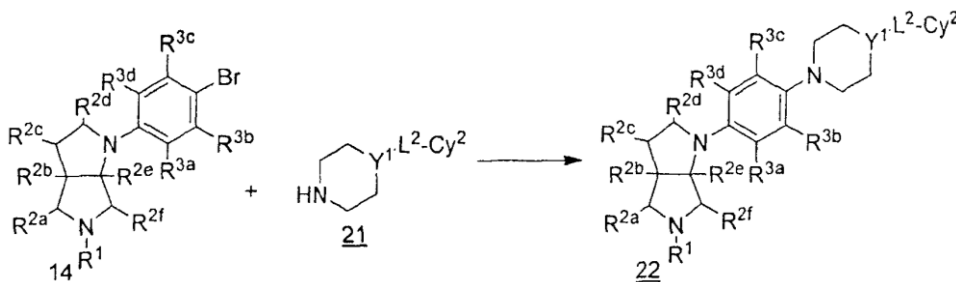
Як варіант, сполуки формули 14 можуть також бути використані для одержання сполук формули 20, що є типовими сполуками формули (I). Сполуки формули 14 при обробці сполуки формули 19, де L^1 є гетероатомом, таким як кисень, сірка або азот, у присутності порошку міді і карбонату калію в хіноліні при нагріванні до температури приблизно від 120°C до 150°C дають сполуки формули 20, що є типовими сполуками винаходу. Альтернативні методики, що описують реакцію галогенідів, таких як сполуки формули 14, зі сполуками формули 19, де L^1 є азотом, у вигляді, наприклад NH_2 або NH (алкіл), у присутності т-бутоксиду натрію або карбонату цезію в присутності металевого каталізатора, такого як, але цим не обмежуючись, металева мідь або Cu , діацетат паладію і також необов'язково з лігандом, таким як, але цим не

обмежуючись, BINAP, три-третбутилфосфін, у розчинниках, таких як діоксан, толуол і піридин, добре відомі фахівцям у цій галузі, із прикладами, описаними в публікаціях J. Hartwig, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., *Ace. Chem. Res*, 13:805-818 (1998); J. P. Wolfe et al., *J. Org. Chem*, 65:1158-1174 (2000); F. Y. Kwong et al., *Org. Lett*, 4:581-584, (2002); і B. H. Yang et al., *J. Organomet. Chem*, 576:125-146 (1999).

Альтернативні методики, що описують реакцію галогенідів, таких як сполуки формули 14, зі сполуками формули 19, де L^1 є киснем у вигляді, наприклад, гідроксилу, у присутності основи, такої як, але цим не обмежуючись, гідрид натрію, у розчиннику, такому як толуол або N,N-диметилформамід, у присутності металовмісного каталізатора, такого як Cu або діацетат паладію, добре відомі фахівцям у цій галузі, із прикладами, описаними у публікаціях Hartwig et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:2046-2067 (1998); K. E. Torraca et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:10770-10771 (2001); S. Kuwabe et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 123:12202-12206 (2001); K. E. Torraca et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 122:12907-12908 (2000); R. Olivera et al., *Tet. Lett.*, 41:4353-4356 (2000); J.-F. Marcoux et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 119:10539-10540 (1997); A. Aranyos et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:4369-4378 (1999); T. Satoh et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71:2239-2246 (1998); J. F. Hartwig, *Tet. Lett.*, 38:2239-2246 (1997); M. Palucki et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 119:3395-3396 (1997); N. Haga et al., *J. Org. Chem.*, 61:735-745 (1996); R. Bates et al., *J. Org. Chem.*, 47:4374-4376 (1982); T. Yamamoto et al., *Can. J. Chem.*, 61:86-91 (1983).

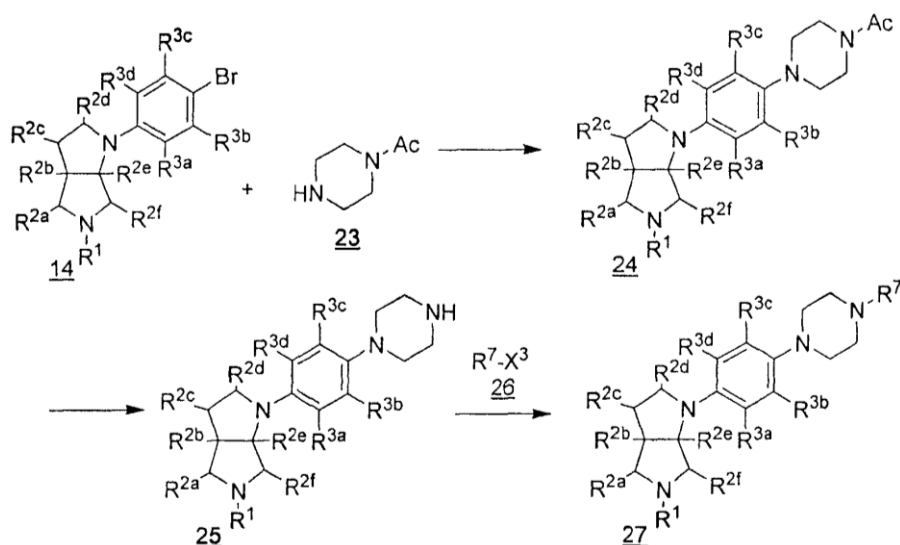
Альтернативні методики, що описують реакцію галогенідів, таких як сполуки формули 14, зі сполуками формули (I), де L^1 є сіркою, такою як тіол, у присутності основи в присутності або без металевого каталізатора, такого як Cu або діацетат паладію, у розчиннику, такому як диметилформамід або толуол, описані в публікаціях G. Y. Li et al., *J. Org. Chem.*, 66:8677-8681 (2001); Y. Wang et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:891-894 (2001); G. Liu et al., *J. Med. Chem.*, 44:1202-1210 (2001); G. Y. Li et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40:1513-1516 (2001); U. Schopfer et al., *Tetrahedron*, 57:3069-3074 (2001); і C. Palomo et al., *Tet. Lett.*, 41:1283-1286 (2000).

Схема 7



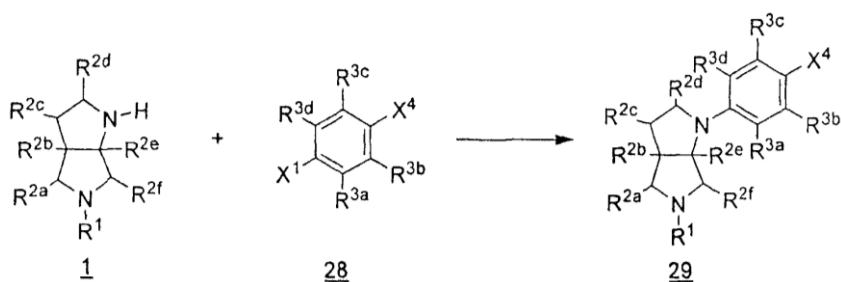
Сполуки формули 14 можуть також бути використані для одержання сполук формули 22, що є типовими сполуками формули (I), де L^1 є зв'язком і Cy^1 є гетероциклом, що містить азот. Сполуки формули 14 при обробці сполуками формули 21, де Y^1 є зв'язком або вибирають із групи, яка складається з CH і N, у присутності порошку міді і карбонату калію в хіноліні при нагріванні до температури приблизно від 120 до 150°C дають сполуки формули 22, що є типовими сполуками винаходу.

Схема 8



Аналогічно, сполуки формули 14 при обробці 1-ацетил-піперазином, сполукою формули 23 у присутності трис(ди-бензиліденацетон)дипаладію, (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу і трет-бутоксиду натрію в толуолі, піддані мікрохвильовому нагріванню за умов мікрохвильового нагрівання дають сполуки формули 24. Сполуки формули 24 при обробці у відомих умовах для видалення ацетильної групи від атома азоту, таких як, але цим не обмежуючись, нагрівання сполуки в суміші 2н HCl і метанолу, дають сполуки формули 25. Умови, застосовувані для перетворення сполук формули 25 на сполуки формули 27 можуть змінюватися залежно від реакційної здатності сполук формули 26. Обробка сполук формули 25 сполуками формули 26 (R⁷-X³), де R⁷ є арилом, циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероарилом або гетероциклом і X³ є галогеном або іншим відповідним електрофілом, відома будь-якому фахівцю в цій галузі, дає сполуки формули 27 і може бути здійснена при різних умовах залежно від реагенту, R⁷-X³. Коли R⁷ є циклоалкілом, циклоалкенілом, гетероциклом або конкретними гетероарильними кільцями і X³ є галогеном або трифлатом - (F₃CSO₂O-), перетворення може бути здійснене шляхом нагрівання суміші в розчиннику, такому як ацетонітрил, у присутності основи, такої як, але цим не обмежуючись, триетиламін. Коли R⁷ є арилом або гетероарилом, то тоді перетворення може бути здійснене шляхом нагрівання суміші в присутності трис(добензиліденацетон)дипаладію, рацемічного-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу і трет-бутоксиду натрію в розчиннику, такому як толуол при 30-150°C.

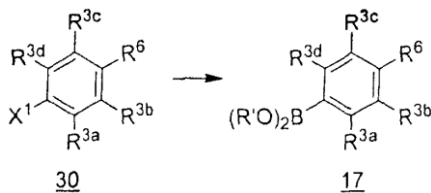
Схема 9



Крім того, сполуки формули 29 одержують шляхом обробки сполук формули 1 сполуками формули 28, де X¹ є галогеном (Cl, Br, I) або трифлатом (CF₃SO₂O) з використанням умов, представлених у схемі 1. Сполуки формули 28 можуть бути придбані у постачальників або легко синтезовані за допомогою методів, описаних у науковій літературі або у випадку, коли X¹ є трифлатом, можуть бути отримані з фенолів шляхом обробки трифторметансульфоновим ангідридом у присутності основи. Приклади легко одержуваних придатних сполук формули 28 включають, але цим не обмежуючись, 1,4-дибром-2,5-дифторбензол, 2,5-дибром(трифторметокси)бензол, фенол-4-бром-2-фтор-фенол і 5-бром-2-йодобензонітрил.

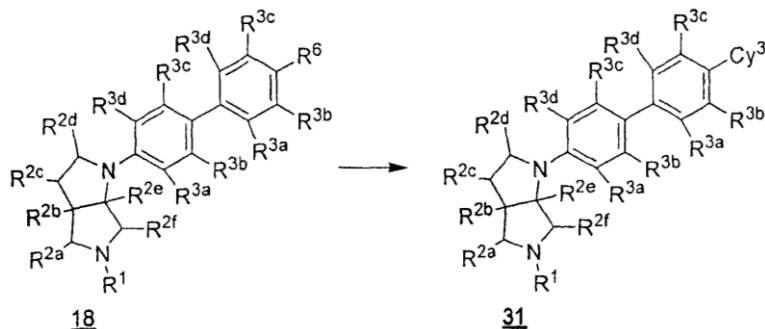
Крім того, сполуки формули 29, що містять X^4 групу, тобто бромід, можуть бути додатково оброблені відповідно до методів, наведених на схемах 4, 5, 6, 7 або 8 для одержання сполук формули 16, 18, 20, 22 або 27, відповідно, які є типовими сполуками винаходу.

Схема 10



Велика різноманітність сполук формули 17 може бути придбана у постачальників. Крім того, сполуки формули 17 можуть бути також синтезовані за допомогою методів, описаних у науковій літературі або можуть бути отримані зі сполук формули 30 методами, описаними в схемі 10. Сполуки формули 17 включають як боронові кислоти, де R^1 є H, так і складні ефіри боронових кислот, де R' є алкілом, таким як метил або ізопропіл і також включають складні ефіри пінаколборану, де дві $R'O$ групи, взяті разом з атомом бору, утворюють фрагмент 4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксабороланілу.

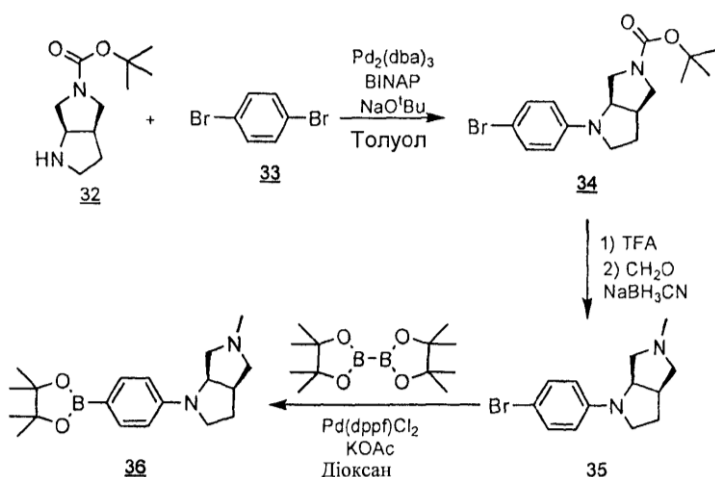
Схема 11



Сполуки формули 18, де R^6 є галогеном, можуть бути оброблені арилбороновими кислотами або арилбороновими складними ефірами відповідно до методики, наведеної на схемі 4, з одержанням сполук формули 31, де Cy^3 є арильним кільцем. Як варіант, сполуки формули 18, де R^6 є галогеном, можуть також бути оброблені гетероарилбороновими кислотами або гетероарилбороновими складними ефірами відповідно до методики, наведеної на схемі 4, з одержанням сполук формули 31, де Cy^3 є гетероарилом.

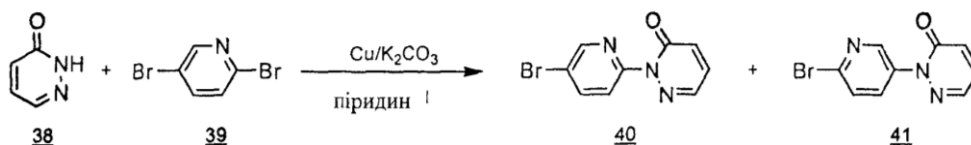
Сполуки формули 31, де Cy^3 є гетероциклічним або гетероарильним кільцем, приєднаним до фрагменту вихідної молекули через атом азоту, що міститься в кільці, можуть бути отримані шляхом обробки гетероароматичної сполуки або гетероциклічної сполуки сполуками формули 18, де R^6 є галогеном або трифлатом. Умови, необхідні для здійснення цього перетворення, включають, але цим не обмежуючись, нагрівання в присутності основи, такої як, але цим не обмежуючись, т-бутоксид натрію або карбонат цезію, у присутності металевого каталізатора, такого як, але цим не обмежуючись, металева мідь або Cu, діацетат паладію, необов'язково з лігандом, таким як, але цим не обмежуючись, BINAP, три-третбутилфосфін, у розчинниках, таких як діоксан, толуол і піридин. Описи цих методик можна знайти в наступних публікаціях: J. Hartwig et al., Angew. Chem. Int. Ed. 37:2046-2067 (1998); J. P. Wolfe et al., Ace. Chem. Res., 13:805-818 (1998); M. Sugahara et al., Chem. Pharm. Bull., 45:719-721 (1997); J. P. Wolfe et al., J. Org. Chem., 65:1158-1174, (2000); F. Y. Kwong et al., Org. Lett., 4:581-584, (2002); A. Klapars et al., J. Amer. Chem. Soc., 123:7727-7729 (2001); B. H. Yang et al., J. Organomet. Chem., 576:125-146 (1999); A. Kiyomori et al., Tet. Lett., 40:2657-2640 (1999); Hartwig, J. Org. Chem., 64(15):5575-5580 (1999); Pu, et al. Tetrahedron Letters (2006) vol. 47 p. 149; WO 0024719, p. 127, Example 62. Приклади придатних гетероциклічних і гетероароматичних реагентів включають, але цим не обмежуючись, піперидин-2-он, 1Н-піридин-2-он і 2Н-піридазин-3-он.

Схема 12



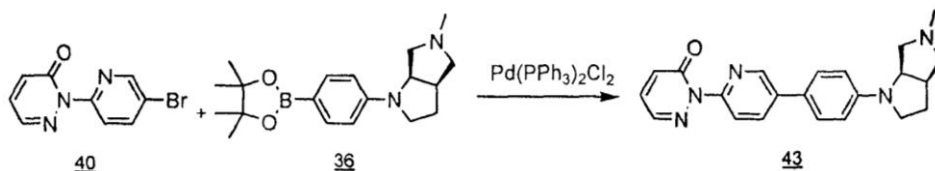
Аналогічно, сполука формули 32, захищена трет-бутилоксикарбонільною захисною групою (Вос), при обробці 1,4-дибромбензолом і трис(добензиліденацетон)дипаладієм ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), рацемічним-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (BINAP), трет-бутоксидом натрію в толуолі, описаної на схемі 1, дає сполуку формули 34. Видалення Вос захисної групи з використанням TFA у дихлорметані з наступним відновлювальним амінуванням з використанням формальдегіду і ціанборгідриду натрію дає сполуку формули 35. Обробка сполуки формули 35 4,4,4,4,5,5,5,5-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксабороланом), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ і ацетатом калію в діоксані дає сполуку формули 36.

Схема 13



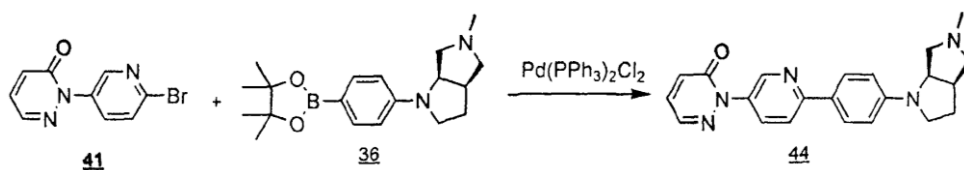
Сполуки даного винаходу, що містять гетероарильне кільце, таке як, але цим не обмежуючись, піридинільне кільце в Cu^1 положенні, можуть бути отримані за допомогою наступних методик, наведених на схемі 13 і потім за допомогою методик, наведених або на схемі 13 або на схемі 14. Сполука формули 38 при обробці сполукою формули 39 у присутності міді і карбонату калію в піридині при нагріванні дає суміш зі сполуки формули 40 і сполуки формули 41. Суміш сполук можна розділити за допомогою хроматографічних методів, відомих будь-якому фахівцю в цій галузі.

Схема 14



Сполука формули 40 і сполука формули 36 при нагріванні і мікрохвильовому опроміненні в присутності дихлордифеніл-фосфінопаладію, 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу і Na_2CO_3 у розчинниках, таких як суміш етанолу і діоксану, дає сполуку формули 43.

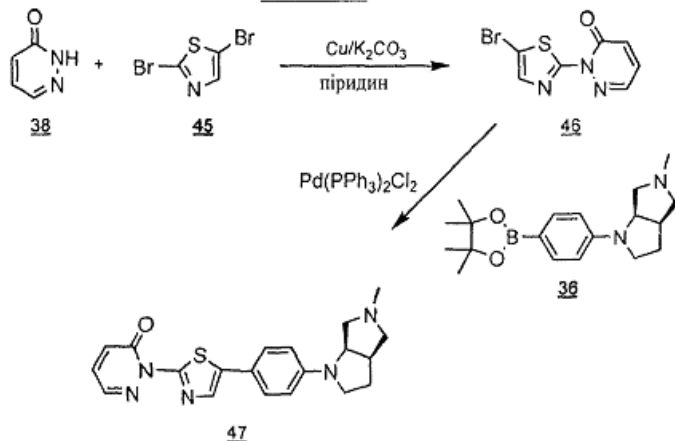
Схема 15



Аналогічно, сполука формули 41 і сполука формули 36 при обробці відповідно до методики, представленої на схемі 14, дає сполуку формули 44.

5

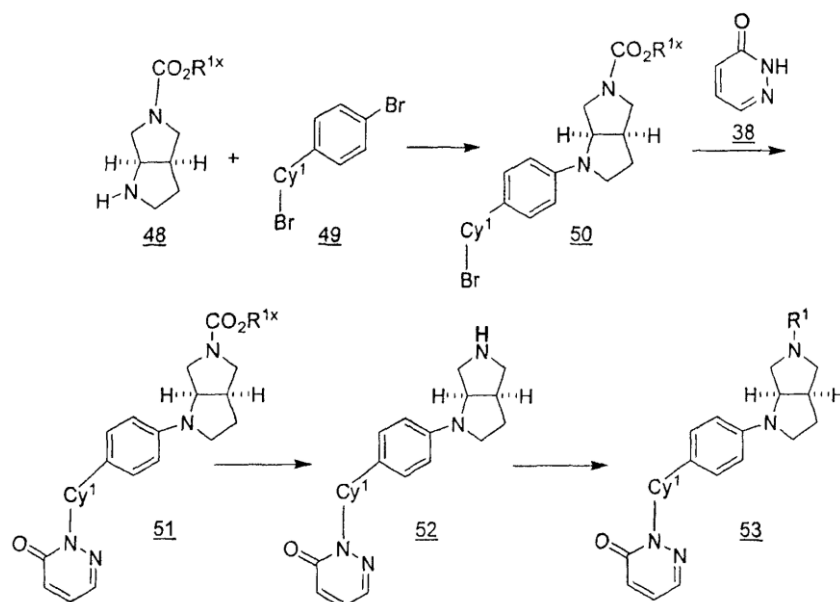
Схема 16



Відповідно можуть бути отримані приклади інших гетероарильних кілець у Cy^1 положенні сполуки формули (I). Наприклад, сполука формули 38 при обробці сполукою формули 45 відповідно до методики, наведеної на схемі 13, дає сполуку формули 46. Сполука формули 46 при обробці сполукою формули 36 відповідно до методики, наведеної на схемі 14, дає сполуку формули 47.

10

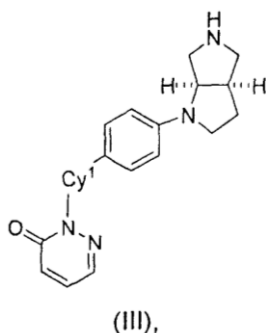
Схема 17



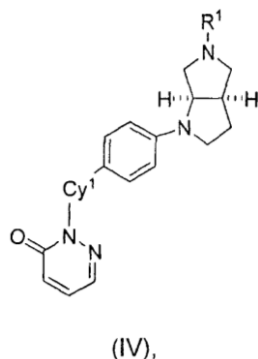
15

Аналогічно, сполуки формули 48, де R^{1x} є алкілом, при нагріванні зі сполуками формули 49, де Cy^1 є арилом і переважно є фенілом, у присутності ацетату паладію, Xantphos і карбонату цезію дає сполуки формули 50. Як варіант, інші основи у вигляді карбонатів можуть бути також використані, наприклад, карбонат калію. Типові умови включають, але цим не обмежуючись,

нагрівання суміші 2 мольних еквівалентів сполук формули 49 з 1 мольним еквівалентом сполук формули 50 разом з 2 мольними еквівалентами карбонату цезію і каталітичних кількостей ацетату паладію і Xantphos у толуолі при температурі приблизно від 80°C до 110°C і переважно - близько 95°C. Сполуки формули 50 при нагріванні в присутності сполук формули 38 з йодидом міді або порошком міді, з основою в полярному висококиплячому розчиннику, наприклад, DMF, DMA, піридині або 4-метилпіридині. Переважні умовами є нагрівання сполук формули 50 у присутності сполук формули 38 разом з 8-оксихіноліном, йодидом міді і карбонатом калію в розчиннику, такому як DMF, з одержанням сполук формули 51. Сполуки формули 51, де R^{1x} є алкілом, таким як метил або етил і переважно етил, при обробці 33% HBr в оцтовій кислоті при нагріванні при температурі приблизно від 65 до 75°C дають сполуки формули 52, що виділяються у вигляді солі. Як варіант, сполука формули 51 можуть бути оброблені основою в етиленгліколі з одержанням сполук формули 52. Відповідно, сполуки формули 52 можуть бути використані для одержання сполук формули 53, що є типовими сполуками даного винаходу. Тому, передбачається, що в обсяг винаходу входить спосіб одержання сполук формули (III)



де Cy¹ є арилом, переважно - фенілом, що застосовують для одержання деяких сполук формули (I). Крім того, у способі також розкривається обробка сполуки формули (III) в умовах алкілювання для одержання сполук формули (IV)

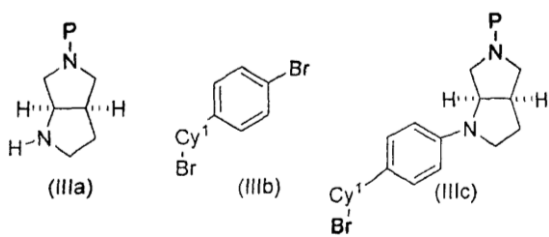


де R¹ є алкільною групою. Умови алкілювання включають обробку суміші сполуки формули (III) і формальдегіду, ацетальдегіду або циклоалкілкетонів відновником, таким як триацетоксиборгідрид натрію, ціанборгідрид натрію або боргідрид натрію. У переважному варіанті здійснення, умови алкілювання включають обробку суміші сполуки формули (III) і формальдегіду триацетоксиборгідридом натрію.

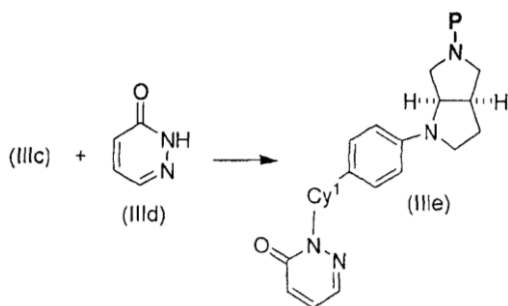
Обробка сполук формули 52 в умовах алкілювання, відомих будь-якому фахівцю в цій галузі, дає сполуки формули 53. Наприклад, обробка сполук формули 52 основою, такою як діізопропіламід літію або біс(триметилсиліл)амід літію, у розчиннику, такому як THF або діоксан, при температурі приблизно від -78°C до 0°C з наступною обробкою сполукою формули R¹-X, де R¹ визначена у формулі (I) і X є хлором, бромом, йодом, метилсульфонілом або трифлатом, дає сполуки формули 53. Альтернативні умови для алкілювання в присутності основи включають обробку сполук формули 52 гідридом натрію в DMF при температурі приблизно від -10°C до 0°C з наступною обробкою R¹-X і дають сполуки формули 53. Крім того, обробка суміші сполук формули 52 і R¹-X гідроксидом натрію в суміші води і відповідного органічного розчинника, що містить каталізатор міжфазного перенесення, відомого будь-якому фахівцю в цій галузі, дає сполуки формули 53. Як варіант, обробка сполук формули 52 в умовах відновного амінування, відомих фахівцям у цій галузі, дає сполуки формули 53. Відповідно, обробка сполук формули 52

альдегідами, такими як, але цим не обмежуючись, формальдегід, ацетальдегід або циклоалкілкетонами в присутності відновника, такого як, але цим не обмежуючись, триацетоксиборгідрид натрію, ціанборгідрид натрію або боргідрид натрію, дає сполуки формули 53.

- 5 Спосіб одержання сполук формули (III) стосується нагрівання суміші сполук формули (IIIa) (де R^H є захисною групою азоту, такою як, але цим не обмежуючись, алкоксикарбонільні сполуки), зі сполуками формули (IIIb) (де Cy^1 є арилом) і з основою у вигляді карбонату, джерелом паладію і Xantphos у розчиннику. Придатними основами у вигляді карбонатів є, наприклад, карбонат калію або карбонат цезію. Придатним джерелом паладію може бути, наприклад, ацетат паладію або хлорид паладію. Переважно, щоб реакцію здійснювали з карбонатом цезію, ацетатом паладію і Xantphos у толуолі і нагрівали, переважно, до температури приблизно від 80°C до 110°C для завершення реакції з одержанням сполуки формули (IIIc). Отримана суміш може бути охолоджена до температури приблизно від 15°C до 40°C і розведена галогенованим вуглеводнем з наступним фільтруванням суміші і потім концентруванням суміші з одержанням і виділенням сполуки загальної формули (IIIc). Сполуки (IIIa), (IIIb) і (IIIc) мають наступні структури:



- 20 де Cy^1 є арилом і переважно є фенілом і R^H є захисною групою азоту. Нагрівання сполук формули (IIIc) зі сполукою формули (IIIId), основою у вигляді карбонату і джерелом міді у висококиплячому полярному розчиннику дає сполуки формули (IIIe). Переважно, щоб основою у вигляді карбонату був карбонат калію. Джерелом міді може бути порошок міді або йодид міді(I). Переважно, щоб реакцію здійснювали шляхом нагрівання сполуки формули (IIIc) і сполуки формули (IIIId) з йодидом міді(I), 8-гідроксихіноліном і карбонатом калію в N,N-диметилформаміді до температури приблизно від 120°C до 150°C в інертній атмосфері. Сполуки можуть бути виділені шляхом охолодження суміші до температури приблизно від 15°C до 40°C, розподілу суміші між органічним розчинником і розчином хлориду натрію і потім концентрування органічного розчину з одержанням сполук формули (IIIe), як показано нижче



- 35 Видалення захисної групи азоту сполуки формули (IIIe) дає сполуки формули (III), де переважно, щоб Cy^1 був п-фенілом. Переважно, щоб захисною групою азоту R^H сполуки (IIIe) був етоксикарбоніл, метоксикарбоніл або трет-бутилоксикарбоніл. Переважною захисною групою азоту є етоксикарбоніл. Звичайно використовувані захисні групи азоту, а також методи їх видалення розкриті в монографії T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Переважні методи видалення захисних груп азоту включають обробку бромистим воднем в оцтовій кислоті або, як варіант, обробку основою в присутності етиленгліколю.

Винахід також пропонує фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або (II) або її придатні солі і поліморфи, у комбінації з фармацевтично прийнятним носієм. Композиції містять сполуки винаходу, складені разом з одним або більше нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями. Фармацевтичні

композиції можуть бути складені для перорального введення у твердій або рідкій формі, для парентерального введення або для ректального введення.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний носій", означає нетоксичний, інертний твердий, напівтвердий або рідкий наповнювач, розріджувач, інкапсулюючий матеріал або допоміжний засіб для приготування препаративної форми будь-якого типу. Деякими прикладами матеріалів, що можуть служити як фармацевтично прийнятні носії, є цукри, такі як лактоза, глюкоза і сахароза; крохмалі, такі як кукурудзяний крохмаль і картопляний крохмаль; целюлоза і її похідні, такі як натрій-карбоксиметил целюлоза, етилцелюлоза й ацетатцелюлоза; порошок трагакантової камеді; солод; желатин; тальк; масло какао і воски для супозиторіїв; олії, такі як арахісова олія, бавовняна олія, сафлорова олія, сезамова олія, оливкова олія, кукурудзяна олія і соєва олія; гліколи; такі як пропіленгліколь; складні ефіри, такі як етилолеат і етиллаурат; агар; буферувальні засоби, такі як гідроксид магнію і гідроксид алюмінію; альгінова кислота; апірогенна вода; ізотонічний розчин; розчин Рінгера; етиловий спирт і розчини фосфатного буферу, а також інші нетоксичні сумісні лубриканти, такі як лаурилсульфат натрію і стеарат магнію, а також барвні речовини, засоби, що полегшують вивільнення активної речовини, засоби для нанесення покриттів, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак і запах лікарського засобу й ароматизатори, консерванти й антиоксиданти можуть також бути присутнім у композиції на розсуд фахівця в галузі технології приготування лікарських засобів.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть бути введені людям і іншим ссавцям перорально, ректально, парентерально, інтрацистернально, інтравагінально, внутрішньочеревинно, місцево (у вигляді порошків, мазей або крапель), букально або у вигляді перорального або назального розчину, що розпилюється. Використовуваний тут термін "парентерально" означає спосіб введення, що включає внутрішньовенну, внутрішньом'язову, внутрішньочеревинну, інтрастернальну, підшкірну, внутрішньосуглобну ін'єкцію і інфузію.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії і стерильні порошки для відновлення в стерильні ін'єктовані розчини або дисперсії. Приклади придатних водних і неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або середовищ включають воду, етанол, поліоли (пропіленгліколь, поліетиленгліколь, гліцерин і інші подібні речовини і їх придатні суміші), рослинні олії (такі як оливкова олія) і ін'єктовані органічні складні ефіри, такі як етилолеат або його придатні суміші. Придатна текучість композиції може бути забезпечена, наприклад, за рахунок використання покриття, такого як лецитин, за рахунок забезпечення необхідного розміру частинок у випадку дисперсій і за рахунок використання поверхнево-активних речовин.

Ці композиції можуть також містити допоміжні речовини, такі як консерванти, змочувальні реагенти, емульгатори і диспергатори. Пригнічення діяльності мікроорганізмів може бути забезпечене різними антибактеріальними і протигрибковими засобами, наприклад, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбіновою кислотою й іншими подібними речовинами. Може бути також бажаним вводити ізотонічні засоби, наприклад, цукри, хлорид натрію й інші подібні речовини. Пролонгована абсорбція ін'єктованої фармацевтичної форми може бути здійснена за рахунок використання засобів, що уповільнюють абсорбцію, наприклад, моностеарату алюмінію і желатину.

У деяких випадках, для того щоб пролонгувати дію лікарського засобу, часто бажано уповільнити абсорбцію лікарського засобу з місця підшкірної або внутрішньом'язової ін'єкції. Це може бути досягнуте в результаті використання рідкої суспензії кристалічного або аморфного матеріалу, що погано розчиняється у воді. Швидкість абсорбції лікарського засобу в цьому випадку залежить від швидкості його розчинення, що, у свою чергу, може залежати від розміру кристалів і кристалічної форми. Як варіант, уповільнена абсорбція парентерально введеної лікарської форми досягається за рахунок розчинення або суспендування лікарського засобу в масляному середовищі.

Суспензії крім активних сполук можуть містити суспендувальні речовини, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбітану, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар, трагакантову камедь і їх суміші.

Якщо це необхідно і для більш ефективного розділення, сполуки винаходу можуть бути включені в системи з повільним вивільненням лікарського засобу або направленою доставкою, такі як полімерні матриці, ліпосоми і мікросфери. Вони можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через затримуючий бактерії фільтр або шляхом введення речовин, які стерилізують, у форму стерильних твердих композицій, що можуть бути розчинені в стерильній

воді або деяких інших стерильних ін'єктованих середовищах безпосередньо перед застосуванням.

Ін'єктовані депо форми одержують шляхом формування мікроінкапсульнованих матриць лікарського засобу в біорозкладених полімерах, таких як полілактид-полігліколід. Залежно від співвідношення лікарського засобу до полімеру і природи конкретного використовуваного полімеру, швидкість вивільнення лікарського засобу може регулюватися. Приклади інших біорозкладених полімерів включають складні поліортоєфіри і поліангідриди. Ін'єктовані депо форми також одержують шляхом включення лікарського засобу в ліпосоми або мікроемульсії, що сумісні з тканинами організму.

Ін'єктовані препарати можуть бути стерилізовані, наприклад, шляхом фільтрації через затримуючий бактерії фільтр або шляхом введення речовин, які стерилізують, у форму стерильних твердих композицій, що можуть бути розчинені в стерильній воді або деяких інших стерильних ін'єктованих середовищах безпосередньо перед застосуванням.

Ін'єктовані препарати, наприклад, стерильні ін'єктовані водні або масляні суспензії, можуть бути приготовлені відповідно до відомого рівня техніки з використанням придатних диспергувальних або змочувальних засобів і суспендувальних засобів. Стерильним ін'єктованим препаратом може також бути стерильний ін'єктований розчин, суспензія або емульсія в нетоксичному, парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, такому як розчин у 1,3-бутандіолі. До прийнятних середовищ і розчинників, що можуть бути використані, відносяться вода, розчин Рінгера, U.S.P. і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, традиційно застосовують як розчинник або суспендувальне середовище стерильні нелеткі масла. Для цієї мети може бути використане будь-яке нелетке масло без смаку, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, при одержанні ін'єкцій використовують жирні кислоти, такі як олеїнова кислота.

Тверді дозовані форми для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки і гранули. У таких твердих дозованих формах одну або більше сполук винаходу змішують щонайменше з одним інертним фармацевтично прийнятним носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, і/або а) наповнювачами або розширювачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт і саліцилова кислота; б) зв'язувальними, такими як карбоксиметилцелюлоза, альгірати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза і камедь; в) зволожувачами, такими як гліцерин; г) дезінтергувальними речовинами, такими як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль з касави, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; е) засобами, що уповільнюють розчинення, такими як парафін; ф) прискорювачами абсорбції, такими як четвертинні амонієві сполуки; г) змочувальними реагентами, такими як цетиловий спирт і моностеарат гліцерину; ж) абсорбентами, такими як каолін і бентонітова глина; і) лубрикантами, такими як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію і їх суміші. У випадку капсул, таблеток і пігулок, дозована форма може також включати буферувальні речовини.

Тверді композиції аналогічного типу можуть бути також використані як наповнювачі у м'якій і твердій заповнюваній желатиновій капсулах з використанням лактози або молочного цукру, а також високомолекулярних поліетиленгліколів.

Тверді дозовані форми таблеток, драже, капсул, пігулок і гранул можуть бути приготовлені з покриттями й оболонками, такими як ентросоліюбильні покриття й інші покриття, добре відомими у фармацевтиці. Вони можуть необов'язково містити опалесцентний компонент і можуть також входити в композицію, у якій вони вивільняють тільки або переважно тільки, активний інгредієнт (інгредієнти) у визначеній частині кишечника відстроченим чином. Приклади матеріалів, що можуть бути застосовані для відстроченого вивільнення активного засобу, можуть включати полімерні речовини і воски.

Переважно, щоб композиції для ректального або вагінального введення являли собою супозиторії, що можуть бути отримані шляхом змішування сполук цього винаходу з придатними неподразнювальними носіями, такими як масло какао, поліетиленгліколь або воском для супозиторіїв, що є твердими при температурі навколишнього середовища, але рідкими при температурі тіла і тому розплавляються в прямій кишці або вагінальній порожнині і вивільняють активну сполуку.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи й еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі дозовані форми можуть містити традиційно використовувані в цій галузі інертні розріджувачі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, соліюбілізувальні речовини і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії

(зокрема, бавовняна, арахісова, кукурудзяна, зародкова, оливкова, касторова і сезамова олії), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот і сорбітану і їх суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні композиції можуть також включати допоміжні речовини, такі як змочувальні речовини, емульгатори і суспендувальні речовини, підсолоджувачі, речовини, що коригують смак і запах лікарського засобу й ароматизатори.

Дозовані форми для місцевого або трансдермального введення сполуки цього винаходу включають мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, порошки, розчини, розпилювальні розчини, форми для інгаляції або пластири. Необхідну сполуку винаходу змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами або буферами, якщо в них є необхідність. Передбачається, що очні краплі, очні мазі, порошки і розчини також входять в обсяг цього винаходу.

Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити на додаток до активної сполуки цього винаходу тваринні і рослинні жири, олії, воски, парафіни, крохмаль, трагакантову камедь, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку або їх суміші.

Порошки і сполуки, що розпилюються, можуть містити на додаток до сполуки цього винаходу лактозу, тальк, кремнієву кислоту, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошок поліаміду або суміші цих сполук. Сполуки, що розпилюються, можуть додатково містити традиційні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні.

Сполуки винаходу можуть також бути введені у формі ліпосом. Як відомо, ліпосоми зазвичай одержують з фосфоліпідів або інших ліпідних речовин. Ліпосоми формуються моно- або багат шаровими гідратованими рідкими кристалами, що дисперговані у водному середовищі. Може бути використаний будь-який нетоксичний фізіологічно прийнятний і, що перетворюється в ході обміну речовин, ліпід, здатний утворювати ліпосоми. Дані композиції в ліпосомній формі можуть містити на додаток до сполук винаходу стабілізатори, консерванти й інші подібні засоби. Переважними ліпідами є природні і синтетичні фосфоліпіди і фосфатидилхоліни (лецитини), використовувані роздільно або разом.

Методи формування ліпосом відомі в техніці. Дивіться, наприклад, публікацію Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), pH 33 et seq.

Дозовані форми для місцевого введення сполуки цього винаходу включають порошки, сполуки для розпилення, мазі і форми для інгаляції. Активну сполуку змішують у стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами, що можуть знадобитися. Передбачається, що офтальмологічні сполуки, очні мазі, порошки і розчини входять в обсяг цього винаходу. Також в обсяг винаходу входять водні рідкі композиції, що містять сполуки винаходу.

Сполуки винаходу можуть бути використані у формі фармацевтично прийнятних солей, складних ефірів або амідів, отриманих з неорганічних або органічних кислот. Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні солі, складні ефіри й амідів" означає карбоксилатні солі, солі приєднання амінокислот, цвітеріони, складні ефіри й амідів сполук формули (I), що визнаються на основі ретельної медичної оцінки придатними для використання при контакті з тканинами людей і нижчих тварин при відсутності надмірної токсичності, роздратування, алергійної реакції й інших подібних явищ, і які відповідають розумній величині відношення "позитивний вплив/ризик" і ефективні для передбачуваного застосування.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується тих солей, що визнаються на основі ретельної медичної оцінки придатними для використання при контакті з тканинами людей і нижчих тварин при відсутності надмірної токсичності, роздратування, алергійної реакції й інших подібних явищ, і які відповідають розумній величині відношення "позитивний вплив/ризик". Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в техніці. Солі можуть бути приготовлені *in situ* під час остаточного виділення й очищення сполук винаходу або окремо в результаті взаємодії функціональної групи вільної основи з відповідною органічною або неорганічною кислотою.

Типові солі приєднання кислоти включають, але цим не обмежуючись, аскорбінову кислоту, (D)-винну кислоту, (L)-винну кислоту, фосфорну кислоту, саліцилову кислоту, сірчану кислоту, трифтороцтову кислоту і хлористоводневу кислоту.

Крім того, основні азотовмісні групи можуть бути перетворені на четвертинні за допомогою таких реагентів, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, броміди і йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамілсульфати; галогеніди з довгим ланцюгом, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди; арилалкілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилброміди й інші. У результаті одержують водорозчинні або маслорозчинні або дисперговані продукти.

Солі приєднання основи можуть бути приготовлені *in situ* під час остаточного виділення й очищення сполук винаходу в результаті взаємодії фрагменту, що містить карбонову кислоту, із придатною основою, такою як гідроксид, карбонат або бікарбонат фармацевтично прийнятного катіону металу або з аміаком або органічним первинним, вторинним або третинним аміном.

Фармацевтично прийнятні солі включають, але цим не обмежуючись, солі на основі катіонів лужних металів або лужноземельних металів, такі як солі літію, натрію, калію, кальцію, магнію й алюмінію, і інших подібних катіонів, і нетоксичних катіонів четвертинного амонію й амінів, включаючи амоній, тетраметиламоній, тетраетиламоній, метиламін, диметиламін, триметиламін, триетиламін, діетиламін, етиламін і інші такі сполуки. Інші типові органічні аміни, що придатні для одержання солей приєднання основи, включають етилендіамін, етаноламін, діетаноламін, піперидин і піперазин.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний складний ефір", стосується складних ефірів сполук винаходу, що гідролізуються *in vivo* і включають ті ефіри, що легко розпадаються в організмі людини з виділенням вихідної сполуки або її солі. Приклади фармацевтично прийнятних нетоксичних складних ефірів винаходу включають складні C₁-C₆ алкілові ефіри і складні C₅-C₇ циклоалкілові ефіри, при цьому складні C₁-C₄ алкілові ефіри є переважними. Складні ефіри сполук формули (I) можуть бути отримані традиційними методами. Наприклад, такі складні ефіри можуть бути приєднані до гідроксильних груп шляхом реакції сполуки, що містить гідроксильну групу, з кислотою й алкілкарбоною кислотою, такою як оцтова кислота або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота. У випадку сполук, що містять групи карбонової кислоти, фармацевтично прийнятні складні ефіри одержують зі сполук, що містять групи карбонової кислоти, шляхом реакції сполуки з основою, такою як триетиламін і алкілгалогенідом, алкілтрифлатом, наприклад, з метилйодидом, бензилйодидом, циклопентилйодидом. Вони також можуть бути отримані шляхом реакції сполуки з кислотою, такою як хлористоводнева кислота й алкілкарбоною кислотою, такою як оцтова кислота або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятний амід" стосується нетоксичних амідів винаходу, отриманих з аміаку, первинних C₁-C₆ алкіламінів і вторинних C₁-C₆ діалкіламінів. У випадку вторинних амінів, амін може також бути у формі 5- або 6-членного гетероциклу, що містить один атом азоту. Амід, отриманий з аміаку, C₁-C₃ первинні алкіламіди і вторинні C₁-C₂ діалкіламіди є переважними. Амід сполук формули (I) можуть бути отримані традиційними методами. Фармацевтично прийнятні амід одержують зі сполук, що містять первинні або вторинні амініні групи, шляхом реакції сполуки, що містить аміногрупу, з алкілангідридом, арилангідридом, ацилгалогенідом або арилгалогенідом. У випадку сполук, що містять групи карбонової кислоти, фармацевтично прийнятні амід одержують зі сполук, що містять групи карбонової кислоти, шляхом реакції сполуки з основою, такою як триетиламін, дегідратуючою речовиною, такою як дициклогексилкарбодіїмід або карбонілдіїмідазол і алкіламіном, діалкіламіном, наприклад, з метиламіном, діетиламіном, піперидином. Вони також можуть бути отримані шляхом реакції сполуки з кислотою, такою як сірчана кислота й алкілкарбоною кислотою, такою як оцтова кислота або з кислотою й арилкарбоною кислотою, такою як бензойна кислота, у дегідратуючих умовах, таких як молекулярні сита, що додаються. Композиція може містити сполуку винаходу у формі фармацевтично прийнятних проліків.

Використовуваний тут термін "фармацевтично прийнятні проліки" стосується тих проліків сполук винаходу, що визнаються на основі ретельної медичної оцінки придатними для використання при контакті з тканинами людей і нижчих тварин при відсутності надмірної токсичності, роздратування, алергійної реакції й інших подібних явищ, і які відповідають розумній величині відношення "позитивний вплив/ризик" і ефективні для передбачуваного застосування. Проліки винаходу можуть бути легко перетворені *in vivo* у вихідну сполуку формули (I), наприклад, у результаті гідролізу в крові. Всебічне обговорення пропонується в публікації T. Higuchi і V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series і монографії Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association і Pergamon Press (1987), зміст яких наводиться тут шляхом посилання на них.

Винахід охоплює фармацевтично активні сполуки або хімічно синтезовані або утворені в результаті *in vivo* біотрансформації в сполуки формули (I) або формули (II).

Солі і поліморфи

Тут також ідентифіковані й описані конкретні солі і поліморфи сполук винаходу. Більш конкретно, винахід стосується солей 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону у вигляді аскорбату, (D)-тартрату, (L)-тартрату, фосфату,

саліцилату, сульфату, гідрохлориду і трифторацетату. Тут також описані конкретні поліморфи L-тартрату і гідрохлоридної солі.

Більш конкретно, винахід стосується кристалічного моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону. Сіль

5 характеризується щонайменше двома поліморфами, позначеними як моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А і моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В.

10 Моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А (тут позначається також як "форма А") існує у вигляді кристалічної твердої речовини, що характеризується порошковою рентгенограмою, наведеною на Фігурі 1. Були визначені наступні кристалографічні параметри елементарної ямки моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А: а дорівнює 7,6 Å, b дорівнює 7,4 Å, c дорівнює 22,7 Å або більш
15 точно, а дорівнює 7,588(3) Å, b дорівнює 7,428(3) Å, c дорівнює 22,700(7) Å, з одержанням об'єму елементарної ямки рівного 1276 Å³ або більш точно 1276,3(7) Å³, де а, b і c кожна є характерною довжиною ребер кристалічної решітки і кут елементарної ямки β дорівнює 94,1° або більш точно 94,093(5)°. Сіль кристалізується в моноклінну P2₁ просторову групу.

20 Кристалічний твердий моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А може бути ідентифікований за характеристичними піками на його порошковій рентгенограмі. Будь-яким фахівець в галузі аналітичної хімії зміг би легко ідентифікувати твердий моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А як
25 мінімум за одним характеристичним піком в його порошковій рентгенограмі. Положення характеристичних піків у значеннях кута два тета на порошковій рентгенограмі моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А складають 3,90±0,2; 16,72±0,2; 16,99±0,2; 17,17±0,2; 18,12±0,2; 19,72±0,2; 19,98±0,2; 20,25±0,2; 23,96±0,2; 27,65±0,2; і 28,93±0,2.

30 Моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В (тут позначається також як "форма В") існує у вигляді кристалічної твердої речовини, що характеризується порошковою рентгенограмою, наведеною на Фігурі 2. Були визначені наступні кристалографічні параметри елементарної ямки моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В: а дорівнює 7,6 Å, b дорівнює 8,7 Å, c дорівнює 40,3 Å або
35 більш точно а дорівнює 7,551(5) Å, b дорівнює 8,660(6) Å, c дорівнює 40,26(3) Å, з одержанням об'єму елементарної ямки рівного 2633(3) Å³, де а, b і c кожна є характерною довжиною ребер кристалічних ґрат. Сіль кристалізується в орторомбічну P2₁2₁2 просторову групу.

40 Кристалічний твердий моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В може бути ідентифікований за характеристичними піками на його порошковій рентгенограмі. Будь-який фахівець в галузі аналітичної хімії зміг би легко ідентифікувати твердий моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В як
45 мінімум за одним характеристичним піком в його порошковій рентгенограмі. Положення характеристичних піків у значеннях кута два тета на порошковій рентгенограмі моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В складають 4,39±0,2; 10,45±0,2; 11,92±0,2; 12,52±0,2; 13,45±0,2; 16,71±0,2; 16,92±0,2; 17,62±0,2; 17,90±0,2; 19,10±0,2; 20,46±0,2 і 20,63±0,2.

Винахід також стосується кристалічного тринапівгідрату гідрохлориду 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

50 Тринапівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону існує у вигляді кристалічної твердої речовини, що характеризується порошковою рентгенограмою, наведеною на Фігурі 3. Були визначені наступні кристалографічні параметри елементарної ямки тринапівгідрату гідрохлориду 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону: а дорівнює
55 7,3 Å, b дорівнює 7,4 Å і c дорівнює 22,2 Å або більш точно а дорівнює 7,287(2) Å, b дорівнює 7,405(2) Å і c дорівнює 22,234(5) Å з одержанням об'єму елементарної ямки рівного 1155 Å³ або більш точно 1155,4(4) Å³, де а, b і c кожна є характерною довжиною ребер кристалічних ґрат і кути елементарної ямки α, β і γ кожен відповідно рівні 86,3°; 81,0°; і 77,3° або більш точно 86,258(4)°; 80,957(4)°; і 77,330(4)°. Сіль кристалізується в триклінну P1 просторову групу.

Кристалічний твердий тринапівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-
b]пірол-1 (2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону може бути ідентифікований за
характеристичними піками на його порошковій рентгенограмі. Будь-який фахівець в галузі
аналітичної хімії зміг би легко ідентифікувати твердий тринапівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-
5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону як мінімум за
одним характеристичним піком в його порошковій рентгенограмі. Положення характеристичних
пиків у значеннях кута два тета на порошковій рентгенограмі тринапівгідрату гідрохлориду 2-{4'-
[(3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону
складають 4,03±0,2; 13,92±0,2; 15,55±0,2; 15,61±0,2; 15,93±0,2; 16,15±0,2; 24,37±0,2; 24,66±0,2;
25,12±0,2; 25,68±0,2 і 27,90±0,2.

Винахід також стосується кристалічного ангідрату L-тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-
метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону. Ангідрат L-
тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-
3(2Н)-ону існує у вигляді кристалічної твердої речовини, що характеризується порошковою
рентгенограмою, наведеною на Фігурі 4. Кристалічний твердий ангідрат тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-
метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону може бути
ідентифікований за характеристичними піками на його порошковій рентгенограмі. Будь-який
фахівець в галузі аналітичної хімії зміг би легко ідентифікувати твердий ангідрат тартрату 2-{4'-
[(3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону як
мінімум за одним характеристичним піком в його порошковій рентгенограмі. Положення
характеристичних пиків у значеннях кута два тета на порошковій рентгенограмі ангідрату
тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-
3(2Н)-ону складають 4,34±0,2; 8,69±0,2; 13,04±0,2; 15,82±0,2; 17,11±0,2; 18,35±0,2; 18,93±0,2;
20,74±0,2; 22,40±0,2; 23,04±0,2; і 26,45±0,2.

Винахід також стосується кристалічного ангідрату гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-
метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону. Ангідрат
гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}
піридазин-3(2Н)-ону існує у вигляді кристалічної твердої речовини, що характеризується
порошковою рентгенограмою, наведеною на Фігурі 5. Кристалічний твердий ангідрат
гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}
піридазин-3(2Н)-ону може бути ідентифікований за характеристичними піками на його
порошковій рентгенограмі. Будь-який фахівець в галузі аналітичної хімії зміг би легко
ідентифікувати твердий ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]-
пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону як мінімум за одним характеристичним
піком в його порошковій рентгенограмі. Положення характеристичних пиків у значеннях кута два
тета на порошковій рентгенограмі ангідрату гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-
метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}шридазин-3(2Н)-ону складають
6,27±0,2; 12,59±0,2; 15,15±0,2; 16,71±0,2; 18,49±0,2; 18,95±0,2; 20,31±0,2; 20,97±0,2; 22,44±0,2;
23,82±0,2; 24,03±0,2; 24,67±0,2; 31,90±0,2; і 32,75±0,2.

Моногідрат L-тартрату форми А і моногідрат L-тартрату форми В звичайно
характеризується більш високою відносною стійкістю до окислювання, ніж сполука 2-{4'-[(3а,6а)-
5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-он. Відповідно,
моногідрат L-тартрату форми А і моногідрат L-тартрату форми В можуть бути переважними при
виготовленні лікарського препарату і більш зручні при введенні.

Використовуваний тут термін "по суті чиста", коли його застосовують у відношенні солі 2-{4'-
[(3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону,
стосується солі, чистота якої приблизно складає більше 90%. Кристалічна форма 2-{4'-[(3а,6а)-
5-метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-піридазин-3(2Н)-ону не містить
більше ніж приблизно 10% будь-якої іншої сполуки і, зокрема, не містить більше ніж приблизно
10% будь-якої іншої форми 2-{4'-[(3а,6а)-5-метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-
біфеніл-4-іл}-піридазин-3(2Н)-ону, такої як аморфна, сольватовані форми, несольватовані
форми, десольватовані форми і енантіомер.

Більш переважно, щоб термін "по суті чиста" сіль відносився до солі, чистота якої складає
приблизно більше ніж 95%, де кристалічна форма 2-{4'-[(3а,6а)-5-метил-гексагідропіроло[3,4-
b]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-піридазин-3(2Н)-ону не містить приблизно більше ніж 5%
будь-якої сполуки і, зокрема, не містить приблизно більше ніж 5% будь-якої іншої форми 2-{4'-
[(3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1 (2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону,
такої як аморфна, сольватовані форми, несольватовані форми, десольватовані форми і
енантіомер.

Ще більш переважно, щоб термін "по суті чиста" сіль відносився до солі, чистота якої складає приблизно більше ніж 97%, де кристалічна форма 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону не містить приблизно більше ніж 3% будь-якої сполуки і, зокрема, не містить приблизно більше ніж 3%
 5 будь-якої іншої форми 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону, такої як аморфна, сольватовані форми, несольватовані форми, десольватовані форми і енантіомер.

Композиції, що містять солі і поліморфи 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону, також входять в обсяг винаходу. Придатні
 10 фармацевтичні композиції містять по суті чисту сіль або поліморф 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону, складені разом з одним або більше нетоксичними фармацевтично прийнятними носіями, описаними раніше для композицій. Такі композиції, що містять солі і поліморфи 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону, вводять і
 15 можуть бути використані в способах винаходу, раніше описаних для сполук винаходу, за винятком заміни необхідної солі або поліморфу замість сполуки, яка зовсім очевидна для будь-якого фахівця в цій галузі.

Рентгеноструктурний аналіз на порошку зразків проводили в такий спосіб. Зразки для рентгеноструктурного аналізу готували шляхом нанесення тонкого шару зразка на тримач
 20 зразка й обережного розрівнювання зразка предметним склом. Наприклад, у випадку зразків в обмеженій кількості, зразок може бути подрібнений у тонкий порошок у ступці з товчачиком або за допомогою покривних скелець. Зразки досліджували в одній із трьох конфігурацій: круглий тримач для насипних зразків, кварцова пластинка з нульовим фоном або тримач для високотемпературних досліджень (аналогічно монтується до пластинки з нульовим тлом).

Дифрактограми реєстрували на дифрактометрі Inel G3000, обладнаному германієвим монохроматором з падаючим променем для одержання Cu-K_{α1} випромінювання. Генератор рентгенівського випромінювання експлуатували при напрузі 40 кВ і струмі 30 мА. Дифрактометр Inel G3000 обладнаний позиційно-чутливим детектором, що реєструє одночасно всі дифракційні дані. Детектор калібрували шляхом реєстрації загасаючого прямого променя протягом семи
 25 секунд з інтервалами в 1 градус в інтервалі 90 градусів два тета. Калібрування перевіряли за стандартним зразком положення лінії кремнію (NIST 640с). Зразки помішували на алюмінієвий тримач зразків і вирівнювали їх за допомогою покривного скла.

Як варіант, рентгенограма може бути отримана на дифрактометрі Rigaku Miniflex diffractometer (30 кВ і 15 мА; джерело рентгенівського випромінювання: Cu; інтервал: 2,00-40,00° два тета; швидкості сканування: 1-5 градус/хвилину); або дифрактометрі Scintag X1 або X2 (2 кВ рентгенівська трубка з нормальним фокусом із твердотільним германієвим детектором, охолоджуванням або рідким азотом або за допомогою ефекту Пельтьє; 45 кВ і 40 мА; джерело рентгенівського випромінювання: Cu; інтервал: 2,00-40,00° два тета; швидкості сканування: 1-5 градус/хвилину).

Положення характеристичного піка на порошковій рентгенограмі реєструють в одиницях кутових положень (два тета) із припустимою мінливістю $\pm 0,2^\circ$. Передбачається, що мінливість $\pm 0,1^\circ$ використовується при порівнянні двох порошкових рентгенограм. На практиці, якщо піку дифрактограми для одного зразка приписують інтервал кутових положень (два тета), що є вимірним положенням піка $\pm 0,2^\circ$ і піку дифрактограми для іншого зразка приписують інтервал кутових положень (два тета), що є вимірним положенням піка $\pm 0,2^\circ$ і якщо ці інтервали положення піка перекриваються, то тоді вважають, що ці два піки мають однакове кутове положення (два тета). Наприклад, якщо з метою порівняння визначають, що пік дифрактограми для одного зразка має положення піка $5,20^\circ$, то припустима мінливість дозволяє визначати положення піка в інтервалі $5,00^\circ$ - $5,40^\circ$. Якщо визначають, що порівнюваний пік на іншій
 45 дифрактограмі має положення піка $5,35^\circ$ і припустима мінливість дозволяє визначати положення піка в інтервалі $5,15^\circ$ - $5,55^\circ$, то тоді вважають, що при порівнянні ці два піки мають однакове кутове положення (два тета), тому що існує перекривання між двома інтервалами положень піка.

Рентгенограми монокристалів зразків одержували в такий спосіб. Зразки для рентгеноструктурного аналізу одержували шляхом прикріплення вибраних монокристалів до скляних шпильок за допомогою епоксидного клею. Рентгенівські дані реєстрували з використанням системи Bruker SMART system з координатним детектором APEX (50 кВ і 40 мА; джерело рентгенівського випромінювання: Mo). Дані реєстрували при 90°C .

Використання сполуки, міченої радіоактивним ізотопом

Сполуки і композиції винаходу також застосовуються як діагностичні засоби. Широко відома здатність PET (позитронно-емісійної томографії) і sPECT визначати ступінь зайнятості рецептора у людей і тварин ендogenousними лігандами (такими як гістамін для H_3 рецептора гістаміну) або лікарськими засобами (таким застосуванням у клініці лікарським засобом, що впливає на рівні гістаміну в мозку). Це дозволяє використовувати PET як біомаркер для оцінки ефективності фармакологічних впливів лікарських засобів. Предмет і використання позитронвипромінювальних лігандів для цих цілей у цілому були обговорені, наприклад, у публікаціях "PET ligands for assessing receptor occupancy in vivo" Burns, et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2001), 36, 267-276; "Ligand-receptor interactions as studied by PET: implications for drug development" by Jarmo Hietala, Annals of Medicine (Helsinki) (1999), 31(6), 438-443; "Positron emission tomography neuroreceptor imaging as a tool in drug discovery, research and development" Burns, et al. Current Opinion in Chemical Biology (1999), 3(4), 388-394. Сполуки винаходу, синтезовані з ^{11}C , ^{18}F або іншими позитронвипромінювальними ізотопами, є придатними лігандними засобами для PET; ряд позитронвипромінювальних реагентів уже був синтезований, вони є доступними і добре відомі фахівцям у цій галузі. Особливо придатними сполуками винаходу для цього застосування є ті, в яких $^{11}CH_3$ група може бути введена в результаті реакції з $^{11}CH_3I$. Крім того, особливо придатними сполуками для застосування є ті, у які ^{18}F група може бути введена в сполуку в результаті реакції з ^{18}F -фторидним аніоном. Введення $^{11}CH_3I$ може бути здійснене за допомогою методу, відомого фахівцям у цій галузі. Відповідно до одного методу, сполуки формули (1), де R^1 є воднем, можуть бути оброблені основою і $^{11}CH_3I$ з одержанням лігандів для застосування в PET дослідженнях. Для введення F у сполуки або композиції винаходу, сполуки формули (I), де R^1 є 1-гідроксietилом, можуть бути оброблені метансульфоновим ангідридом або трифторметансульфоновим ангідридом і основою в інертному розчиннику, такому як дихлорметан і отримана сполука (метансульфонат або трифлат) може бути оброблена ^{18}F -фторидом за допомогою методів, добре відомих фахівцям в галузі синтетичної органічної хімії або медичної хімії.

Довідковий приклад

У наступному довідковому прикладі описується синтез сполук, використовуваних для одержання сполук, описаних у прикладах. Такі методи призначені тільки для того, щоб навести приклади можливості одержання таких сполук і не призначені для того, щоб навести вичерпний список методів одержання необхідної сполуки.

Довідковий приклад А

Дибензоіл-D-тарtrat етил (3a,6a)-гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату

Приклад А1

Складний метиловий ефір ((R)-1-фенілетиламіно)оцтової кислоти

У реактор завантажували 10 г R-метилбензиламіну, 100 мл EtOAc і 9,19 г Et_3N . Додавали метилбромацетат (15,15 г), і суміш нагрівали до 50-60°C протягом 10 годин при перемішуванні. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, потім промивали 50 мл води і потім 50 мл 15% NaCl розчину, з одержанням 100 г етилацетатного розчину, що містив 15 грам складного метилового ефіру (1-фенілетиламіно)оцтової кислоти (96% вихід).

Приклад А2

(1-(R)-Фенілетиламіно)оцтова кислота

Концентрували розчин складного метилового ефіру (1-(R)-фенілетиламіно)оцтової кислоти (21,7 г розчину в EtOAc), і залишок помішували в 24 мл води і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 13 годин. По завершенні, суміш концентрували при зниженому тиску і додавали 30 мл ізопропанолу. Одержуваний осад фільтрували і промивали 10 мл ізопропанолу, потім сушили при зниженому тиску з одержанням 2,4 г названої сполуки.

Приклад А3

Етил 1-((R)-1-фенілетил)гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилат

Розчин (1-(R)-фенілетиламіно)оцтової кислоти (25,6 г) у 384 мл толуолу нагрівали до 90°C. До нього додавали протягом 20 хвилин 170 г (1,1 еквівалентів) 15,84 мас. % розчину складного етилового ефіру аліл-(2-оксоетил)-карбаминової кислоти (патентний документ U.S. Pat. № 5071999) у толуолі, і суміш перемішували при 90°C протягом 14 годин, потім при 95°C протягом 12 годин. Після охолодження, продукт екстрагували 2×115 г 20% розчином лимонної кислоти. Розчин лимонної кислоти розбавляли 205 мл ізопропілацетату, і суміш нейтралізували розчином 51,2 г K_2CO_3 у 120 г води й енергійно струшували. Шари розділяли, і водний шар екстрагували знову 102 мл ізопропілацетату. Органічні екстракти поєднували і відганяли при зниженому тиску з одержанням олії, що потім розбавляли 125 мл метанолу з одержанням 140 г (100% вихід) названої сполуки у вигляді 30% за масою розчину в метанолі.

Приклад А4

Етил гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5(1*H*)-карбоксилат

У реактор високого тиску додавали 5% гідроксиду паладію на активованому куті (13,9 г, 50 мас. % у воді). Додавали продукт, отриманий у прикладі А3 (у вигляді 506,8 г 25,9 мас. % розчину етил 1-((*R*)-1-фенілетил)гексагідропіроло[2,3-*c*]пірол-5(1*H*)-карбоксилату (131,3 г) у МеОН), потім промивали метанолом (37 г). Суміш нагрівали до 50°C в атмосфері водню [40 psi(фунтів на квадратний дюйм)] протягом 4 годин. Суміш фільтрували через допоміжний фільтруючий матеріал Hyflo® Filter Aid і промивали 200 мл МеОН з одержанням розчину, що містить 78,9 г названої сполуки.

Приклад А5

Дибензоіл-*D*-тарtrat етил (3а,6а)-гексагідропіроло[2,3-*c*]пірол-5(1*H*)-карбоксилату

Розчин 150 г етил гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5(1*H*)-карбоксилату (~11,2 мас.%, у МеОН) нагрівали до 60°C. Додавали до нього розчин моногідрату *D*-дибензоїлвинної кислоти (231,5 г), розчиненої в МеОН (591 мл + 95 мл промивання), і суміш перемішували при 60±5°C протягом 2 годин, протягом яких відбувалася кристалізація. Суспензію охолоджували до 18°C протягом 6 годин, і продукт відфільтровували і промивали МеОН (2×330 мл). Продукт сушили при 40-45°C з одержанням 198 г названої сполуки. Хіральний ВЕРХ аналіз Cbz-похідного продукту показав, що продукт був отриманий з 99% чистотою.

Приклади

Сполуки і способи винаходу будуть більш докладно розкриті за допомогою наступних прикладів, що призначені як ілюстрацію винаходу і не обмежують обсяг винаходу.

Якщо не зазначено інакше, реакції здійснювали в умовах навколишнього середовища (в інтервалі 17-27°C) в атмосфері азоту. Якщо не зазначено інакше, колонкова хроматографія означає флеш-хроматографію, проведену на силікагелі, метод, добре відомий звичайним фахівцям в галузі органічного синтезу.

Приклад 1

(3а,6а)-4'-(5-етилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил

Приклад 1А

Складний 5-бензиловий ефір 1-трет-бутиловий ефір (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1,5-дикарбонової кислоти

Складний трет-бутиловий ефір трет-бутиловий ефір (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-карбонової кислоти (3,0 г, 12,5 ммоль) і *N*-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (3,42 г, 13,7 ммоль) змішували в 15 мл дихлорметану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного продукту. Залишок очищали флеш-хроматографією (20% етилацетату в гексані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.ч. 7,29-7,43 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 4,15-4,33 (м, 1H), 3,39-3,74 (м, 5H), 3,20-3,37 (м, 1H), 2,84-2,96 (м, 1H), 1,92-2,03 (м, 1H), 1,66-1,82 (м, 1H), 1,46 (с, 9H). МС: (M+H)⁺=347.

Вихідний реагент складний трет-бутиловий ефір (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-карбонової кислоти (CAS # 370880-09-4) може бути отриманий, як описано в літературі, наприклад, методом Schenke, et al., "Preparation of 2,7-Diazabicyclo[3,3,0]octanes" U.S. Patent 5071999 (1991), що дозволяє одержати рацемат, що може бути розділений хроматографією на хіральній колонці або дробною кристалізацією діастереомерних солей або як описано в патентному документі Basha, et al. "Substituted diazabicycloalkane derivatives", US 2005101602 (2005).

Приклад 1В

Складний бензиловий ефір (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5-карбонової кислоти

Продукт, отриманий у прикладі 1А, складний 5-бензиловий ефір 1-трет-бутиловий ефір ((3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1,5-дикарбонової кислоти) (4,5 г, 12,5 ммоль), перемішували із сумішшю дихлорметану і трифтороцтової кислоти (15 мл/15 мл) протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і залишок підлужнювали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, потім екстрагували дихлорметаном (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (0,6% гідроксиду амонію і 6% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м.ч. 7,28-7,40 (м, 5H), 5,12 (с, 2H), 3,74-3,87 (м, 1H), 3,53-3,71 (м, 2H), 3,36-3,48 (м, 1H), 3,18-3,32 (м, 1H), 3,01-3,13 (м, 1H), 2,88-3,01 (м, 1H), 2,70-2,83 (м, 1H), 1,87-2,03 (м, 1H), 1,58-1,76 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=247.

Приклад 1С

Складний 4'-ціанобіфеніл-4-ільний ефір трифторметан-сульфонової кислоти

4-ціано-4'-гідроксибіфеніл, що постачається виробниками, розчиняли в дихлорметані. Додавали триетиламін (2,5 екв.), і суміш перемішували при кімнатній температурі. Повільно додавали трифторметансульфонової ангідрид (1,3 екв.), і одержуваний розчин перемішували протягом 2 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію й екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,76 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 7,66 (д, $J=8,82$ Гц, 4H), 7,40 (д, $J=8,82$ Гц, 2H). МС: $(\text{M}+\text{H})^+=328$.

Приклад 1D

Складний бензиловий ефір (3а,6а)-1-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)-гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5-карбонової кислоти

Продукт, отриманий у прикладі 1B, складний 4'-ціанобіфеніл-4-ільний ефір трифторметансульфонової кислоти (135 мг, 0,55 ммоль), продукт, отриманий у прикладі 1C (198 мг, 0,61 ммоль), ацетат паладію (2,7 мг, 0,012 ммоль), рацемічний-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (BINAP, 20 мг, 0,033 ммоль) і трет-бутоксид натрію (80 мг, 0,83 ммоль) змішували в 1,5 мл толуолу і нагрівали при 80°C в атмосфері N_2 протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували з одержанням неочищеного продукту, що очищали хроматографією (5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. МС: $(\text{M}+\text{H})^+=424$.

Приклад 1E

(3а,6а)-4'-(Гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)біфеніл-4-карбонітрил

Продукт, отриманий у прикладі 1D, складний бензиловий ефір ((3а,6а)-1-(4'-ціанобіфеніл-4-іл)гексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-5-карбонової кислоти) (750 мг, 1,77 ммоль) кип'ятили зі зворотним холодильником у 10 мл трифтороцтової кислоти протягом 2,5 годин. Розчин концентрували і розтирали з дихлорметаном. Залишок повторно розчиняли в дихлорметані і перемішували з порошком бікарбонату натрію. Розчин подавали на колонку із силікагелем і очищували хроматографією (0,6% гідроксиду амонію і 6% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки (330 мг, 64%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,64 (д, $J=2,71$ Гц, 4H), 7,51 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 6,66 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,07-4,17 (м, 1H), 3,50-3,65 (м, 1H), 3,24-3,36 (м, 1H), 2,86-3,10 (м, 5H), 2,15-2,29 (м, 1H), 1,74-1,93 (м, 1H). МС: $(\text{M}+\text{H})^+=290$.

Приклад 1F

(3а,6а)-4'-(5-Етилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил

Продукт, отриманий у прикладі 1E, (22 мг, 0,076 ммоль) розчиняли в 2,5 мл безводного THF в атмосфері азоту. Додавали гідрид натрію (95%, 4 мг, 0,167 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали йодетан (18 мкл, 0,225 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Одержуваний залишок очищували колонковою хроматографією (елюючи сумішшю 0,2% гідроксиду амонію і 2% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки (11 мг, 46%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,64 (д, $J=1,36$ Гц, 4H), 7,50 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,14-4,23 (м, 1H), 3,47-3,60 (м, 1H), 3,27-3,39 (м, 1H), 2,92-3,04 (м, 1H), 2,70-2,81 (м, 1H), 2,38-2,67 (м, 5H), 2,11-2,25 (м, 1H), 1,89-2,03 (м, 1H), 1,08 (т, $J=7,12$ Гц, 3H); МС $(\text{M}+\text{H})^+=318$.

Приклад 2

4'-[(3а,6а)-5-ізопропілгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил

До розчину продукту, отриманого в прикладі 1E (26 мг, 0,09 ммоль), у метанолі (2 мл) додавали ацетон (132 мкл, 1,8 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Додавали ціанборгідрид натрію (28 мг, 0,44 ммоль), і суміш перемішували протягом ночі. Суміш розбавляли 2 мл 1N NaOH і екстрагували дихлорметаном (з 5% метанолу) (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією (елюючи сумішшю 0,35% гідроксиду амонію і 3,5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,63 (д, $J=3,74$ Гц, 4H), 7,50 (д, $J=9,05$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,73$ Гц, 2H), 4,16-4,22 (м, 1H), 3,48-3,55 (м, 1H), 3,31-3,38 (м, 1H), 2,90-3,01 (м, 2H), 2,74 (т, $J=7,96$ Гц, 1) 2,46-2,52 (м, 2H), 2,31-2,39 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,06 (дд, $J=6,24$, 1,87 Гц, 6H); МС $(\text{M}+\text{H})^+=332$.

Наступні сполуки і приклади були отримані відповідно до описаних вище методик, за винятком того, що застосовували інші реагенти для одержання названих сполук.

Таблиця 1

| Приклади 3-6 | | | | |
|--------------|--|-------------------|---|--|
| Приклад | Вихідний реагент | Методи ка синтезу | Одержувана сполука | ЯМР і МС |
| Приклад 3 | Продукт, одержуваний у прикладі 1Е, і йодпропан | Приклад 1F | 4'-((3а,6а)-5-пропіл-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл)-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ м.ч. 7,64 (д, J=1,70 Гц, 4Н), 7,50 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 4,12-4,22 (м, 1Н), 3,46-3,57 (м, 1Н), 3,27-3,39 (м, 1Н), 2,88-3,02 (м, 1Н), 2,61-2,74 (м, 2Н), 2,49-2,58 (м, 2Н), 2,26-2,42 (м, 2Н), 2,10-2,23 (м, 1Н), 1,86-2,04 (м, 1Н), 1,40-1,54 (м, 2Н), 0,89 (т, J=7,29 Гц, 3Н); МС (M+H) ⁺ = 332. |
| Приклад 4 | Продукт, одержуваний у прикладі 1Е, і н-бутил-альдегід | Приклад 2 | 4'-((3а,6а)-5-бутил-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл)-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ м.ч. 7,64 (д, J=2,03 Гц, 4Н), 7,50 (д, J=8,81 Гц, 2Н), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 4,13-4,25 (м, 1Н), 3,46-3,59 (м, 1Н), 3,27-3,40 (м, 1Н), 2,87-3,04 (м, 1Н), 2,49-2,77 (м, 4Н), 2,29-2,46 (м, 2Н), 2,12-2,24 (м, 1Н), 1,86-2,03 (м, 1Н), 1,23-1,49 (м, J=44,07 Гц, 4Н), 0,89 (т, J=7,12 Гц, 3Н); МС (M+H) ⁺ =346. |
| Приклад 5 | Продукт, одержуваний у прикладі 1Е, і ізобутил-альдегід | Приклад 2 | 4'-((3а,6а)-5-ізобутил-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ м.ч. 7,64 (д, J=1,36 Гц, 4Н), 7,50 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 4,13-4,25 (м, 1Н), 3,44-3,54 (м, 1Н), 3,29-3,41 (м, 1Н), 2,86-2,99 (м, 1Н), 2,44-2,70 (м, 4Н), 2,06-2,19 (м, 2Н), 1,86-2,02 (м, 2Н), 1,61-1,77 (м, 1Н), 0,82-0,98 (м, 6Н); МС (M+H) ⁺ =346. |
| Приклад 6 | Продукт, одержуваний у прикладі 1Е, і циклопропан-карбокс-альдегід | Приклад 2 | 4'-((3а,6а)-5-(циклопропілметил)-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл)-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ м.ч. 7,64 (д, J=2,76 Гц, 4Н), 7,50 (д, J=8,90 Гц, 2Н), 6,65 (д, J=8,59 Гц, 2Н), 4,18-4,26 (м, 1Н), 3,51-3,59 (м, 1Н), 3,31-3,41 (м, 1Н), 2,87-3,09 (м, 2Н), 2,73-2,83 (м, 1Н), 2,56-2,70 (м, 2Н), 2,25-2,43 (м, 2Н), 2,12-2,23 (м, 1Н), 1,93-2,05 (м, 1Н), 0,85-0,96 (м, 1Н), 0,12 (д, J=4,30 Гц, 2Н), 0,50 (д, J=7,98 Гц, 2Н); МС (M+H) ⁺ = 344. |

Приклад 7

5 4'-((3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл)-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил

Приклад 7А

Складний трет-бутиловий ефір (3а,6а)-5-метилгексагідро-піроло[3,4-б]пірол-1-карбонової кислоти

10 До розчину складного трет-бутилового ефіру (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-б]пірол-1-карбонової кислоти (18,31 г, 0,86 моль) у метанолі (450 мл) додавали параформальдегід (52 г, 1,72 моль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім додавали ціанборгідрид натрію, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин,

розбавляли 1н NaOH (450 мл), екстрагували дихлорметаном (5х200 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ м.ч. 4,18 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 1H), 3,34-3,46 (м, 2H), 2,75-2,90 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,44-2,60 (м, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,89-2,06 (м, 1H), 1,65-1,81 (м, 1H), 1,42-1,49 (м, 9H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=226$.

Складний трет-бутиловий ефір (3а,6а)-гексагідро-піроло[3,4-*b*]пірол-1-карбонової кислоти (CAS # 370880-09-4) може бути отриманий, як описано в патентному документі Schenke, T., et al., "Preparation of 2,7-Diazabicyclo[3,3,0]octanes", U.S. Patent 5,071,999 (1991), в якому одержують рацемат, що може бути розділений хроматографією на хіральній колонці або дробною кристалізацією діастереомерних солей або як описано в патентному документі Basha, et al. "Substituted diazabicycloalkane derivatives", US 2005101602 (2005).

Приклад 7В

(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол

До розчину продукту, отриманого в прикладі 7А (20,8 г, 0,86 моль), у метанолі (450 мл) додавали водний розчин 3н HCl (300 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували досуха при 30°C під вакуумом. Залишок обробляли водним розчином 1н NaOH з одержанням рН 9-10. Суміш концентрували досуха. Неочищений матеріал очищали хроматографією (елюючи сумішшю 10% метанолу і 1% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 4,12-4,17 (м, 1H), 3,31-3,43 (м, 1H), 3,19-3,30 (м, 1H), 3,12 (д, $J=11,53$ Гц, 1H), 2,88-3,01 (м, 1H), 2,69 (дд, $J=9,49$, 2,37 Гц, 1H), 2,40-2,52 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 1,82-1,95 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=127$.

Приклад 7С

(3а,6а)-1-(4-Бромфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-*b*]пірол

Продукт, отриманий у прикладі 7В (2,30 г, 18,2 ммоль), 1,4-дибромбензол (5,16 г, 20,9 ммоль), трис(дибензиліденацетон)-дипаладій (340 мг, 0,36 ммоль), рацемічний-2,2'-біс(дифеніл-фосфіно)-1,1-бінафтил (460 мг, 0,73 ммоль) і трет-бутоксид натрію (2,63 г, 27,3 ммоль) розчиняли в 20 мл толуолу і нагрівали до 70°C в атмосфері N_2 протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, і очищали хроматографією (елюючи сумішшю 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,25-7,30 (м, 2H), 6,41-6,46 (м, 2H), 4,07 (м, 1H), 3,47 (ддд, $J=9,1$, 7,7, 5,9 Гц, 1H), 3,19 (дт, $J=8,9$, 7,3 Гц, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,68 (дд, $J=9,0$, 3,0 Гц, 1H), 2,55-2,60 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,13-2,22 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=281/283$.

Приклад 7D

(3а,6а)-4'-(5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил

Продукт, отриманий у прикладі 7С (30,0 мг, 0,11 ммоль), 4-ціанофенілборонова кислота (18,8 мг, 0,13 ммоль), ацетат паладію(II) (1,2 мг, 0,005 ммоль), 2-(дициклогексилфосфіно)-біфеніл (3,8 мг, 0,01 ммоль) і фосфат калію (K_3PO_4) (75 мг, 0,35 ммоль) розчиняли в 1 мл толуолу, 0,5 мл ізопропанолу і 0,5 мл води. Суміш перемішували при 60°C в атмосфері N_2 протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5х). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, і очищали хроматографією (елюючи сумішшю 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки (23,1 мг, 71,3%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,60-7,68 (м, 4H), 7,47-7,53 (м, 2H), 6,61-6,68 (м, 2H), 4,14-4,22 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 3,28-3,35 (м, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 2,71-2,75 (м, 1H), 2,48-2,61 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,14-2,25 (м, 1H), 1,96 (д, $J=7,12$ Гц, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+=281/283$.

Наступні сполуки і приклади були отримані відповідно до методик, наведених в прикладі 7С, за винятком того, що застосовували інші реагенти для одержання названих сполук.

Таблиця 2

Приклад 8-38

| Приклад | Вихідний реагент | Одержувана сполука | ЯМР і МС |
|------------|---|---|---|
| Приклад 8 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-метоксифеніл-боронова кислота | (3а,6а)-1-(4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]-пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,47 (д, $J=9,15$ Гц, 2H), 7,42 (д, $J=9,15$ Гц, 2H), 6,94 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 6,63 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 4,11-4,19(м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,22-3,33 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 2,52-2,62 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,11-2,26 (м, 1H), 1,89-2,01 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=309$. |
| Приклад 9 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-(ціано-метилфеніл)-боронова кислота | {4'-[(3а,6а)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}-ацетонітрил | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,55 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,12-4,23 (м, 1H), 3,76 (с, 2H), 3,49-3,63 (м, 1H), 3,24-3,36 (м, 1H), 2,90-3,08 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,10-2,25 (м, 1H), 1,89-2,02 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=318$. |
| Приклад 10 | Продукт, отриманий у прикладі 7В, і 4-(бром-феніл)-ацетофенон | 1-{4'-[(3а,6а)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанон | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,96-8,00 (м, 2H), 7,46-7,57 (м, 4H), 6,65 (м, 2H), 4,11-4,22 (м, 1H), 3,49-3,62 (м, 1H), 3,26-3,39 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,69-2,75 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,50-2,62 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,13-2,23 (м, 1H), 1,91-2,01 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=321$. |
| Приклад 11 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 3-(4,4,5,5-тетра-метил-[1,3,2]-діокса-боролан-2-іл)-хінолін | 3-{4'-[(3а,6а)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-б]-пірол-1(2H)-іл]-феніл}-хінолін | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 9,17 (д, $J=2,37$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=2,37$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=7,80$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,14$, 1,36 Гц, 1H), 7,48-7,71 (м, 4H), 6,71 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 4,17-4,28 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,30-3,40 (м, 1H), 2,94-3,09 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,53-2,70 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,15-2,29 (м, 1H), 1,92-2,06 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=330$. |
| Приклад 12 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 2-метокси-5-піридин-боронова кислота | (3а,6а)-1-[4-(6-метокси-піридин-3-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,33 (д, $J=2,03$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,65$, 2,54 Гц, 1H), 7,35-7,44 (м, 2H), 6,77 (д, $J=9,49$ Гц, 1H), 6,61-6,68 (м, 2H), 4,10-4,21 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,50-3,58 (м, 1H), 3,23-3,31 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 1H), 2,55-2,77 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,12-2,25 (м, 1H), 1,88-2,03 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=310$. |

| | | | |
|------------|--|--|--|
| Приклад 13 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 4-(гідрокси-метил-феніл)-боронова кислота | {4'-[(3a,6a)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метанол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,55 (д, J=8,14 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,82 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,14 Гц, 2H), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,13-4,23 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 2H), 3,24-3,36 (м, 1H), 2,92-3,06 (м, 1H), 2,70-2,77 (м, 1H), 2,49-2,66 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,11-2,26 (м, 1H), 1,88-2,03 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 309. |
| Приклад 14 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і складний пінаколовий ефір 2-ціано-піридин-5-бороновой кислоти | 5-{4-[(3aR,6aR)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-феніл}-піридин-2-карбонітрил | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,76 (д, J=2,37 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,92-8,01 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 6,62-6,71 (м, 2H), 4,15-4,26 (м, 1H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 2,92 -3,08 (м, 1H), 2,51-2,79 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,93-2,08 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 305 |
| Приклад 15 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетра-метил-[1,3,2]-діокса-боролан-2-іл)піридин | (3a,6a)-1-[4-(2,6-диметил-піридин-3-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,40 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,81 Гц, 2H), 7,00 (д, J=7,80 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,81 Гц, 2H), 4,09-4,20 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,23-3,34 (м, 1H), 2,90-3,02 (м, 1H), 2,70-2,78 (м, 1H), 2,56-2,64 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,44-2,49 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,88-2,01 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 308. |
| Приклад 16 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 3-фтор-4-метокси-феніл-боронова кислота | (3a,6a)-1-(3'-фтор-4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,42 (д, J=8,82 Гц, 2H), 7,20-7,32 (м, 2H), 6,98-7,04 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,82 Гц, 2H), 4,26-4,38 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,90 (м, 1H), 3,53-3,64 (м, 1H), 3,32-3,45 (м, 1H), 3,07-3,24 (м, 1H), 2,68-3,03 (м, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,13-2,30 (м, 1H), 1,91-2,10(м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =327. |
| Приклад 17 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 2-метил-5-(4,4,5,5-тетра-метил-[1,3,2]-діокса-боролан-2-іл)-бензо-тіазол | 2-метил-5-{4-[(3a,6a)-5-метилгекса-гідропіроло-(3,4-b)пірол-1(2H)-іл]-феніл}-1,3-бензотіазол | ^1H ЯМР(CDCl_3) δ м.ч. 8,11 (д, J=1,70 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,14 Гц, 1H), 7,51-7,60 (м, 3H), 6,68 (д, J=8,81 Гц, 2H), 4,12-4,22 (м, 1H), 3,50-3,63 (м, 1H), 3,24-3,37 (м, 1H), 2,91-3,06 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,69-2,79 (м, 1H), 2,47-2,66 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,10-2,25 (м, 1H), 1,87-2,03 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ =350. |

| | | | |
|------------|---|--|---|
| Приклад 18 | Продукт, отриманий у прикладі 7В, і 1-(4-бромфеніл)-імідазол | (3а,6а)-1-[4-(1Н-імідазол-1-іл)феніл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,72 (с, 1Н), 7,21 (д, $J=9,15$ Гц, 2Н), 7,15-7,18 (м, 2Н), (д, $J=8,81$ Гц, 2Н), 4,09-4,17 (м, 1Н), 3,48-3,59 (м, 1Н), 3,21-3,32 (м, 1Н), 2,92-3,03 (м, 1Н), 2,69-2,75 (м, 1Н), 2,46-2,62 (м, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,13-2,26 (м, 1Н), 1,90-2,02 (м, 1Н); $\text{MC (M+H)}^+ = 269$. |
| Приклад 19 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-(етокси-феніл)-боронова кислота | (3а,6а)-1-(4'-етокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,44 (дд, $J=8,82$, 5,43 Гц, 4Н), 6,93 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 6,62 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 4,20-4,33 (м, 1Н), 4,06 (кв., $J=7,12$ Гц, 2Н), 3,51-3,64 (м, 1Н), 3,27-3,40 (м, 1Н), 3,02-3,15 (м, 1Н), 2,57-2,93 (м, 4Н), 2,47 (с, 3Н), 2,12-2,26 (м, 1Н), 1,91-2,04 (м, 1Н), 1,43 (т, $J=6,95$ Гц, 3Н); $\text{MC (M+H)}^+ = 323$. |
| Приклад 20 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4(метил-тіо)-феніл-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-[4'-(метилтіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]окта-гідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,48 (д, $J=3,39$ Гц, 2Н), 7,45 (д, $J=3,39$ Гц, 2Н), 7,27-7,34 (м, 2Н), 6,62 (д, $J=8,81$ Гц, 2Н), 4,19-4,32 (м, 1Н), 3,52-3,66 (м, 1Н), 3,28-3,41 (м, 1Н), 3,02-3,17 (м, 1Н), 2,73-2,85 (м, 1Н), 2,59-2,71 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,41-2,50 (м, 2Н), 2,14-2,28 (м, 1Н), 1,90-2,06 (м, 1Н), 1,68 (с, 3Н); $\text{MC (M+H)}^+ = 325$. |
| Приклад 21 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і піридин-4-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-(4-піридин-4-ілфеніл)окта-гідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,54-7,59 (м, 2Н), 7,18-7,25 (м, 4Н), 6,54-6,60 (м, 2Н), 4,11-4,25 (м, 1Н), 3,47-3,59 (м, 1Н), 3,16-3,36 (м, 1Н), 2,91-3,04 (м, 1Н), 2,64 (м, 4Н), 2,35 (с, 3Н), 2,08-2,26 (м, 1Н), 1,89-2,08 (м, 1Н); $\text{MC (M+H)}^+ = 280$. |
| Приклад 22 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 3-ціано-феніл-боронова кислота | 4'-[(3а,6а)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-3-карбонітрил | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,73-7,84 (м, 2Н), 7,39-7,54 (м, 4Н), 6,62-6,69 (м, 2Н), 4,13-4,23 (м, 1Н), 3,48-3,64 (м, 1Н), 3,25-3,41 (м, 1Н), 2,91-3,04 (м, 1Н), 2,69-2,76 (м, 1Н), 2,50-2,68 (м, 3Н), 2,33 (с, 3Н), 2,11-2,25 (м, 1Н), 1,91-2,02 (м, 1Н); $\text{MC (M+H)}^+ = 304$. |

| | | | |
|------------|---|--|---|
| Приклад 23 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 3,4-метилендіоксибензолборонова кислота | (3а,6а)-1-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,39 (д, $J=9,15$ Гц, 2H), 7,00 (дд, $J=10,34$, 2,20 Гц, 2H), 6,84 (д, $J=8,48$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 5,97 (с, 2H), 4,12-4,25 (м, 1H), 3,50-3,62 (м, 1H), 3,23-3,36 (м, 1H), 2,92-3,09 (м, 1H), 2,52-2,82 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), 2,10-2,26 (м, 1H), 1,88-2,03 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=323$. |
| Приклад 24 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і піридин-3-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-(4-піридин-3-ілфеніл)октагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,43-7,50 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 2H), 6,61-6,74 (м, 2H), 6,52-6,62 (м, 2H), 4,05-4,15 (м, 1H), 3,45-3,56 (м, 1H), 3,15-3,28 (м, 1H), 2,87-3,02 (м, 1H), 2,47-2,70 (м, 4H), 2,30-2,34 (с, 3H), 2,09-2,20 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=280$. |
| Приклад 25 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 2,5-дифторпіридин-3-боронова кислота | (3а,6а)-1-[4-(2,6-дифторпіридин-3-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,91 (дд, $J=17,63$, 7,80 Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,98$, 1,86 Гц, 2H), 6,86 (дд, $J=7,80$, 3,39 Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,12-4,20 (м, 1H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,25-3,35 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,69-2,76 (м, 1H), 2,47-2,64 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,89-2,01 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=316$. |
| Приклад 26 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 3-ацетилбензолборонова кислота | 1-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}етанон | ^1H ЯМР(CDCl_3) δ м.ч. 8,13 (т, $J=1,86$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=7,46$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,14$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=8,14$ Гц, 2H), 6,64 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 4,28-4,42 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,34-3,49 (м, 1H), 3,12-3,27 (м, 1H), 2,69-2,98 (м, 4H), 2,65 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,15-2,30 (м, 1H), 1,94-2,11 (м, 1H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=321$. |
| Приклад 27 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-(стил-тіо)-бензолборонова кислота | (3а,6а)-1-[4'-(стил-тіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,47 (д, $J=8,14$ Гц, 4H), 7,36 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 6,62 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 4,18-4,32 (м, 1H), 3,51-3,65 (м, 1H), 3,28-3,41 (м, 1H), 3,03-3,16 (м, 1H), 2,96 (кв., $J=7,46$ Гц, 2H), 2,57-2,88 (м, $J=38,31$ Гц, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,13-2,26 (м, 1H), 1,91-2,08 (м, 1H), 1,33 (т, $J=7,29$ Гц, 3H); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+=339$. |

| | | | |
|------------|--|---|--|
| Приклад 28 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-(трет-фтор-метил)-феніл-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-[4'-(трифтор-метил)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,63 (с, 4Н), 7,50 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 6,65 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 4,19-4,32 (м, 1Н), 3,51-3,65 (м, 1Н), 3,29-3,42 (м, 1Н), 3,00-3,17 (м, 1Н), 2,58-2,92 (м, 4Н), 2,43 (с, 3Н), 2,12-2,29 (м, 1Н), 1,92-2,07 (м, 1Н); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 347. |
| Приклад 29 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-вініл-феніл-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-(4'-вініл-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,47-7,55 (м, 4Н), 7,45 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 6,74 (дд, $J=17,63$, 10,85 Гц, 1Н), 6,63 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 5,75 (д, $J=17,63$ Гц, 1Н), 5,22 (д, $J=10,85$ Гц, 1Н), 4,21-4,32 (м, 1Н), 3,52-3,64 (м, 1Н), 3,29-3,42 (м, 1Н), 3,02-3,15 (м, 1Н), 2,61-2,88 (м, 4Н), 2,46 (с, 3Н), 2,12-2,27 (м, 1Н), 1,92-2,04 (м, 1Н); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 305. |
| Приклад 30 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-метил-3-нітро-феніл-боронова кислота | (3а,6а)-5-метил-1-(4'-метил-3'-нітро-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 8,14 (д, $J=2,03$ Гц, 1Н), 7,67 (дд, $J=7,80$, 2,03 Гц, 1Н), 7,49 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 7,34 (д, $J=7,80$ Гц, 1Н), 6,64 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 4,21-4,32 (м, 1Н), 3,52-3,65 (м, 1Н), 3,30-3,43 (м, 1Н), 3,00-3,16 (м, 1Н), 2,68-2,94 (м, 4Н), 2,60 (с, 3Н), 2,44 (с, 3Н), 2,15-2,28 (м, 1Н), 1,93-2,05 (м, 1Н); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 338. |
| Приклад 31 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 2-4-(диметокси)-піримідин-5-боронова кислота | (3а,6а)-1-[4-(2,4-диметокси-піримідин-5-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 8,22 (с, 1Н), 7,37 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 6,62 (д, $J=8,82$ Гц, 2Н), 4,11-4,24 (м, 1Н), 4,02 (с, 3Н), 4,01 (с, 3Н), 3,50-3,61 (м, 1Н), 3,24-3,35 (м, 1Н), 2,93-3,05 (м, 1Н), 2,69-2,79 (м, 2Н), 2,53-2,64 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,11-2,25 (м, 1Н), 1,90-2,03 (м, 1Н); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 341. |
| Приклад 32 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 4-фторфеніл-боронова кислота | (3а,6а)-1-(4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,40-7,50 (м, 4Н), 7,02-7,11 (м, 2Н), 6,58-6,67 (м, 2Н), 4,13-4,26 (м, 1Н), 3,50-3,63 (м, 1Н), 3,24-3,37 (м, 1Н), 3,01 (м, 1Н), 2,56-2,79 (м, 4Н), 2,38 (с, 3Н), 2,11-2,25 (м, 1Н), 1,91-2,01 (м, 1Н); МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 297. |

| | | | |
|------------|---|--|---|
| Приклад 33 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 1-нафталін-боронова кислота | (3a,6a)-5-метил-1-[4-(1-нафтил)-феніл]окта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 8,01 (д, $J=8,48$ Гц, 1H), 7,88(д, $J=9,16$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,14$ Гц, 1H), 7,40-7,53 (м, 4H), 7,38 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 6,69 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 4,21-4,30 (м, 1H), 3,55-3,66 (м, 1H), 3,32-3,42 (м, 1H), 2,99-3,10 (м, 1H), 2,57-2,93 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,14-2,27 (м, 1H), 1,97-2,06 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 329$ |
| Приклад 34 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 3-(гідроксиметил)феніл-боронова кислота | {4'-[(3a,6a)-5-метил-гексагідропіроло-[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}метанол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,55 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 4H), 7,39 (т, $J=7,63$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,74 (д, $J=5,76$ Гц, 2H), 4,13-4,24 (м, 1H), 3,50-3,62 (м, 1H), 3,23-3,39 (м, 1H), 2,92-3,08 (м, 1H), 2,69-2,80 (м, 2H), 2,52-2,66 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,12-2,27 (м, 1H), 1,89-2,06 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 309$ |
| Приклад 35 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і дибензофуран-2-боронова кислота | (3a,6a)-1-(4-дибензо[b,d]фуран-4-ілфеніл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,98 (д, $J=6,78$ Гц, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H), 7,52-7,65 (м, 2H), 7,31-7,50 (м, 4H), 6,69-6,78 (м, 2H), 4,21-4,34 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,33-3,47 (м, 1H), 2,97-3,13 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 2H), 2,54-2,70 (м, 2H), 2,41 (д, $J=1,36$ Гц, 3H), 2,14-2,29 (м, 1H), 1,93-2,05 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 369$ |
| Приклад 36 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 3-(трифторметил)феніл-боронова кислота | (3a, 6a)-5-Метил-1-(3'-трифторметил-біфеніл-4-іл)октагідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, $J=1,36$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=2,03$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=1,36$ Гц, 2H), 6,65 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,18-4,28 (м, 1H), 3,52-3,63 (м, 1H), 3,29-3,40 (м, 1H), 2,97-3,10 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 2H), 2,56-2,69 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,12-2,28 (м, 1H), 1,91-2,05 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 347$ |
| Приклад 37 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 4-фтор-3-метил-феніл-боронова кислота | (3a,6a)-1-(4'-фтор-3'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,45 (д, $J=8,14$ Гц, 2H), 7,29-7,36 (м, 2H), 6,99-7,08 (м, 1H), 6,59 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,52-4,61 (м, 1H), 4,21-4,36 (м, 1H), 3,87-4,02 (м, 2H), 3,55-3,64 (м, 2H), 3,00-3,51 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,61-2,78 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,18-2,29 (м, 1H), 1,91-2,02 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 311$ |
| Приклад 38 | Продукт, отриманий у прикладі 7C, і 2-нафталін-боронова кислота | (3a,6a)-5-метил-1-[4-(2-нафтил)-феніл]окта-гідропіроло-[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,97 (д, $J=1,70$ Гц, 1H), 7,80-7,89 (м, 3H), 7,72 (дд, $J=8,48$, 1,70 Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 7,39-7,51 (м, 2H), 6,68 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 4,24-4,34 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,32-3,43 (м, 1H), 3,04-3,17 (м, 1H), 2,62-2,87 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,14-2,30 (м, 1H), 1,93-2,07 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 329$ |

Приклад 39

Оксим (1E)-1-{4'-(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл}-1,1'-біфеніл-4-іл}етанону

До розчину сполуки, отриманої в прикладі 10 (20,0 мг, 0,062 ммоль), у 1 мл етанолу і піридину (50 мкл, 0,62 ммоль) додавали гідрохлорид гідроксиламіну (6,5 мг, 0,094 ммоль). Суміш перемішували при 80°C в атмосфері N₂ протягом 6 годин, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією (елюючи сумішшю 0,25% гідроксиду амонію і 2,5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,44-7,67 (м, 6H), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2H), 4,14-4,26 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 3,25-3,39 (м, 1H), 2,89-3,04 (м, 2H), 2,67-2,83 (м, 2H), 2,55-2,61 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16-2,25 (м, 1H), 1,89-2,05 (м, 1H); МС (M+H)⁺=336.

Приклад 40

1-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанол

До розчину сполуки, отриманої в прикладі 10 (35,0 мг, 0,11 ммоль), у 2 мл метанолу додавали боргідрид натрію (16,8 мг, 0,44 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, і очищали хроматографією (елюючи сумішшю 0,25% гідроксиду амонію і 2,5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,36-7,63 (м, 6H), 6,63 (д, J=7,46 Гц, 2H), 4,93 (кв., J=6,44 Гц, 1H), 4,14-4,27 (м, 1H), 3,49-3,67 (м, 1H), 3,25-3,37 (м, 1H), 2,93-3,10 (м, 1H), 2,54-2,81 (м, J=41,03 Гц, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,97 (дд, J=12,38, 6,27 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,44 Гц, 3H); МС (M+H)⁺=323.

Приклад 41

2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3 (2H)-он

Приклад 41A

(3a,6a)-1-(4'-Бромбіфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло-[3,4-b]пірол

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 7C, замінюючи 4,4'-дибромбіфеніл на 1,4-дибромбензол. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,39-7,53 (м, 6H), 6,60-6,66 (м, 2H), 4,17-4,23 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 2,98-3,05 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,15-2,26 (м, 1H), 1,97 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=357/359.

Приклад 41B

2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он

Продукт, отриманий у прикладі 41A (4,54 г, 12,6 ммоль), 3(2H)-піридазинон (2,41 г, 25,2 ммоль), порошок міді (1,60 г, 25,2 ммоль) і карбонат калію (5,21 г, 37,7 ммоль) розчиняли в 63 мл хіноліну і нагрівали при 150°C в атмосфері N₂ протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли гексаном (15 мл) і фільтрували через CELITE®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і залишок очищали хроматографією (елюючи спочатку діетиловим ефіром, потім дихлорметаном, потім елювання сумішшю 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,91 (дд, J=3,73, 1,70 Гц, 1H), 7,61-7,65 (м, 4H), 7,51 (д, J=8,48 Гц, 2H), 7,25 (дд, dd, J=9,40, 4,07 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,49, 1,70 Гц, 1H), 6,64 (д, J=8,81 Гц, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,28-3,38 (м, 1H), 3,00-3,11 (м, 1H), 2,56-2,85 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,10-2,29 (м, 1H), 1,89-2,05 (м, J=6,78 Гц, 1H); МС (M+H)⁺=373. Отриманий твердий (3a,6a)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-он мав температурний інтервал плавлення 204-207°C (град). До розчину (3a,6a)-2-[4'-(5-метил-гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-ону в метанолі додавали D-(-)-винну кислоту; тверда речовина, що утворюється, яку відфільтровували і сушили, давала тверду речовину з температурою плавлення 218-221°C. Аналогічно, метанольний розчин (3a,6a)-2-[4'-(5-метилгексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-ону при обробці L-(+)-винною кислотою з наступним концентруванням розчину і додаванням діетилового ефіру давав тверду речовину з температурою плавлення 206-209°C. Метанольний розчин (3a,6a)-2-[4'-(5-метил-гексагідро-піроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-ону при обробці фосфорною кислотою з наступним концентруванням розчину давав тверду речовину з температурою плавлення 224-229°C. Метанольний розчин (3a,6a)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-ону при обробці саліциловою кислотою з наступним концентруванням розчину і додаванням діетилового ефіру і гексану давав тверду речовину з температурою плавлення 115-118°C. Метанольний розчин (3a,6a)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)біфеніл-4-іл]-2H-піридазин-3-ону при обробці аскорбіною кислотою з наступним концентруванням розчину і додаванням діетилового ефіру і гексану давав тверду речовину з температурою плавлення 163-

167°C. Метанольний розчин (3а,6а)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1-іл)біфеніл-4-іл]-2Н-піридазин-3-ону при обробці сірчаною кислотою з наступним концентруванням розчину і додаванням діетилового ефіру давав тверду речовину з температурою плавлення 232-235°C.

5 Як варіант, (3а,6а)-2-[4'-(5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1-іл)біфеніл-4-іл]-2Н-піридазин-3-он, продукт, отриманий у прикладі 41В, може бути отриманий у відповідності з наступною методикою:

Приклад 41С

Етил (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1Н)-карбоксилат

10 Поєднували продукт, отриманий у прикладі А5 (205 г), і CH_2Cl_2 (1 л) і охолоджували до 0°C. 1,54 л 20% розчину КОН охолоджували 0°C, потім повільно додавали до суспензії солі, і двофазну реакційну суміш інтенсивно перемішували при 0°C. Через 2,75 години, шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (1 л). Органічні шари поєднували і концентрували при зниженому тиску, потім розганяли з толуолом (1,6 л) з одержанням 386 г 19 мас. % розчину продукту (100%).

15 Приклад 41D

Етил (3а,6а)-1-(4'-бром-1,1'-біфеніл-4-іл)гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1Н)-карбоксилат

20 У реактор, що містить 4,4'-дибромбіфеніл (12,48 г, 2,0 екв.) і карбонат цезію (13,04 г, 2,0 екв.), додавали продукт, отриманий у прикладі 41С (17,9 мас. %, 20,6 м, 1,0 екв.), після чого реактор вакуумували і продували. В окремому реакторі готували розчин каталізатора шляхом змішування Xantphos (0,77 г, 0,067 екв.) і ацетату паладію (II) (0,22 г, 0,049 екв.), і реактор дегазували, після чого додавали при перемішуванні 17,3 г толуолу.

25 Розчин каталізатора додавали в реактор, що містить 4,4'-дибромбіфеніл, карбонат цезію, і продукт, отриманий у прикладі 41С, і суміш нагрівали до 98°C протягом 12 годин. Суміш охолоджували до 20°C, і додавали 80 г дихлорметану. Одержувану суміш перемішували і потім фільтрували для видалення каталізатора. Одержуваний розчин концентрували при зниженому тиску, і залишок очищували колонковою хроматографією з одержанням 5,65 г названої сполуки.

Приклад 41Е

Етил (3а,6а)-1-[4'-(6-оксопіридазин-1(6Н)-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1Н)-карбоксилат

30 Суміш 1,98 г йодиду міді(І) (10,4 ммоль, 0,10 екв.), 1,66 г 8-оксихіноліну (11,44 ммоль, 0,11 екв.), 4,0 г карбонату калію (28,94 ммоль, 0,29 екв.) у 18,8 г диметилформаміду (DMF) перемішували при кімнатній температурі. Суміш додавали в іншу колбу, що містить 41,6 г продукту, отриманого в прикладі 41D (100,16 ммоль, 1,00 екв.), 23,6 г карбонату калію (170,75 ммоль, 1,70 екв.), і 14,4 г піридазинону (149,86 ммоль, 1,50 екв.). Використовували додаткову кількість DMF (226 г) для переміщення суспензії каталізатора. Одержувану суміш знекиснювали, потім нагрівали до 140°C протягом приблизно 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли 567 г THF і 384 г 10% розчином хлориду натрію. Суміш фільтрували для видалення надлишку солей, і відокремлювали водяну фазу, і знову екстрагували додатковими 177 г THF. Об'єднані органічні фази потім промивали 10% розчином хлориду натрію (3×384 г). Органічну фазу концентрували при зниженому тиску, і додавали метанол (253 г) і вміст концентрували при зниженому тиску. Після додавання додаткового метанолу (158 г), вміст охолоджували до 0°C, фільтрували, і промивали холодним метанолом. Одержувані тверді речовини переносили у вакуум-сушильну шафу з одержанням 35,31 г сполуки (81,9% вихід). Мас-спектроскопія: 431,5 (м.ч. 430,5). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 1,15 (с, 3Н), 1,78-1,88 (м, 1Н), 2,10 (ддд, $J=12,49, 6,17, 6,04$ Гц, 1Н), 3,03 (с, 1Н), 3,24-3,35 (м, 5Н), 3,53 (ддд, $J=9,23, 6,86, 6,69$ Гц, 2Н), 3,67 (с, 1Н), 4,00 (с, 2Н), 4,22 (с, 1Н), 6,63 (д, $J=8,51$ Гц, 2Н), 7,07 (дд, $J=9,47, 1,51$ Гц, 1Н), 7,48 (дд, $J=9,47, 3,84$ Гц, 1Н), 7,53-7,60 (м, 4Н), 7,68 (д, $J=8,64$ Гц, 2Н), 8,06 (дд, $J=3,84, 1,51$ Гц, 1Н). ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ м.ч. 14,79 (CH_3), 28,89 (CH_2), 47,71 (CH_2), 60,24 (CH_2), 112,34 (CH), 124,87 (CH), 125,27 (CH), 126,02 (C), 126,89 (CH), 130,05 (CH), 131,69 (CH), 136,87 (CH), 138,78 (C), 139,31 (C), 145,61 (C), 153,53 (C), 158,64 (C).

Приклад 41F

2-[4'-(3а,6а)-Гексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл-1,1'-біфеніл-4-іл]піридазин-3(2Н)-он

55 Суміш продукту, отриманого в прикладі 41Е (7,50 г, 17,42 ммоль), у 33% НВг в оцтовій кислоті (37 мл, 205,57 ммоль, 11,8 еквівалентів) нагрівали до 65-70°C протягом щонайменше 6 годин при контролі закінчення реакції за допомогою ВЕРХ. Після закінчення реакції суміш охолоджували до температури не вище чим 45°C і розбавляли метанолом (111 мл). Суміш охолоджували до 20-25°C, продукт відфільтровували і промивали свіжим метанолом (50 мл). Вологий осад сушили у вакуум-сушильній шафі при температурі не більш ніж 55°C з одержанням названої сполуки (7,25 г, 94,8%).

60 Приклад 41G

2-[4'-(3a,6a)-(5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]піридазин-3(2H)-он

До розчину продукту, що перемішується, отриманого в прикладі 41F (13,80 г, 31,41 ммоль), у диметилацетаміді (500 мл) додавали розчин 37% водного формальдегіду (7,2 мл, 94,23 ммоль, 3,0 еквівалентів) і потім триацетоксиборгідрид натрію (20,0 г, 94,23 ммоль, 3,0 еквівалентів). Суміш перемішували при 25 +/-5°C протягом 30 хвилин, протягом яких вихідний реагент витрачався, даючи прозорий розчин. Суміш розбавляли 1н HCl (94 мл, 94 ммоль, 3 еквівалентів) і перемішували протягом однієї години. Суміш доводили до pH 9,0 +/-0,5 за допомогою 1н NaOH (335 мл). Суміш перемішували протягом 1 години, потім фільтрували. Вологий осад промивали водою і сушили у вакуум-сушильній шафі при температурі приблизно 50°C з одержанням названої сполуки (10,40 г, 88,9%).

Приклад 41H

L-тарtrat 2-[4'-(3a,6a)-(5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]піридазин-3(2H)-ону

Розчин 3,45 г L-тартрату (1,07 екв) у 56 г води додавали в колбу, що містить суспензію 8,00 г продукту, отриманого в прикладі 41G, у безводному етанолі (44 г). Суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником, і після 30 хвилин велика частина твердих речовин розчинялася. Суміш охолоджували зі швидкістю 5°C у годину до 60°C, і потім давали їй можливість охолонути до кімнатної температури протягом ночі. Після охолодження суміші до -15°C суспензію продукту фільтрували і сушили при 45-50°C протягом ночі з одержанням названої сполуки (10,64 г, 94,8%).

Приклад 42

(3a,6a)-5-метил-1-(4'-піримідин-5-іл-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідропіроло[3,4-b]пірол

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 41A, на продукт, отриманий у прикладі 7C, і замінюючи піримідин-5-боронову кислоту на 4-ціанофенілборонову кислоту. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 9,19 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 7,62-7,74 (м, 4H), 7,52-7,58 (м, 2H), 6,63-6,70 (м, 2H), 4,20-4,31 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,30-3,42 (м, 1H), 2,99-3,14 (м, 1H), 2,60-2,84 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,16-2,26 (м, 1H), 1,95-2,05 (м, 1H); MS (M+H)⁺=357.

Наступні сполуки і приклади були отримані відповідно до методик, наведених в прикладі 42, за винятком того, що застосовували інші реагенти для одержання названих сполук.

Таблиця 3

Приклад 43-47

| Приклад | Вихідний реагент | Одержувана сполука | ЯМР і МС |
|------------|--|---|---|
| Приклад 43 | Продукт, отриманий у прикладі 41А, і 3-ціано-феніл-боронова кислота | 4"-[(3а,6а)-5-метил-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл]-1,1':4'1"-терфеніл-3-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,82-7,91 (м, 2Н), 7,47-7,68 (м, 8Н), 6,61-6,70 (м, 2Н), 4,20-4,33 (м, 1Н), 3,53-3,66 (м, 1Н), 3,28-3,43 (м, 1Н), 3,00-3,19 (м, 1Н), 2,61-2,91 (м, 4Н), 2,44 (с, 3Н), 2,15-2,28 (м, 1Н), 2,03 (д, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 380. |
| Приклад 44 | Продукт, отриманий у прикладі 41А, і 2-фтор-піридин-5-боронова кислота | (3а,6а)-1-[4'-(6-фтор-піридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метил-октагідро-піроло-[3,4-]пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,43 (д, J=18,14, 2,54 Гц, 1Н), 7,92-8,04 (м, 1Н), 7,33-7,71 (м, 6Н), 6,97-7,09 (м, 1Н), 6,62-6,68 (м, 2Н), 4,18-4,31 (м, 1Н), 3,54-3,67 (м, 1Н), 3,26-3,41 (м, 1Н), 2,96-3,16 (м, 1Н), 2,56-2,89 (м, 4Н), 2,43 (с, 3Н), 2,12-2,27 (м, 1Н), 1,95-2,07 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 374. |
| Приклад 45 | Продукт, отриманий у прикладі 41А, і складний пінаколовий ефір 2,6-диметил-піридин-5-боронової кислоти | (3аR,6аR)-1-[4'-(2,6-диметил-піридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-]пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,28-7,85 (м, 7Н), 7,02-7,07 (м, 1Н), 6,59-6,68 (м, 2Н), 4,15-4,28 (м, 1Н), 3,54-3,65 (м, 1Н), 3,30-3,36 (м, 1Н), 2,95-3,09 (м, 1Н), 2,51-2,59 (4, 3Н), 2,57 (6, 3Н), 2,48 (с, 3Н), 2,13-2,23 (м, 1Н), 1,94-2,08(м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ =384. |
| Приклад 46 | Продукт, отриманий у прикладі 41А, і 2-хлор-піридин-5-боронова кислота | (3а,6а)-1-[4'-(6-хлор-піридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,68 (с, 1Н), 8,52 (д, J=4,75 Гц, 1Н), 7,33-7,72 (м, 6Н), 6,61-6,69 (м, 3Н), 4,17-4,34 (м, 1Н), 3,54-3,68 (м, 1Н), 3,28-3,41 (м, 1Н), 2,95-3,17 (м, 1Н), 2,54-2,82 (м, 4Н), 2,41 (с, 3Н), 2,16-2,27 (м, 1Н), 1,90-2,05 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 390. |
| Приклад 47 | Продукт, отриманий у прикладі 41А, і 4-ціано-феніл-боронова кислота | 4"-[(3а,6а)-5-метил-гексагідро-піроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл]-1,1':4'1"-терфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,72 (с, 4Н), 7,59-7,69 (м, 4Н), 7,54 (д, J=8,81 Гц, 2Н), 6,66 (д, J=8,81 Гц, 2Н), 4,20-4,30 (м, 1Н), 3,52-3,66 (м, 1Н), 3,29-3,43 (м, 1Н), 2,97-3,14 (м, 1Н), 2,59-2,84 (м, 4Н), 2,42 (с, 3Н), 2,12-2,27 (м, 1Н), 1,93-2,06 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 380. |

- Приклад 48
 5 6-(4-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}піперазин-1-іл)нікотинонітрил
 Приклад 48А
 6-Піперазин-1-ілнікотинонітрил

6-Хлорнікотинонітрил (500 мг, 3,61 ммоль) і піперазин (930 мг, 10,8 ммоль) розчиняли в 20 мл ацетонітрилу і нагрівали при 60°C в атмосфері N₂ протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (д, J=1,70 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=8,81, 2,37 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,48 Гц, 1H), 3,57-3,75 (м, 4H), 2,91-3,05 (м, 4H); МС (M+H)⁺=189.

Приклад 48В

(3а,6а)-6-{4-[4-(5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)феніл]піперазин-1-іл}нікотинонітрил

Продукт, отриманий у прикладі 7С (281,2 мг, 1,0 ммоль), продукт, отриманий у прикладі 48А (226 мг, 1,2 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій (18,3 мг, 0,02 ммоль), рацемічний-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (25,0 мг, 0,04 ммоль) і трет-бутоксид натрію (145 мг, 1,5 ммоль) розчиняли в 5 мл толуолу і нагрівали при 70°C в атмосфері N₂ протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску, і очищали хроматографією (елюючи сумішшю 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,43 (д, J=1,70 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,98, 2,20 Гц, 1H), 6,92 (д, J=8,81 Гц, 2H), 6,64 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,56 (д, J=9,15 Гц, 2H), 4,01-4,15 (м, 1H), 3,79-3,88 (м, 4H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,14-3,23 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 4H), 2,97-3,04 (м, 1H), 2,55-2,75 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,09-2,22 (м, 1H), 1,92 (м, 1H); МС (M+H)⁺=389.

Приклад 49

(3а,6а)-1-{4-[4-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]феніл}-5-метилоктагідропіроло[3,4-*b*]пірол

Приклад 49А

(3а,6а)-1-{4-[4-(5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1-іл)феніл]піперазин-1-іл}етанол

Продукт, отриманий у прикладі 7С (500 мг, 1,78 ммоль), 1-ацетілпіперазин (274 мг, 2,13 ммоль), трис(дибензиліденацетон)дипаладій (32,6 мг, 0,036 ммоль), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (44,3 мг, 0,071 ммоль), трет-бутоксид натрію (256 мг, 2,67 ммоль) і 5 мл толуолу змішували в атмосфері N₂ у пробірці для проведення реакцій фірми Emrys. Пробірку герметизували, потім нагрівали за допомогою мікрохвиль протягом 20 хвилин при 150°C, використовуючи мікрохвильовий реактор Emrys Creator. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (4×). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску й очищували колонковою хроматографією (елюючи сумішшю 10% метанолу і 1% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,87-6,91 (м, 2H), 6,53-6,60 (м, 2H), 4,05-4,07 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 2H), 3,57-3,63 (м, 2H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,12-3,20 (м, 1H), 2,96-3,03 (м, 4H), 2,56-2,71 (м, 5H), 2,34 (с, 3H), 2,14-2,18 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,87-1,97 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=329.

Приклад 49В

(3а,6а)-5-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-феніл)октагідро-піроло[3,4-*b*]пірол

Продукт, отриманий у прикладі 49А (300 мг, 0,91 ммоль), розчиняли в 6 мл 2Н хлористоводневої кислоти і 3 мл метанолу і перемішували при 60°C протягом 3 годин. Суміш концентрували досуха при зниженому тиску, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (4×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску й очищували колонковою хроматографією (елюючи сумішшю 10% метанолу і 1% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,84-6,94 (м, 2H), 6,53-6,60 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,11-3,20 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 9H), 2,88-2,96 (м, 1H), 2,68 (дд, J=9,66, 2,54 Гц, 1H), 2,48-2,59 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,09-2,19 (м, 1H), 1,89 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=287.

Приклад 49С

(3а,6а)-1-{4-[4-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]феніл}-5-метилоктагідропіроло[3,4-*b*]пірол

Продукт, отриманий у прикладі 49В (30 мг, 0,105 ммоль), 3,6-дихлорпіридазин (18,8 мг, 0,126 ммоль), і триетиламін (45 мл, 0,036 ммоль) розчиняли в 1 мл ацетонітрилу і нагрівали при 60°C в атмосфері N₂ протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, різко охолоджували водою й екстрагували дихлорметаном (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску й очищали хроматографією (елюючи сумішшю 0,5% гідроксиду амонію і 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,24 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,91-6,96 (м, 2H), 6,53-6,58 (м, 2H), 4,13-4,21 (м, 1H), 3,72-3,83 (м, 4H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,36-3,45 (м,

1H), 3,11-3,19 (м, 4H), 2,99-3,08 (м, 1H), 2,60-2,80 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,13-2,23 (м, 1H), 1,89-2,04 (м, 1H); МС: (M+H)⁺=399.

Приклад 50

(3а,6а)-5-метил-1-{4-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперазин-1-іл]феніл}октагідропіроло[3,4-б]пірол

5 Продукт, отриманий у прикладі 49В (50 мг, 0,175 ммоль), 2-бромтіазол (35 мг, 0,21 ммоль), трис(дибензиліденацетон)-дипаладій (3,2 мг, 0,0035 ммоль), рацемічний-2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (4,4 мг, 0,007 ммоль) і трет-бутоксид натрію (25,2 мг, 1,5 ммоль) розчиняли в 1 мл толуолу і нагрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном
10 (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску й очищали хроматографією (елюючи сумішшю 5% метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,22 (д, J=3,73 Гц, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 6,59 (д, J=3,73 Гц, 1H), 6,50-6,58 (м, 2H), 4,06-4,22 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 4H), 3,48-3,58 (м, 1H), 3,17-3,27 (м, 1H), 3,11-3,17 (м, 4H), 2,95-3,07 (м, 1H), 2,61-2,71 (м, 4H), 2,41 (с, 3H),
15 2,10-2,22 (м, 1H), 1,93-1,97 (м, 1H); МС (M+H)⁺=370.

Наступні сполуки і приклади були отримані відповідно до наведених вище методик, за винятком того, що застосовували інші реагенти для одержання названих сполук.

Таблиця 4

Приклади 51-66

| Приклад | Вихідний реагент | Методика синтезу | Одержувана сполука | ЯМР і МС |
|------------|---|------------------|--|--|
| Приклад 51 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 1(2-піридиніл)-піперазин | Приклад 48В | (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл]-октагідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,17-8,25 (м, 1H), 7,44-7,54 (м, 1H), 6,87-7,01 (м, 2H), 6,60-6,73 (м, 2H), 6,49-6,60 (м, 2H), 3,98-4,10 (м, 1H), 3,64-3,76 (м, 4H), 3,44-3,56 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 3,10-3,19 (м, 4H), 2,97-3,04 (м, 1H), 2,50-2,70 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,09-2,20 (м, 1H), 1,84-1,96 (м, 1H); МС (M+H) ⁺ = 364. |
| Приклад 52 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 1(4-нітрофеніл)-піперазин | Приклад 48В | (3а,6а)-5-метил-1-{4-[4-(4-нітрофеніл)-піперазин-1-іл]феніл}-октагідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,15 (д, J=9,49 Гц, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H), 6,88 (д, J=9,49 Гц, 2H), 6,56 (д, J=8,48 Гц, 2H), 4,12-4,31 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 4H), 3,46-3,54 (м, 1H), 3,24-3,38 (м, 1H), 3,14-3,22 (м, 4H), 2,96-3,09 (м, 1H), 2,58-2,80 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 2,11-2,22 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 1H); МС (M+H) ⁺ = 407. |

| | | | | |
|------------|--|-------------|--|--|
| Приклад 53 | Продукт, отриманий у прикладі 7С, і 1(2-ціано-феніл)-піперазин | Приклад 48В | 2-(4-{4-[(3aR,6aR)-5-метилгексагидропіроло[3,4-b]-пірол-1(2H)-іл]феніл}-піперазин-1-іл)бензонітрил | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,46-7,61 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 6,99-7,08 (м, 1H), 6,91-6,97 (м, 1H), 6,69 (т, $J=7,29$ Гц, 1H), 6,58(д, $J=7,46$ Гц, 2H), 4,08-4,14 (м, 1H), 3,47-3,54 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 4H), 3,22-3,28 (м, 4H), 3,13-3,21 (м, 1H), 2,87-2,96 (м, 1H), 2,64-2,73 (м, 1H), 2,47-2,61 (м, 3H), 2,29-2,33 (м, 3H), 2,09-2,21 (м, 1H), 1,86-1,98 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 388$. |
| Приклад 54 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і гідрохлорид 4-хлорупіридину | Приклад 49С | (3a,6a)-5-метил-1-[4-(4-піридин-4-ілпіперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло[3,4-b]-пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,28 (д, $J=6,44$ Гц, 2H), 6,89-6,96 (м, 2H), 6,73 (д, $J=6,44$ Гц, 2H), 6,57 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,03-4,19 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 1H), 3,47-3,56 (м, 4H), 3,36-3,45 (м, 1H), 3,11-3,21 (м, 4H), 3,01-3,10 (м, 1H), 2,56-2,77 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,12-2,19 (м, 1H), 1,86-2,00 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 364$. |
| Приклад 55 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 3-хлор-6-метилпіридазин | Приклад 49С | (3a,6a)-5-метил-1-{4-[4-(6-метилпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]феніл}-октагідропіроло[3,4-b]пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,10 (д, $J=9,16$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=9,49$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=9,16$ Гц, 2H), 3,99-4,10 (м, 1H), 3,72-3,80 (м, 4H), 3,44-3,56 (м, 1H), 3,11-3,22 (м, 4H), 3,01-3,09 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 1H), 2,65-2,74 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,51-2,62 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,07-2,22 (м, 1H), 1,82-2,00 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 379$. |
| Приклад 56 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 2-йодпіразин | Приклад 49С | (3a,6a)-5-метил-1-[4-(4-піразин-2-ілпіперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло[3,4-b]-пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,19 (д, $J=1,36$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=2,71, 1,70$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,71$ Гц, 1H), 6,95 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 6,55 (д, $J=8,81$ Гц, 2H), 4,13-4,29 (м, 1H), 3,70-3,81 (м, 4H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,21-3,30(м, 1H), 3,11-3,20(м, 4H), 3,00-3,11 (м, 1H), 2,58-2,83 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,12-2,22 (м, 1H), 1,92-2,04 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+ = 365$. |

| | | | | |
|------------|--|-------------|---|--|
| Приклад 57 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 2-хлор-піримідин | Приклад 49С | (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,33 (д, J=4,75 Гц, 2Н), 6,91-6,96 (м, 2Н), 6,53-6,58 (м, 2Н), 6,50 (т, J=4,75 Гц, 1Н), 4,06-4,16 (м, 1Н), 3,93-4,00 (м, 4Н), 3,47-3,57 (м, 1Н), 3,14-3,27 (м, 1Н), 3,06-3,12 (м, 4Н), 2,95-3,05 (м, 1Н), 2,56-2,78 (м, 4Н), 2,40 (с, 3Н), 2,08-2,23 (м, 1Н), 1,88-2,00 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ =365. |
| Приклад 58 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 4-бром-бензонітрил | Приклад 49С | 4-(4-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}-піперазин-1-іл)бензонітрил | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,52 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 6,94 (д, J=6,44 Гц, 2Н), 6,91 (д, J=6,44 Гц, 2Н), 6,56 (д, J=8,82 Гц, 1Н), 4,11-4,25 (м, 1Н), 3,52-3,62 (м, 1Н), 3,43-3,51 (м, 4Н), 3,21-3,30 (м, 1Н), 3,13-3,21 (м, 4Н), 3,00-3,05 (м, 1Н), 2,56-2,77 (м, 4Н), 2,43-2,49 (с, 3Н), 2,11-2,22 (м, 1Н), 1,91-2,03 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 388. |
| Приклад 59 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 2-хлор-5-етил-піримідин | Приклад 50 | (3а,6а)-1-{4-[4-(5-етил-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл}-5-метилоктагідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,20 (с, 2Н), 6,91-6,97 (м, 2Н), 6,53-6,59 (м, 2Н), 4,02-4,17 (м, 1Н), 3,89-3,98 (м, 4Н), 3,50-3,55 (м, 1Н), 3,15-3,24 (м, 1Н), 3,06-3,13 (м, 4Н), 2,89-3,03 (м, 1Н), 2,55-2,74 (м, 4Н), 2,48 (кв., J=7,57 Гц, 2Н), 2,34-2,40 (с, 3Н), 2,11-2,21 (м, 1Н), 1,86-1,99 (м, 1Н), 1,20 (т, J=7,63 Гц, 3Н); МС (М+Н) ⁺ = 393. |
| Приклад 60 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 5-бром-піримідин | Приклад 50 | (3а,6а)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-5-іл-піперазин-1-іл)феніл]-октагідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 8,72 (с, 1Н), 8,42 (с, 2Н), 6,85-7,00 (м, 2Н), 6,50-6,62 (м, 2Н), 4,03-4,12 (м, 1Н), 3,47-3,58 (м, 1Н), 3,37-3,45 (м, 4Н), 3,15-3,26 (м, 4Н), 3,05-3,12 (м, 1Н), 2,90-3,02 (м, 1Н), 2,65 (м, 4Н), 2,36 (с, 3Н), 2,11-2,21 (м, 1Н), 1,85-2,00 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 365. |

| | | | | |
|------------|--|------------|---|---|
| Приклад 61 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 2-хлор-нікотинітрил | Приклад 50 | (3а, 6а)-2-{4-[4-(5-Метил-гексагідропіроло-[3,4-б]-пірол-1-іл)-феніл]-піперазин-1-іл}нікотинітрил | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 8,36 (дд, $J=4,75$, 2,03 Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=7,80$, 2,03 Гц, 1H), 6,90-6,96 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=7,46$, 4,75 Гц, 1H), 6,53-6,59 (м, 2H), 4,09-4,20 (м, 1H), 3,85-3,92 (м, 4H), 3,49-3,53 (м, 1H), 3,21-3,25 (м, 1H), 3,15-3,23 (м, 4H), 2,99-3,05 (м, 1H), 2,55-2,80 (м, 4H), 2,40-2,45 (с, 3H), 2,09-2,23 (м, 1H), 1,88-2,01 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+=389$. |
| Приклад 62 | Продукт, отриманий у прикладі 7В, і 4-бром-дифеніл-метан | Приклад 7С | (3а,6а)-1-(4-бензил-феніл)-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]-пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,22-7,30 (м, 3H), 7,12-7,20 (м, 2H), 7,05 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 6,43-6,56 (м, 2H), 4,17-4,25 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,46-3,57 (м, 1H), 3,22-3,34(м, 1H), 3,01-3,15(м, 2H), 2,89-3,00 (м, 1H), 2,73 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,08-2,24 (м, 1H), 1,89-1,99 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+=293$. |
| Приклад 63 | Продукт, отриманий у прикладі 7В, і 4-бром-біфеніловий ефір | Приклад 7С | (3а,6а)-5-метил-1-(4-фенокси-феніл)окта-гідропіроло-[3,4-б]-пірол | ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ м.ч. 7,25-7,31 (м, 2H), 6,87-7,05 (м, 5H), 6,51-6,61 (м, 2H), 4,03-4,14 (м, 1H), 3,45-3,56 (м, 1H), 3,15-3,26 (м, 1H), 2,90-3,00 (м, 1H), 2,69-2,76 (м, 1H), 2,50-2,63 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,13-2,22 (м, 1H), 1,85-2,00 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+=295$. |
| Приклад 64 | Продукт, отриманий у прикладі 7В, і бензил-4-бром-фенілкетон | Приклад 7С | 1-{4-[(3а,6а)-5-метилгекса-гідропіроло-[3,4-б]пірол-1(2H)-іл]феніл}-2-феніл-етанон | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 7,93 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 7,20-7,34 (м, 5H), 6,50 (д, $J=9,16$ Гц, 2H), 4,3 1-4,47 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,55-3,67 (м, 1H), 3,39-3,52 (м, 1H), 3,09-3,28 (м, 1H), 2,44-2,89 (м, 4H), 2,15-2,27 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,94-2,06 (м, 1H); $\text{MC (M+H)}^+=321$. |

| | | | | |
|------------|--|-------------|---|---|
| Приклад 65 | Продукт, отриманий у прикладі 49В, і 4-бром-феніловий ефір | Приклад 49С | (3а,6а)-1-[4-(4-бром-фенокси)-феніл]-5-метилокта-гідропіроло-[3,4-б]-пірол | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,32-7,39 (м, 2Н), 6,89-6,98 (м, 2Н), 6,75-6,84 (м, 2Н), 6,50-6,58 (м, 2Н), 4,14-4,20(м, 1Н), 3,48-3,61 (м, 1Н), 3,24-3,30(м, 1Н), 2,99-3,14(м, 1Н), 2,62-2,86 (м, 4Н), 2,45 (с, 3Н), 2,13-2,23 (м, 1Н), 1,91-2,02 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 373/375. |
| Приклад 66 | Продукт, отриманий у прикладі 65, і 4-ціано-феніл-боронова кислота | Приклад 7D | 4'-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло-[3,4-б]-пірол-1(2Н)-іл]фенокси}-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил | ¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ м.ч. 7,61-7,70 (м, 2Н), 7,47-7,53 (м, 2Н), 7,33-7,38 (м, 2Н), 6,89-6,94 (м, 2Н), 6,77-6,82 (м, 2Н), 6,52-6,57 (м, 2Н), 4,03-4,12 (м, 1Н), 3,47-3,55 (м, 1Н), 3,15-3,26 (м, 1Н), 2,90-3,01 (м, 1Н), 2,69-2,76 (м, 1Н), 2,50-2,64 (м, 3Н), 2,32-2,36 (м, 3Н), 2,12-2,24 (м, 1Н), 1,86-2,00 (м, 1Н); МС (М+Н) ⁺ = 396. |

Приклад 67

{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}(феніл)метанон

- 5 Продукт, отриманий у прикладі 7В (35 мг, 0,28 ммоль), 4-фторбензофенон (110 мг, 0,55 ммоль) і триетиламін (200 мкл, 1,43 ммоль) розчиняли в 1 мл ацетонітрилу і нагрівали при 80°C в атмосфері N₂ протягом 3 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (5×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску й очищали хроматографією (елюючи сумішшю 5% метанолу і 0,5% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.ч. 7,93 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 7,20-7,34 (м, 5Н), 6,50 (д, J=9,16 Гц, 2Н), 4,31-4,47 (м, 1Н), 4,19 (с, 2Н), 3,55-3,67 (м, 1Н), 3,39-3,52 (м, 1Н), 3,09-3,28 (м, 1Н), 2,44-2,89 (м, 4Н), 2,15-2,27 (м, 1Н), 2,09 (с, 3Н), 1,94-2,06 (м, 1Н); МС (М+Н)⁺=307.

Приклад 68

4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]бензонітрил

15 Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в прикладі 1С, замінюючи 1,4-дибромбензол на 4-бромбензонітрил. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.ч. 7,45 (д, J=8,81 Гц, 2Н), 6,51 (д, J=8,81 Гц, 2Н), 4,16-4,28 (м, 1Н), 3,47-3,62 (м, 1Н), 3,31-3,44 (м, 1Н), 2,95-3,13 (м, 1Н), 2,68-2,81 (м, 2Н), 2,55-2,67 (м, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 2,12-2,27 (м, 1Н), 1,93-2,09 (м, 1Н); МС (М+Н)⁺=228.

Приклад 69

1-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]феніл}метанамін

20 Продукт, отриманий у прикладі 68 (676 мг, 3,0 ммоль), у 50 мл 20% аміаку в метанолі перемішували в присутності 6,8 г каталізатора нікелю Ренея в атмосфері водню при 60 psi при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтрацією через CELITE®, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержувана олія очищали флеш-хроматографією (елюючи сумішшю 5% підлужненого метанолу в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (CDCl₃) δ м.ч. 7,17 (д, J=8,82 Гц, 2Н), 6,55 (д, J=8,48 Гц, 2Н), 4,07-4,16 (м, 1Н), 3,77 (с, 2Н), 3,45-3,59 (м, 1Н), 3,16-3,28 (м, 1Н), 2,88-3,04 (м, 1Н), 2,63-2,74 (м, 2Н), 2,53-2,63 (м, 2Н), 2,34 (с, 3Н), 2,08-2,23 (м, 1Н), 1,86-2,05 (м, 1Н); МС (М+Н)⁺=232.

Приклад 70

3-({4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]бензил}аміно)бензонітрил

30 Продукт, отриманий у прикладі 69 (40 мг, 0,173 ммоль), 3-бромбензонітрил (47 мг, 0,258 ммоль), трис(добензиліден-ацетон)дипаладій (16 мг, 0,017 ммоль), рацемічний-2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (21 мг, 0,034 ммоль) і карбонат цезію (85 мг, 0,26 ммоль) розчиняли в 1 мл толуолу і нагрівали при 100°C в атмосфері N₂ протягом 48 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (3×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при зниженому тиску й очищали хроматографією (елюючи сумішшю 2% підлужненого метанолу в

дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 9,73 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 7,30-7,54 (м, 2H), 7,14-7,22 (м, 1H), 6,77-6,88 (м, 1H), 6,56 (т, $J=8,65$ Гц, 2H), 4,22-4,33 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,36-3,64 (м, 2H), 2,90-3,08 (м, 1H), 2,66-2,79 (м, 2H), 2,52-2,63 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09-2,26 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 1H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+=333$.

- 5 Наступні сполуки і приклади були отримані відповідно до наведених вище методик, за винятком того, що застосовували інші реагенти для одержання названих сполук.

Таблиця 5

| Приклади 71 | | | | |
|-------------|---|------------------|---|--|
| Приклад | Вихідний реагент | Методика синтезу | Одержувана сполука | ЯМР і МС |
| Приклад 71 | Продукт, отриманий у Прикладі 68В і 2-хлор-5-етил-піримідин | Приклад 68С | 5-етил-N-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]-пірол-1(2H)-іл]бензил}-піримідин-2-амін | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м.ч. 8,15 (с, 2H), 7,21 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 6,54 (д, $J=8,82$ Гц, 2H), 4,49 (д, $J=5,76$ Гц, 2H), 4,05-4,15 (м, 1H), 3,67-3,85 (м, 1H), 3,41-3,65(м, 2H), 3,13-3,29 (м, 1H), 2,87-3,02 (м, 1H), 2,61-2,73(м, 1H), 2,38-2,59 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,09-2,25 (м, 1H), 1,86-2,03 (м, 1H), 1,19 (т, $J=7,46$ Гц, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+=338$. |

10 Приклад 72

2-(5-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он

Приклад 72А

трет-бутил (3а,6а)-1-(4-бромфеніл)гексагідропіроло[3,4-б]-пірол-5(1H)-карбоксилат

- 15 трет-бутил (3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1H)-карбоксилат (1,5 г, 7,0 ммоль), 1,4-дибромбензол (2,8 г, 20,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275 мг, 0,3 ммоль), BINAP (375 мг, 0,6 ммоль) і трет-бутоксид натрію (1,93 г, 20,0 ммоль) помішували в скляні трубки для мікрохвильового впливу і потім продували три рази газоподібним N_2 , потім додавали толуол (45 мл). Суміш нагрівали до 140°C протягом 15 хвилин у мікрохвильовому реакторі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії (Si_2 , 0-25% етилацетат : гексани) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 7,30 м.ч. (м, 2H), 7,39 (м, 2H), 4,11 (м, 1H), 3,57 (м, 3H), 3,31 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,43 (с, 9H). МС (ESI, $\text{M}+1$): 310,9.

Приклад 72В

- 25 (3а,6а)-1-(4-Бромфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]пірол
 До розчину (3а,6а)-трет-бутил 1-(4-бромфеніл)-гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1H)-карбоксилату (1,86 г, 5,1 ммоль) у CH_2Cl_2 (50 мл) при 23°C додавали TFA (8 мл), і суміш перемішували протягом 2 годин. Видаляли під вакуумом розчинники, і залишок помішували в MeOH (50 мл), потім додавали формальдегід (37%, 3 мл, 40 ммоль) і NaBH_3CN (950 мг, 151 ммоль). Суміш перемішували при 23°C протягом 10 годин, концентрували при зниженому тиску, і залишок розчиняли в CH_2Cl_2 (100 мл), промивали послідовно водою (2×50 мл), розсолом (1×30 мл), і сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отриману неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії (Si_2 , 0-10% MeOH у CH_2Cl_2) з одержанням названої сполуки. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ = 7,28 м.ч. (м, 2H), 6,44 (м, 2H), 4,05 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,52 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,95 (м, 1H). МС (ESI, $\text{M}+1$): 280,8.

Приклад 72С

(3а,6а)-5-Метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діоксаборолан-2-іл)феніл)октагідропіроло[3,4-б]пірол

- 40 (3а,6а)-1-(4-Бромфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-б]-пірол (1,0 г, 3,6 ммоль), біс(пінаколато)дибор-(4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксаборолан, (1,0 г, 3,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 мг, 0,12 ммоль) і KOAc (1150 мг, 11,7 ммоль) помішували в герметичну мікрохвильову реакційну трубу, і продували три рази газоподібним N_2 . Додавали діоксан (20 мл), і суміш нагрівали при 150°C протягом 15 хвилин. Після охолодження до 23°C , суміш

фільтрували, і розчинник видаляли при зниженому тиску. Суміш потім очищали за допомогою хроматографії (Si₂, 10-60% етилацетат у гексанах) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 7,67 м.ч. (м, 2H), 6,54 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,34 (ушир., 3H), 2,15 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,32 (с, 12H). МС (ESI, M+1): 329,1.

Приклад 72D

2-(5-бромпіридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он і 2-(6-бромпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он

3-Піридазинон (300 мг, 3,1 ммоль), 2,5-дибромпіридин (1,0 г, 4,2 ммоль), порошок міді (200 мг, 3,1 ммоль) і K₂CO₃ (1,29 г, 9,3 ммоль) помішували в герметичну трубу для мікрохвильової обробки, і продували три рази газоподібним N₂, потім додавали піридин (15 мл). Суміш нагрівали до 120°C у мікрохвильовому реакторі протягом 40 хвилин. Суміш концентрували при зниженому тиску, після чого залишок помішували в CH₂Cl₂/MeOH, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш очищали за допомогою хроматографії (Si₂, 10-80% етилацетат у гексанах) з одержанням названих сполук. 2-(5-бромпіридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,72 м.ч. (с(ушир.), 1H), 7,99 (м, 2H), 7,68 (д(ушир.), J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (дд(ушир.), J=8,4, 3,7 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1H). МС (ESI, M+1): 253,8. 2-(6-бромпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,76 м.ч. (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,4, 3,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,5, 1,7 Гц, 1H). МС (ESI, M+1): 253,8.

Приклад 72E

2-(5-(4-((3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2H)-іл)феніл)піридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он

(3а,6а)-5-Метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-діокса-боролан-2-іл)феніл)октагідропіроло[3,4-*b*]пірол (50 мг, 0,15 ммоль), 2-(5-бромпіридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он (42 мг, 0,17 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (11 мг, 0,01 ммоль), 2-(дициклогексил-фосфіно)біфеніл (5,6 мг, 0,016 ммоль) і Na₂CO₃ (1M, 225 мкл) помішували в пробірку для мікрохвильової обробки, продували N₂ і додавали суміш розчинників (EtOH:діоксан=1:1, 1 мл). Суміш нагрівали до 140°C у мікрохвильовому реакторі протягом 15 хвилин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою хроматографії (Si₂, 0-10% MeOH у CH₂Cl₂) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,82 м.ч. (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,28 (дд, J=10,1, 3,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=10,1, 1,7 Гц, 1H), 6,67 (м, 2H), 4,39 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 3,30 (м, 3H), 2,87 (м, 2H), 2,59 (с(ушир.), 3H), 2,23 (м, 2H), 2,05 (м, 1H). МС (ESI, M+1): 374,2.

Приклад 73

2-(6-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 72E, замінюючи 2-(6-бромпіридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он на 2-(5-бромпіридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,91 м.ч. (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (м, 3H), 7,73 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=9,5, 3,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1H), 6,65 (м, 2H), 4,33 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,47 (с(ушир.), 3H), 2,22 (м, 1H), 2,03 (м, 1H). МС (ESI, M+1): 374,1.

Приклад 74

2-(5-{4-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2H)-іл]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он

Приклад 74A

2-(5-бромтіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 72D, замінюючи 2,5-дибромтіазол на 2,5-дибромпіридин. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,20 м.ч. (с, 1H), 7,98 (дд, J=3,7, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=9,5, 3,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1H). МС (ESI, M+1): 259,8.

Приклад 74B

2-(5-(4-((3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2H)-іл)феніл)тіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 72E, замінюючи 2-(5-бромтіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он на 2-(5-бромпіридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 8,43 м.ч. (с, 1H), 7,95 (дд, J=4,0, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (м, 2H), 7,25 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1H), 6,59 (м, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,39 (с(ушир.), 3H), 2,19 (м, 1H), 2,00 (м, 1H). МС (ESI, M+1): 380,1.

Приклад 75

5-(4-{4-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)піридин-2-карбонітрил

Приклад 75A

(3a,6a)-5-Метил-1-(4-піперазин-1-іл-феніл)октагідро-піроло[3,4-b]пірол

- 5 Продукт, отриманий у прикладі 72B (200 мг, 0,71 ммоль), піперазин (200 мг, 2,33 ммоль), трис(добензиліденацетон)-дипаладій (20 мг, 0,022 ммоль), (R)-(+)-2,2'-біс(дифеніл-фосфіно)-1,1'-бінафтил (28 мг, 0,045 ммоль), трет-бутоксид натрію (140 мг, 1,46 ммоль) і 7 мл толуолу змішували в атмосфері N₂ у пробірці для проведення реакцій Emrys. Пробірку герметизували, нагрівали за допомогою мікрохвиль протягом 15 хвилин при 140°C з використанням Emrys
- 10 Creator. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (4×). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, що очищували колонковою хроматографією (10% метанолу і 1% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 6,84-6,94 (м, 2H), 6,53-6,60-(м, 2H), 4,00-4,07 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,11-3,20 (м, 1H), 2,99-3,09 (м, 9H), 2,88-2,96 (м, 1H), 2,68 (дд, J=9,66, 2,54 Гц, 1H), 2,48-2,59 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,09-2,19 (м, 1H), 1,89 (м, 1H). MS: (M+H)⁺=287.
- 15

Приклад 75B

5-(4-(4-((3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл)феніл)піперазин-1-іл)піколінонітрил

- 20 Продукт, отриманий у прикладі 75A (78,0 мг, 0,27 ммоль), 5-бром-2-ціанопіридин (74,8 мг, 0,41 ммоль), ацетат паладію (2,5 мг, 0,011 ммоль), 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (19,0 мг, 0,037 ммоль), карбонат цезію (142,1 мг, 0,44 ммоль) і 3 мл тетрагідрофурану перемішували в атмосфері N₂ у пробірці для проведення реакцій Emrys. Пробірку герметизували і нагрівали за допомогою мікрохвиль протягом 2 годин при 120°C з використанням Emrys Creator. Суміш розбавляли водою й екстрагували дихлорметаном (4×). Об'єднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, що очищували колонковою хроматографією (10% метанолу і 1% гідроксиду амонію в дихлорметані) з одержанням названої сполуки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,36 (д, J=2,71 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,82 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,82, 3,05 Гц, 1H), 6,86-6,98 (м, 2H), 6,50-6,65 (м, 2H), 4,06 (т, J=8,65 Гц, 1H), 3,44-3,59 (м, 5H), 3,11-3,24 (м, 5H), 2,88-3,02 (м, 1H), 2,56-2,72 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,06-2,24 (м, 1H), 1,83-2,01 (м, 1H). MS:(M+H)⁺=389.
- 25
- 30

Приклад 76

(3a,6a)-1-[4'-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол

- 35 Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 7C, на продукт, отриманий у прикладі 41A, і замінюючи 4-ціанофенілборонову кислоту на 2-метокси-піримідин-5-боронову кислоту. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,76 (с, 2H), 7,66 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,53 (дд, J=11,75, 8,70 Гц, 4H), 6,67 (д, J=8,85 Гц, 2H), 4,13-4,22 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,53-3,61 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,71-2,77 (м, 1H), 2,48-2,67 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13-2,25 (м, 1H), 1,90-2,01 (м, 1H). MS: (M+H)⁺=387.
- 40

Приклад 77

5-(4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридин-2-карбонітрил

- 45 Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 7C, на продукт, отриманий у прикладі 41A, і замінюючи 4-ціанофенілборонову кислоту на 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)піколінонітрил. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 8,99 (д, J=2,14 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=8,09, 2,29 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,68-7,73 (м, 2H), 7,59-7,67 (м, 2H), 7,52-7,58 (м, 2H), 6,67 (д, J=8,85 Гц, 2H), 4,12-4,23 (м, 3,05 Гц, 1H), 3,53-3,62 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 2,92-3,03 (м, 1H), 2,69-2,78 (м, 1H), 2,48-2,67 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,13-2,25 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H).
- 50

Приклад 78

6-метил-2-[4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридазин-3(2H)-он

- 55 Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 41B, замінюючи 3(2H)-піридазинон на 6-метил-3(2H)-піридазинон. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,61 (д, J=1,53 Гц, 4H), 7,49 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,14 (д, J=9,51 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,51 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8,90 Гц, 2H), 4,13-4,21 (м, 1H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,25-3,35 (м, 1H), 2,89-3,01 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 2,50-2,68 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,11-2,26 (м, 1H), 1,89-2,01 (м, 1H). MS: (M+H)⁺=387.

Приклад 79

- 60 (3a,6a)-5-метил-1-[4'-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 7C, на продукт, отриманий у прикладі 41A, і замінюючи 4-ціано-фенілборонову кислоту на 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол.
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,78 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,45-7,60 (м, 6H), 6,65 (д, J=8,82 Гц, 2H),
 5 4,11-4,21 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,23-3,35 (м, 1H), 2,90-3,05 (м, 1H), 2,69-2,77 (м, 1H), 2,50-2,69 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,11-2,26 (м, 1H), 1,88-2,02 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=359.

Приклад 80

(3a,6a)-1-[4'-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 1C, на продукт, отриманий у прикладі 41A, і замінюючи 4-ціано-фенілборонову кислоту на 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол.
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,59 (д, J=8,14 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,82 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,14 Гц, 2H), 6,66 (д, J=8,82 Гц, 2H), 4,11-4,23 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 1H), 3,24-3,36 (м, 1H), 2,88-3,04 (м, 1H), 2,70-2,79 (м, 1H), 2,49-2,66 (м, 3H), 2,33 (с, 9H), 2,10-2,25 (м, 1H), 1,90-2,03 (м, 1H).
 15 МС: (M+H)⁺=373.

Приклад 81

(3a,6a)-1-(4'-(1H-піразол-4-іл)біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол

Приклад 81A

(3a,6a)-5-метил-1-(4'-(1-третил-1H-піразол-4-іл)біфеніл-4-іл)октагідропіроло[3,4-b]пірол

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 7D, замінюючи продукт, отриманий у прикладі 7C, на продукт, отриманий у прикладі 41A, і замінюючи 4-ціано-фенілборонову кислоту на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)-1-третил-1H-піразол.
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,96 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42-7,54 (м, 6H), 7,29-7,37 (м, 9H), 7,17-7,24 (м, 6H), 6,64 (д, J=8,82 Гц, 2H), 4,11-4,23 (м, 1H), 3,49-3,61 (м, 1H), 3,23-3,35 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,66-2,78 (м, 1H), 2,51-2,66 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,92-2,01 (м, 1H).
 25 МС: (M+H)⁺=586.

Приклад 81B

(3a,6a)-1-(4'-(1H-піразол-4-іл)біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол

Продукт, отриманий у прикладі 81A (44 мг, 0,075 ммоль), перемішували з 3 мл мурашиної кислоти протягом 4 годин. Суміш концентрували досуха, і залишок розчиняли в 10% метанолу в дихлорметані і перемішували з насиченим розчином бікарбонату натрію. Розділяли два шари, і водний шар екстрагували дихлорметаном (2×). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищували колонковою хроматографією з одержанням названої сполуки.
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,88 (с, 2H), 7,47-7,64 (м, 6H), 6,65 (д, J=8,81 Гц, 2H), 4,11-4,25 (м, 1H), 3,50-3,66 (м, 1H), 3,25-3,37 (м, 1H), 2,92-3,07 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,51-2,69 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,13-2,25 (м, 1H), 1,90-2,05 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=345.

Приклад 82

3-метил-1-(4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридин-2(1H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 41B, замінюючи 3(2H)-піридазинон на 3-метил-піридин-2(1H)-он.
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,62 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,85 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 6,65 (д, J=8,85 Гц, 2H),
 45 6,14-6,20 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 1H), 3,53-3,60 (м, 1H), 3,26-3,34 (м, 1H), 2,90-3,03 (м, 1H), 2,70-2,76 (м, 1H), 2,50-2,66 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,14-2,20 (м, 1H), 1,91-2,01 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=386.

Приклад 83

5-метил-1-(4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридин-2(1H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 41B, замінюючи 3(2H)-піридазинон на 5-метил-піридин-2(1H)-он.
¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,62 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,48 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,29 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=9,21, 2,45 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H),
 55 6,65 (д, J=8,90 Гц, 2H), 4,14-4,21 (м, 1H), 3,51-3,60 (м, 1H), 3,26-3,36 (м, 1H), 2,92-3,03 (м, 1H), 2,70-2,77 (м, 1H), 2,51-2,69 (м, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,90-2,01 (м, 1H). МС: (M+H)⁺=386.

Приклад 84

6-метил-1-(4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридин-2(1H)-он

Названу сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 41В, замінюючи 3(2Н)-піридазинон на 6-метил-піридин-2(1Н)-он. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,67 (д, J=2,76 Гц, 2Н), 7,45-7,57 (м, 4Н), 7,25-7,34 (м, 2Н), 7,20 (д, J=8,29 Гц, 1Н), 6,63-6,69 (м, 2Н), 4,13-4,22 (м, 1Н), 3,50-3,62 (м, 1Н), 3,26-3,36 (м, 1Н), 2,90-3,03 (м, 1Н), 2,70-2,78 (м, 1Н), 2,48-2,66 (м, 3Н), 2,32 (с, 3Н), 2,12-2,25 (м, 1Н), 2,04 (с, 3Н), 1,89-2,00 (м, 1Н), МС: (M+H)⁺=386.

Приклад 85

2-(4'-[(3а,6а)-5-етилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридазин-3(2Н)-он

Приклад 85А

(3а,6а)-етил 1-(4'-(6-оксопіридазин-1(6Н)-іл)біфеніл-4-іл)гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1Н)-карбоксилат

2-(4'-Бромбіфеніл-4-іл)піридазин-3(2Н)-он (1,92 г, 5,86 ммоль), ацетат паладію(II) (0,158 г, 0,234 ммоль), 9,9-диметил-4,5-біс(дифенілфосфіно)ксантен (0,407 г, 0,703 ммоль) і карбонат цезію (3,06 г, 9,38 ммоль) суспендували у 25 мл THF. Додавали розчин (3а,6а)-етил гексагідропіроло[3,4-б]пірол-5(1Н)-карбоксилату в 10 мл THF, і суміш нагрівали при 70°C в атмосфері N₂ протягом 20 годин. Суміші давали можливість охолонути до кімнатної температури, розбавляли 70 мл EtOAc, і фільтрували через ¼ набивання з Celite®. Набивання з Celite® промивали додатковими 70 мл EtOAc, і фільтрат піддавали хроматографії на силікагелі (елюючи за допомогою 0-40% EtOAc у DCM) з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,91 (дд, J=3,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,64 (с, 4Н), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,25 (дд, J=9,8, 3,4 Гц, 1Н), 7,07 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1Н), 6,64 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 4,20-4,32 (м, 1Н), 4,12 (кв., J=7,5 Гц, 2Н), 3,70-3,81 (м, 1Н), 3,59-3,69 (м, 2Н), 3,48-3,58 (м, 1Н), 3,36-3,48 (м, 2Н), 2,99-3,10 (м, 1Н), 2,20 (ддд, J=13,0, 7,3 Гц, 1Н), 1,95 (ддд, J=12,9, 6,4 Гц, 1Н), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3Н). МС (ESI⁺) m/z 431 (M+H)⁺.

Приклад 85В

2-(4'-((3а,6а)-гексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл)біфеніл-4-іл)піридазин-3(2Н)-он
Продукт, отриманий у прикладі 85А (0,110 г, 0,256 ммоль), розчиняли в 3 мл суміші 1:1 HOAc і 12 М водної HCl, і нагрівали при 100°C протягом 16 годин у герметизованому реакторі. Суміш охолоджували до 0°C, розбавляли 15 мл води, і доводили рН до ~10 шляхом додавання по краплях 20% (маса/об'єм) водного КОН. Суміш екстрагували три рази 25 мл 5% н-пропанолу в CHCl₃, і об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували, і абсорбували на силікагелі. Неочищений матеріал піддавали хроматографії, елюючи 0-5% водним NH₄OH у MeCN/MeOH (9:1), з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,91 (дд, J=3,7, 1,7 Гц, 1Н), 7,64 (с, 4Н), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 7,21-7,27 (м, 1Н), 7,07 (дд, J=9,5, 1,7 Гц, 1Н), 6,65 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,10-4,19 (м, 1Н), 3,56-3,67 (м, 1Н), 3,23-3,35 (м, 1Н), 2,91-3,22 (м, 5Н), 2,15-2,32 (м, 1Н), 2,12 (ушир.с, 1Н), 1,87 (ддд, J=12,9, 7,5 Гц, 1Н). МС (ESI⁺) m/z 359 (M+H)⁺.

Приклад 85С

2-(4'-((3а,6а)-5-етилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл)біфеніл-4-іл)піридазин-3(2Н)-он
Продукт, отриманий у Прикладі 85В (0,050 г, 0,140 ммоль), і ацетальдегід (10,0 мкл, 0,140 ммоль) поєднували в 5 мл дихлоретану, що містить 3 краплі HOAc і перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (0,039 г, 0,182 ммоль), і суміш перемішували протягом 3 годин. Суміш розбавляли 20 мл водного NaHCO₃ і екстрагували три рази 25 мл 5% н-пропанолом у CHCl₃, і об'єднані екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували, і абсорбували на силікагелі. Неочищений матеріал піддавали хроматографії, елюючи 1% водним NH₄OH у EtOAc/MeOH (9:1), з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,63 (с, 4Н), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,23 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 6,65 (д, J=8,8 Гц, 2Н), 4,11-4,25 (м, 1Н), 3,47-3,60 (м, 1Н), 3,24-3,39 (м, 1Н), 2,88-3,05 (м, 1Н), 2,78 (дд, J=9,5, 6,4 Гц, 1Н), 2,56-2,70 (м, 2Н), 2,35-2,56 (м, 3Н), 2,10-2,25 (м, 1Н), 1,85-2,02 (м, 1Н), 1,26 (с, 1Н), 1,09 (т, J=7,1 Гц, 2Н). МС (ESI⁺) m/z 387 (M+H)⁺.

Приклад 86

2-(4'-[(3а,6а)-5-циклобутилгексагідропіроло[3,4-б]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл)піридазин-3(2Н)-он

Продукт, отриманий у Прикладі 85В (0,033 г, 0,092 ммоль), циклобутанон (8,00 мкл, 0,101 ммоль), і триацетоксиборгідрид натрію (0,025 г, 0,120 ммоль) піддавали обробці, як описано в Прикладі 85С, з одержанням названої сполуки. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ м.ч. 7,91 (д, J=1,7 Гц, 1Н), 7,63 (с, 4Н), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 7,23 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,65 (д, J=8,5 Гц, 2Н), 4,13-4,24 (м, 1Н), 3,52 (кв., 1Н), 3,32 (кв., J=7,3 Гц, 1Н), 2,74-3,04 (м, 3Н), 2,63 (т, 1Н), 2,46 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1Н), 2,35 (дд, J=8,8, 4,4 Гц, 1Н), 2,06-2,23 (м, 1Н), 1,82-2,05 (м, 4Н), 1,60-1,80 (м, 3Н). МС (ESI⁺) m/z 413 (M+H)⁺.

Приклад 87

2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]біфеніл-4-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-он

Очищення за допомогою флеш-хроматографії 7,38 г зразка 2-(4'-бромбіфеніл-4-іл)піридазин-3(2H)-ону (силікагель, градієнт від 1 до 3% метанолу в дихлорметані) давало 100 мг 2-(4'-бромбіфеніл-4-іл)-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-ону.

У невелику пробірку під тиском, обладнаний магнітною мішалкою, завантажували 100 мг 2-(4'-бромбіфеніл-4-іл)-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-ону, 58 мг дигідрохлориду (3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]піролу, 350 мг карбонату цезію, 15 мг трифлату срібла, 4,2 мг трис(добензиліденацетон)дипаладію, і 7,2 мг 2-дициклогексилфосфіно-2'(N,N-диметиламіно)біфенілу і 2 мл толуолу. Після герметизації і продувки аргоном пробірку нагрівали при 100°C протягом 20 годин. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт від 2 до 10% метанолу в дихлорметані), у результаті чого одержували 17 мг названої сполуки у вигляді темно-жовтої олії. Мас-спектроскопія давала (M+H)⁺ m/z 375,2, що відповідало структурі, яка передбачається.

Визначення біологічної активності

Для визначення ефективності типових сполук цього винаходу як лігандів рецептора гістаміну-3 (ліганди H₃ рецептора), були проведені наступні тести відповідно до раніше описаних методів (дивитися European Journal of Pharmacology, 188:219-227 (1990); Journal of Pharmacology і Experimental Therapeutics, 275:598-604 (1995); Journal of Pharmacology і Experimental Therapeutics, 276:1009-1015 (1996); і Biochemical Pharmacology, 22:3099-3108 (1973)).

Щурячий H₃ рецептор клонували і експресували в клітинах, і проводили порівняльні аналізи зв'язування відповідно до раніше описаних методів (дивіться Esbenschade, et al. Journal of Pharmacology і Experimental Therapeutics, vol. 313:165-175, 2005; Esbenschade et al., Biochemical Pharmacology 68 (2004) 933-945; Krueger, et al. Journal of Pharmacology і Experimental Therapeutics, vol. 314:271-281, 2005). Мембрани готували з клітин лінії C6 або лінії HEK293, експресуючи щурячий H₃ рецептор гістаміну шляхом гомогенізації на льоді в ТЕ буфері (50 mM Tris-HCl буфер, pH 7,4, що містить 5 mM EDTA), 1 mM бензамідину, 2 мкг/мл апротиніну, 1 мкг/мл леупептину, і 1 мкг/мл пепстатину. Гомогенат центрифугували при 40000 g протягом 20 хвилин при 4°C. Цю стадію повторювали, і одержуваний осад ресуспендували в ТЕ буфері. Аліквоти заморожували при -70°C доти, поки вони не використовувалися. У день аналізу мембрани розморожували і розбавляли ТЕ буфером.

Препарати мембран інкубували з [³H]-N-α-метилгістаміном (0,5-1,0 nM) у присутності або відсутності зростаючих концентрацій лігандів для конкурентного зв'язування H₃ рецептора. Інкубації при зв'язуванні проводили в кінцевому об'ємі 0,5 мл ТЕ буферу при 25°C і переривали після 30 хвилин. Для визначення неспецифічного зв'язування використовували тіоперамід (30 мкМ). Усі реакції зв'язування переривали шляхом фільтрації під вакуумом на попередньо вимочених фільтрах з поліетиленіміну (0,3%) марки Unifilters (фірми Perkin Elmer Life Sciences) або марки Whatman GF/B з наступними трьома короткими промиваннями 2 мл льодяного ТЕ буферу. Зв'язування з радіоізотопною міткою визначали за допомогою рідинно-сцинтиляційного вимірювання активності. Для всіх аналізів конкурентного зв'язування радіолігандів з даних визначали значення IC₅₀ і криві Хілла шляхом перетворення Хілла і визначали значення pK_i за допомогою рівняння Ченга - Прусоффа.

Зазвичай типові сполуки винаходу демонструють афінність зв'язування у вище наведеному аналізі приблизно від 0,5 nM до 500 nM. Переважні сполуки винаходу зв'язували рецептори гістаміну-3 з афінністю зв'язування приблизно від 0,5 nM до 100 п. Більш переважні сполуки винаходу зв'язували рецептори гістаміну-3 з афінністю зв'язування приблизно від 0,5 nM до 20 nM.

На додаток до застосовності in vitro методів для характеристики H₃ афінності зв'язування сполук, є доступні тваринні моделі хвороби людини, що демонструють застосовність сполук винаходу для лікування захворювання людини.

Однією тваринною моделлю захворювання людини ADHD (синдром дефіциту уваги з гіперактивністю) і пов'язаних розладів уваги людини є тест пасивного уникання в щурят лінії SHR (лінія щурят зі спонтанною гіпертензією). Цю модель як варіант також називають моделлю PAR (реакції пасивного уникання). Методологія і корисність цього тесту описана в літературі, наприклад, у Komater, V. A., et al. Psychopharmacology (Berlin, Germany) (2003), 167(4), 363-372; in "Two novel and selective nonimidazole H₃ receptor antagonists A-304121 і A-317920: II. In vivo behavioral and neurophysiological characterization". Fox, G. B., et al. Journal of pharmacology and experimental therapeutics (2003), 305(3), 897-908; in Cowart, et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 38-55; in Fox, G. B., et al. "Pharmacological Properties of ABT-239: II. Neurophysiological Characterization and

Broad Preclinical Efficacy in Cognition and Schizophrenia of a Potent and Selective Histamin H₃ Receptor Antagonist", Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2005) 313, 176-190; in "Effects of histamine H₃ receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup." Fox, G. B., et al. Behavioural Brain Research (2002), 131(1, 2), 151-161. Типові сполуки є активними в цій моделі, причому переважні сполуки винаходу активні в моделі при дозах в інтервалі приблизно 0,001-0,1 мг/кг маси тіла.

Сполуки винаходу є лігандами рецептора гістаміну-3, що модулюють функцію рецептора гістаміну-3 шляхом зміни активності рецептора. Ці сполуки можуть бути зворотними агоністами, що інгібують власну активність рецептора або вони можуть бути антагоністами, що блокують дію агоністів, що активують рецептор.

Одержання солей і поліморфів

Приклад А

Гідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону:

2-{4'-[(3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-он (745 мг) суспендували в дихлорметані (2,4 мл). Суспензію нагрівали приблизно до 35°C. Розчин HCl у суміші метанол/вода готували шляхом змішування 2,2 мл 1 М HCl (у MeOH) з 0,6 мл води. Додавали по краплях розчин HCl до суспензії в дихлорметані. У процесі додавання суспензію перемішували за допомогою магнітної мішалки. Тверда речовина цілком розчинялася тоді, коли додавали близько половини розчину HCl, утворюючи прозорий розчин. Розчину давали можливість охолонути до кімнатних температур природним чином. У процесі охолодження спостерігалася кристалізація. Одержувану суспензію перемішували при кімнатних температурах протягом ночі, перед тим як відокремлювати кристали.

Приклад В

Ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3 (2Н)-ону

2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-он (226 мг) суспендували в метанолі (4,0 мл). Додавали до суспензії по краплях розчин 1М HCl у метанолі (0,66 мл). У процесі додавання суспензію перемішували за допомогою магнітної мішалки. Велика частина твердої речовини розчинялася, залишаючи наявність легкої суспензії. При обробці ультразвуком відбувалася кристалізація. Одержувану суспензію перемішували при кімнатних температурах протягом ночі, перед тим як відокремлювати кристали.

Приклад С

Ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3 (2Н)-ону

2-{4'-[(3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-он (372 мг) суспендували в дихлорметані (1,5 мл). Суспензію нагрівали приблизно до 50°C. Додавали до суспензії в дихлорметані по краплях розчин 1М HCl (1,1 мл). У процесі додавання суспензію перемішували за допомогою магнітної мішалки і підтримували температуру близько 50°C. Велика частина твердої речовини розчинялася, залишаючи наявність легкої суспензії при додаванні близько однієї третини розчину HCl. При подальшому додаванні розчину HCl, відбувалася кристалізація. Одержувану суспензію перемішували при кімнатних температурах протягом ночі, перед тим як відокремлювати кристали.

Приклад D

Монокристал моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону (форма А):

Тартрат 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону (форма А) суспендували в 1 мл розчину суміші, що одержували змішанням 3,0 мл дихлорметану з 1,5 мл 20% вода (у метанолі). Суспензію струшували і нагрівали в струшувальній водній бані приблизно до 40°C і витримували протягом 1,5 годин. Потім її нагрівали приблизно до 70°C. Потім суспензію фільтрували. Відключали обігрів водної бані, і надосадову рідину охолоджували у водяній бані до кімнатних температур природним шляхом. Одержували монокристали.

Приклад E

Монокристал моногідрату L-тартрату 2-{4'-[(3а,6а)-5-метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-ону (форма В):

Тартрат 2-{4'-[(3а,6а)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-*b*]пірол-1(2Н)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2Н)-он (форма А) суспендували в 1 мл розчину суміші, що одержували змішанням 5,0 мл дихлорметану з 5,0 мл 20% води (у метанолі). Суспензію струшували і нагрівали приблизно до 48°C з одержанням прозорого розчину. Потім розчин фільтрували, і

надосадову рідину охолоджували до кімнатних температур природним образом протягом ночі. Тверді речовини, осажені протягом ночі, наступного дня знову розчиняли шляхом нагрівання суспензії приблизно до 90°C. Розчин повільно охолоджували шляхом поступового зниження температури водної бані до кімнатних температур. Одержували монокристали.

5 Приклад F

Кристалізація форми В L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону

2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он (у формі вільної основи, 1,74 г) розчиняли в 25 мл диметилацетаміду шляхом нагрівання до 75°C у 50-мл реакторі із сорочкою, обладнаному верхньою мішалкою. Розчин L-винної кислоти у воді одержували шляхом розчинення 850 мг L-винної кислоти в 15 мл деіонізованої води в результаті змішування при 25+/-5%°C. Розчин L-винної кислоти повільно додавали до гарячого розчину вільної основи, при підтримці температури розчину вільної основи 75°C. Як тільки весь розчин L-тартрату був доданий, реактор охолоджували до 20°C при швидкості 12°C/годину. Як тільки температура в реакторі досягла 20°C, з реактора відбирали зразок для проведення рентгеноструктурного аналізу на порошок. Здійснювали перемішування в реакторі ще 72 години. Суспензію вивантажували на порцелянову лійку з фільтром з пористого скла. Реактор промивали 20 мл деіонізованої води і промивання використовували для промивання осаду. Тверді речовини сушили на фільтрі на повітрі протягом 3 годин. Рентгенограми твердих речовин при 20°C знімали до і після 72-годинної витримки і вони показали, що тверді речовини являли собою кристалічну форму В L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

Приклад G

25 Кристалізація форми В L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону

2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он (у формі вільної основи, 3,12 грам), 1,5 грам L-винної кислоти і по 15 мл абсолютного етанолу і води додавали в 50 мл реактор із сорочкою і нагрівали до 76°C при перемішуванні при 250 об/хв для одержання прозорого розчину. Як тільки усі тверді речовини розчинялися, реактор охолоджували до 60°C при швидкості 5°C/годину і потім витримували при 60°C протягом 3 годин. Після 3 годинні витримки, реактор охолоджували до 20°C при швидкості 10°C/годину. Вміст реактора безперервно перемішували при 20°C протягом 24 годин. Суспензію вивантажували на порцелянову лійку з фільтром з пористого скла. Тверді речовини промивали 15 мл деіонізованої води і потім сушили на повітрі 30 хвилин. Рентгеноструктурний аналіз твердих речовин показав, що тверді речовини є кристалічною формою В L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

Приклад H

40 Кристалізація форми А L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону

2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он (у формі вільної основи, 1,74 г) розчиняли 25 мл диметилацетаміду шляхом нагрівання до 75°C у 50 мл реакторі із сорочкою, обладнаному верхньою мішалкою. Розчин L-винної кислоти у воді готували шляхом розчинення 549 мг L-винної кислоти в 15 мл деіонізованої води шляхом змішування при 25+/-5%°C. Розчин L-винної кислоти повільно додавали до гарячого розчину вільної основи, при підтримці температури розчину вільної основи 75°C. Температуру розчину підтримували при 75°C протягом 20 хвилин. Охолоджували реактор до 47°C. Витримували реактор при 47°C протягом 30 хвилин і потім продовжували проохолоджувати до 20°C. Як тільки температура в реакторі досягла 20°C, з реактора відбирали зразок для проведення рентгеноструктурного аналізу. Вміст реактора перемішували протягом ще 24 годин. Суспензію вивантажували на порцелянову лійку з фільтром з пористого скла. Осад промивали 18 мл суміші 50/50 по обсязі деіонізованої води і метанолу. Тверді речовини сушили на фільтрі на повітрі протягом 3 годин. Рентгенограми виділених твердих речовин при 20°C знімали до і після 72-годинної витримки, і вони показали, що тверді речовини являли собою кристалічну форму А L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

Приклад I

Ангідрат L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону

60 2-{4'-[(3a,6a)-5-Метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он (у формі вільної основи, 37,4 мг) розчиняли в 300 мікролітрах дихлорметану шляхом

перемішування при 25°C за допомогою магнітної мішалки в 4 мл пробірці. Розчин L-винної кислоти в метанолі одержували шляхом розчинення 18,2 мг L-винної кислоти в 200 мікролітрів метанолу при перемішуванні при 25+/-5%°C. Розчин L-винної кислоти повільно додавали до розчину вільної основи при перемішуванні. Вміст реактора перемішували протягом 3 годин.

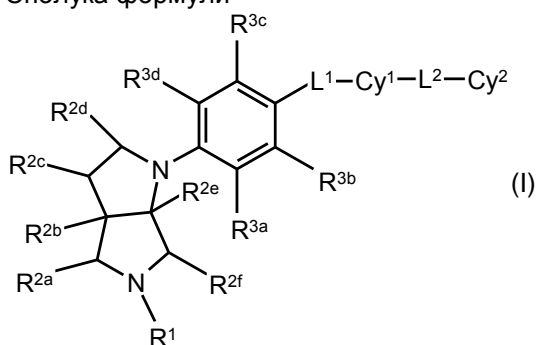
5 Суспензію вивантажували на порцелянову лійку з фільтром з пористого скла. Тверді речовини сушили на фільтрі на повітрі протягом 30 хвилин. Рентгеноструктурний аналіз твердих речовин показав, що тверді речовини є кристалічною безводною формою L-тартрату 2-{4'-[(3a,6a)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

Варто мати на увазі, що вище викладений докладний опис і приклади, що його супроводжують, є тільки ілюстраціями винаходу, і їх не слід розглядати як обмеження обсягу винаходу, що визначається тільки прикладеними пунктами формули винаходу і їх еквівалентів. Для фахівців у цій галузі очевидні різні зміни і модифікації розкритих варіантів здійснення винаходу. Такі зміни і модифікації, включаючи без обмеження ті, котрі відносяться до хімічних структур, замінників похідних, проміжних сполук, методів синтезу, препаратів або способів або

15 будь-яка комбінація таких змін і модифікацій застосування винаходу, можуть бути зроблені без відхилення від суті й обсягу винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20 1. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або амід, де:

R¹ є алкілом, C₃-C₅циклоалкілом або (C₃-C₅циклоалкіл)метилом;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} і R^{2f} кожен незалежно є воднем, метилом або фторметилом;

25 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} кожен незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом, за умови, що, коли один або більше з R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} є алкілом, то щонайменше один з R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} є фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом;

L¹ є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, -C(=N-Оалкіл)- або NR⁴,

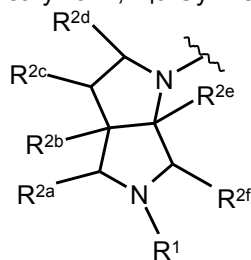
30 L² є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, -C(=N-Оалкіл)-, NR⁵, -C(=O)NR⁵- або -NR⁵C(=O)-,

Cy¹ є фенілом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом;

35 Cy² є фенілом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом, де гетероарильний або гетероциклічний фрагмент має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот; і

R⁴ і R⁵ у кожному випадку є воднем або алкілом;

за умови, що Cy² не є



40 2. Сполука за п. 1, де L¹ є зв'язком.

3. Сполука за п. 1, де L^2 є зв'язком.
4. Сполука за п. 1, де L^1 і L^2 кожен є зв'язком.
5. Сполука за п. 1, де $R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}$ і R^{2f} усі є воднем.
6. Сполука за п. 1, де щонайменше два з R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} або R^{3d} є замісником, відмінним від водню.
7. Сполука за п. 1, де R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} усі є воднем.
8. Сполука за п. 1, де L^1 є зв'язком; L^2 є зв'язком; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} усі є воднем; Sy^1 є фенілом і Sy^2 є фенілом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом, де гетероарильний або гетероциклічний фрагмент має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот.
9. Сполука за п. 8, де Sy^2 є піридазином.
10. Сполука за п. 1, де R^1 є алкілом; L^1 є зв'язком; L^2 є зв'язком; $R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e}$ і R^{2f} кожен є воднем; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} є усі воднем; Sy^1 є фенілом і Sy^2 піридазином.
11. Сполука за п. 10, де R^1 є метилом.
12. Сполука за п. 1, де L^1 є зв'язком; L^2 є зв'язком; R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} усі є воднем; Sy^1 є піперазиним і Sy^2 є фенілом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом, де гетероарильний або гетероциклічний фрагмент має 1, 2 і 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше одним гетероатомом є азот.
13. Сполука за п. 12, де Sy^2 є піридином, необов'язково заміщеним ціано.
14. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що включає наступні сполуки:
2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он;
(3aR,6aR)-5-метил-1-(4'-піримідин-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
4"-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1':4',1"-терфеніл-3-карбонітрил;
(3aR,6aR)-1-[4'-(6-фторпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-1-[4'-(2,6-диметилпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-1-[4'-(6-хлорпіридин-3-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
4"-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1':4',1"-терфеніл-4-карбонітрил;
6-(4-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)нікотинонітрил;
(3aR,6aR)-1-[4-{4-(6-хлорпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]-феніл}-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-{4-[4-(1,3-тіазол-2-іл)піперазин-1-іл]-феніл}октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(4-піридин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-[4-(4-нітрофеніл)піперазин-1-іл]-феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
2-(4-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)бензонітрил;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(4-піридин-4-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-[4-(6-метилпіридазин-3-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(4-піразин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
4-(4-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)бензонітрил;
(3aR,6aR)-1-[4-[4-(5-етилпіримідин-2-іл)піперазин-1-іл]феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(4-піримідин-5-іл)піперазин-1-іл]феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-2-{4-[4-(5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)феніл]піперазин-1-іл}нікотинонітрил;
4'-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]фенокси}-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
2-(5-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-2-іл)піридазин-3(2H)-он;
2-(6-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-3-іл)піридазин-3(2H)-он;
2-(5-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}-1,3-тіазол-2-іл)піридазин-3(2H)-он;
5-(4-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піперазин-1-іл)піридин-2-карбонітрил;
(3aR,6aR)-1-[4'-(2-метоксипіримідин-5-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;

5-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2-карбонітрил;

6-метил-2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он;

5 (3aR,6aR)-5-метил-1-[4'-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
(3aR,6aR)-1-[4'-(3,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;

(3aR,6aR)-5-метил-1-[4'-(1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;

10 3-метил-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;

5-метил-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;

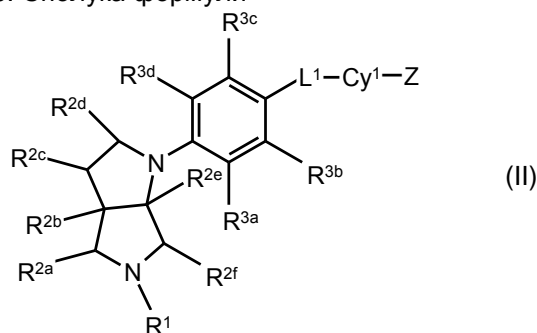
6-метил-1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридин-2(1H)-он;

15 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-етилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он;
2-{4'-[(3aR,6aR)-5-циклобутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-он і

2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]біфеніл-4-іл}-4,5-дигідропіридазин-3(2H)-он.

20 15. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій.

16. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, складний ефір або амід, де:

R¹ є алкілом, C₃-C₅циклоалкілом або (C₃-C₅циклоалкіл)метилом;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} і R^{2f} кожен незалежно є воднем, метилом або фторметилом;

25 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} кожен незалежно є воднем, алкілом, фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом, за умови, що, коли один або більше з R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} є алкілом, то щонайменше один з R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} є фторалкілом, фторалкокси, алкокси, тіоалкокси, галогеном або нітрилом;

30 L¹ є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, -C(=N-Оалкіл)- або NR⁴;

R⁴ є воднем або алкілом;

Sy¹ є фенолом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом;

Z є замісником R⁶ або групою, представленою -L³-Sy³;

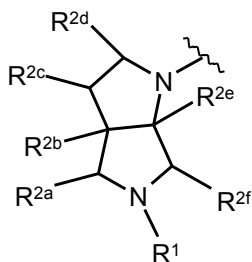
35 R⁶ є воднем, ацилом, ацилокси, алкенілом, алкокси, алкоксіалкокси, алкоксіалкілом, алкоксикарбонілом, алкоксіміно, алкоксисульфонілом, алкілом, алкілкарбонілом, алкілсульфонілом, алкінілом, амідом, карбокси, ціано, циклоалкілом, фторалкокси, галогеналкокси, галогеналкілом, галогеном, гідрокси, гідроксіалкілом, меркапто, нітро, алкілтіо, аміно, NHR⁷, NR⁷R⁸, -N(R⁷)C(=O)R⁹, -C(=O)NR⁷R⁸ або N(R⁷)SO₂(R¹⁰);

40 L³ є зв'язком, киснем, сіркою, карбонілом, алкіленом, алкілкарбонілом, алкіламіно, -C(=N-Оалкіл), NR¹¹, -C(=O)NR¹¹- або -NR¹¹C(=O)-;

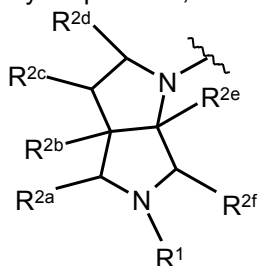
Sy³ є фенолом, біциклічним або трициклічним арилом, моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом;

45 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ у кожному випадку незалежно є воднем, C₁₋₄алкілом, C₃-C₄циклоалкілом або (C₃-C₄циклоалкіл)аміно;

за умови, що Sy³ не є

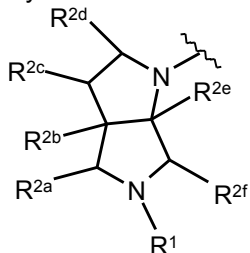


17. Сполука за п. 16, де L^1 є зв'язком, Z є $-L^3-Cy^3$ і, крім того, за умови, що, коли L^1 є зв'язком, Cy^1 є фенілом, Z є $-L^3-Cy^3$ і L^3 є зв'язком, Cy^3 не є



5 18. Спосіб лікування ссавця при стані, коли є терапевтично корисним модулювання активності рецептора гістаміну-3, при якому здійснюють введення пацієнту, що має захворювання або має ризик розвитку вказаного захворювання, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II) за п. 16.

10 19. Спосіб за п. 18, де Cy^3 є моноциклічним або біциклічним гетероарилом або моноциклічним або біциклічним гетероциклом, кожний з яких має 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню і сірки, за умови, що щонайменше один гетероатом є азотом; за умови, що, коли L^1 є зв'язком, Z є $-L^3-Cy^3$ і, крім того, за умови, що, коли L^1 є зв'язком, Cy^1 є фенілом, Z є $-L^3-Cy^3$ і L^3 є зв'язком, Cy^3 не є



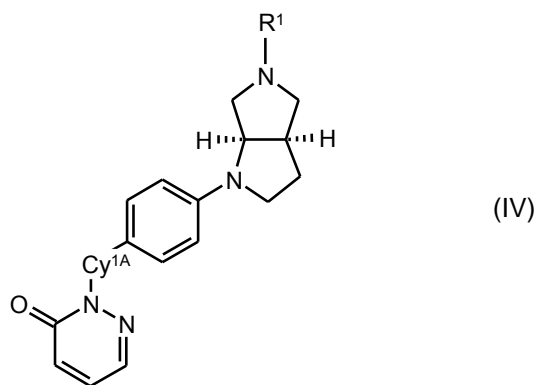
15 20. Спосіб за п. 19, в якому стан або розлад вибирають із групи, яка складається з гострої хвороби Альцгеймера, астми, алергійного риніту, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, біполярного розладу, когнітивної дисфункції, когнітивних розладів при психіатричних захворюваннях, порушеннях пам'яті, порушеннях здатності до навчання, недоумства, раку шкіри, зловживання лікарськими засобами, діабету, діабету II типу, депресії, епілепсії, шлунково-кишкових розладів, запалення, синдрому інсулінорезистентності, порушення добового ритму організму, медулярного раку щитовидної залози, меланому, хвороби Мен'єра, метаболічного синдрому, легкого когнітивного розладу, мігрені, зміни настрою й уваги, закачування в транспорті, нарколепсії, нейрогенного запалення, ожиріння, obsesивно-компульсивного розладу, болю, хвороби Паркінсона, синдрому полікістозу яєчників, шизофренії, когнітивних розладів при шизофренії, епілептичних нападів, септичного шоку, синдрому Х, синдрому Туретта, запаморочення і порушень сну.

21. Спосіб за п. 19, в якому станом або розладом є синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, хвороба Альцгеймера або недоумство.

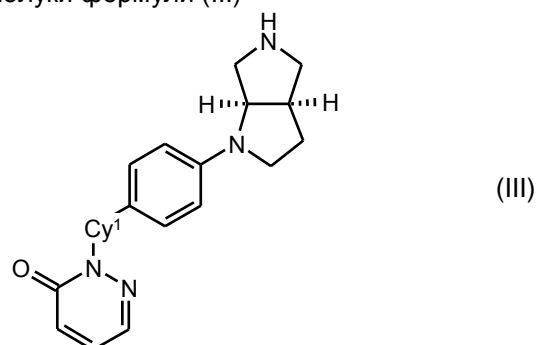
22. Спосіб за п. 18, в якому станом або розладом є шизофренія або когнітивні розлади при шизофренії.

23. Спосіб за п. 18, в якому станом або розладом є нарколепсія, порушення сну, алергійний риніт, астма або ожиріння.

24. Спосіб одержання сполуки формули (IV)

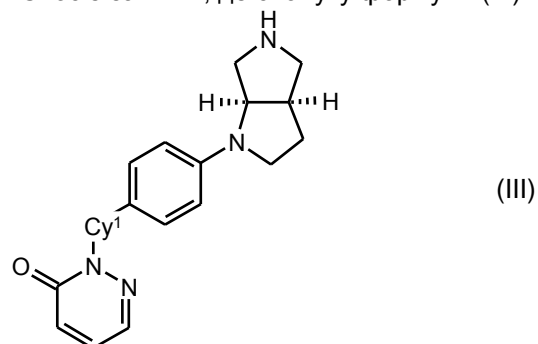


де R¹ є алкільною групою і Cy¹ᵃ є арилом або гетероарилом, що включає стадію обробки сполуки формули (III)

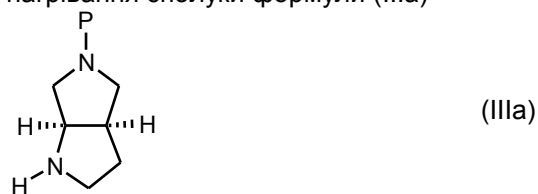


в умовах алкілювання з одержанням сполуки формули (IV).

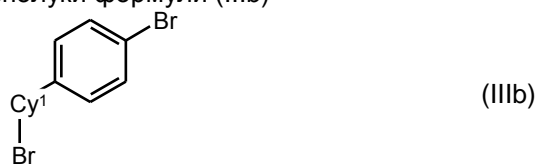
25. Спосіб за п. 24, де сполуки формули (III)



- 5 де Cy¹ є арилом,
одержують способом, що включає стадії:
а) нагрівання сполуки формули (IIIa)

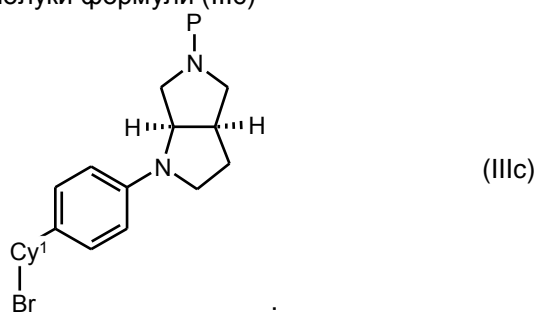


де NP є захисною групою азоту;
і сполуки формули (IIIb)

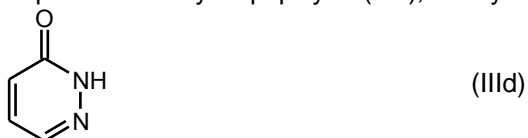


- 10 де Cy¹ є арилом,

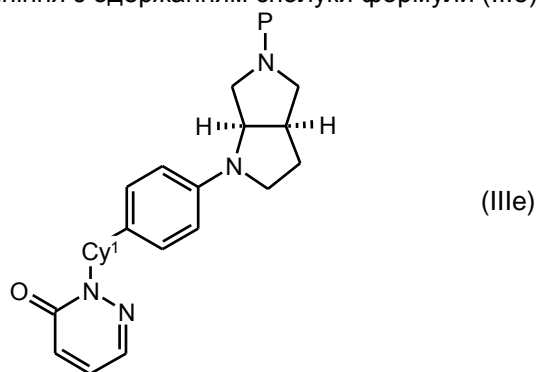
з основою у вигляді карбонату, джерелом паладію і Xantphos у розчиннику, з одержанням сполуки формули (IIIc)



b) нагрівання сполуки формули (IIIc), сполуки формули (IIIId)



основи у вигляді карбонату і джерела міді в полярному розчиннику з високою температурою кипіння з одержанням сполуки формули (IIIe)



c) видалення захисної групи азоту з одержанням сполуки формули (III).

26. Спосіб за п. 24, в якому Cy^1 є фенолом і захисною групою азоту є етоксикарбоніл.

27. Спосіб за п. 24, в якому суміш сполуки формули (IIIa) і сполуки формули (IIIb) обробляють карбонатом цезію, джерелом паладію і Xantphos у розчиннику.

28. Спосіб за п. 25, в якому джерелом паладію є ацетат паладію або хлорид паладію.

29. Спосіб за п. 26, в якому джерелом паладію є хлорид паладію.

30. Спосіб за п. 25, в якому розчинником є толуол.

31. Спосіб за п. 25, в якому сполуку формули (IIIc) і сполуку формули (IIIId) нагрівають з карбонатом калію, йодидом міді(I) і 8-оксихіноліном у полярному розчиннику з високою температурою кипіння.

32. Спосіб за п. 25, в якому сполуку формули (IIIc) і сполуку формули (IIIId) нагрівають з карбонатом калію і порошком міді в полярному розчиннику з високою температурою кипіння.

33. Спосіб за п. 30 або 31, в якому полярний розчинник з високою температурою кипіння вибирають з N,N-диметилформаміду, диметилацетаміду, піридину і 4-метилпіридину.

34. Спосіб за п. 31, в якому полярним розчинником з високою температурою кипіння є N,N-диметилформамід.

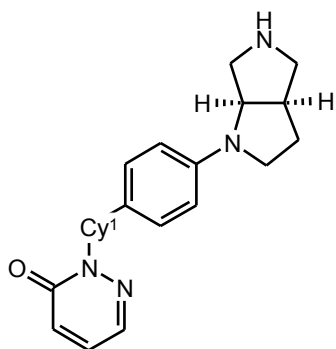
35. Спосіб за п. 25, в якому сполуку формули (IIIe) обробляють безводним бромистим воднем або хлористим воднем в оцтовій кислоті.

36. Спосіб за п. 25, в якому сполуку формули (IIIe) обробляють основою.

37. Спосіб за п. 24, в якому умови алкілювання включають обробку суміші сполуки формули (III) і формальдегіду, ацетальдегіду або циклоалкілкетонів триацетоксиборгідридом натрію, ціанборгідридом натрію або боргідридом натрію.

38. Спосіб за п. 24, в якому умови алкілювання включають обробку суміші сполуки формули (III) і формальдегіду триацетоксиборгідридом натрію.

39. Сполука формули (III)



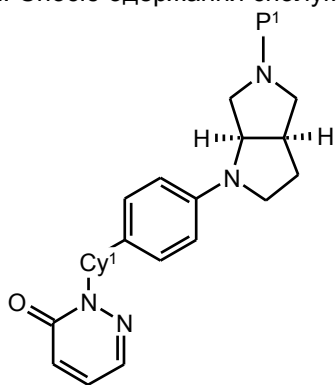
(III)

де Cy^1 є арилом; або її сіль.

40. Сполука, яка є дибензоїл-D-тарtratoм етил-(3aR,6aR)-гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату.

5 41. Спосіб одержання дибензоїл-D-тарtratoу етил-(3aR,6aR)-гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату, в якому здійснюють стадію взаємодії етилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-5(1H)-карбоксилату з моногідратом D-дибензоїлвинної кислоти.

42. Спосіб одержання сполуки формули (IV)



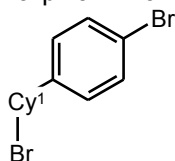
(IV)

де R^1 є алкільною групою, який включає стадії:

10 а) одержання дибензоїл-D-тарtratoу етил-(3aR,6aR)-гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату;

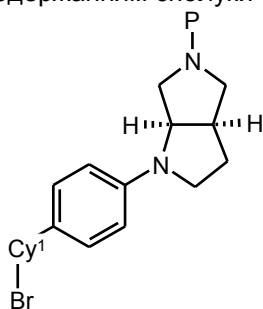
б) обробки дибензоїл-D-тарtratoу етил-(3aR,6aR)-гексагідропіроло[2,3-с]пірол-5(1H)-карбоксилату основою;

с) нагрівання сполуки формули (IIIa), де P є захисною групою азоту; і сполуки формули (IIIb)



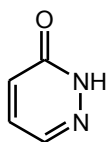
(IIIb)

15 де Cy^1 є арилом, з основою у вигляді карбонату, джерелом паладію і Xantphos у розчиннику, з одержанням сполуки формули (IIIc)



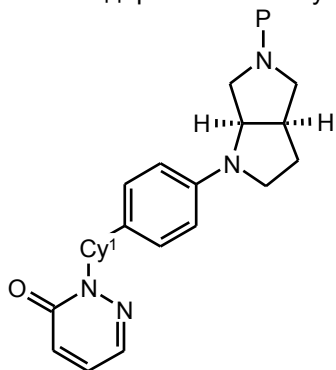
(IIIc)

d) нагрівання сполуки формули (IIIc), сполуки формули (IIId)



(IIIId)

основи у вигляді карбонату і джерела міді у полярному розчиннику з високою температурою кипіння з одержанням сполуки формули (IIIe)



(IIIe)

і
е) видалення захисної групи азоту з одержанням сполуки формули (III) і алкілування з одержанням сполуки формули (IV).

43. Сполука за п. 1, вибрана з групи, яка включає

моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А,

моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В,

тринапівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону,

ангідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону і

ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону.

44. Кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А, який характеризується щонайменше одним характеристичним піком на порошковій рентгенограмі при значеннях кута два тета $3,90 \pm 0,2$, $16,72 \pm 0,2$, $16,99 \pm 0,2$, $17,17 \pm 0,2$, $18,12 \pm 0,2$, $19,72 \pm 0,2$, $19,98 \pm 0,2$, $20,25 \pm 0,2$, $23,96 \pm 0,2$, $27,65 \pm 0,2$ і $28,93 \pm 0,2$.

45. Кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми В, який характеризується щонайменше одним характеристичним піком на порошковій рентгенограмі при значеннях кута два тета $4,39 \pm 0,2$, $10,45 \pm 0,2$, $11,92 \pm 0,2$, $12,52 \pm 0,2$, $13,45 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $16,92 \pm 0,2$, $17,62 \pm 0,2$, $17,90 \pm 0,2$, $19,10 \pm 0,2$, $20,46 \pm 0,2$ і $20,63 \pm 0,2$.

46. Кристалічний тринапівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону, який характеризується щонайменше одним характеристичним піком на порошковій рентгенограмі при значеннях кута два тета $4,03 \pm 0,2$, $13,92 \pm 0,2$, $15,55 \pm 0,2$, $15,61 \pm 0,2$, $15,93 \pm 0,2$, $16,15 \pm 0,2$, $24,37 \pm 0,2$, $24,66 \pm 0,2$, $25,12 \pm 0,2$, $25,68 \pm 0,2$ і $27,90 \pm 0,2$.

47. Кристалічний ангідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону, який характеризується щонайменше одним характеристичним піком на порошковій рентгенограмі при значеннях кута два тета $4,34 \pm 0,2$, $8,69 \pm 0,2$, $13,04 \pm 0,2$, $15,82 \pm 0,2$, $17,11 \pm 0,2$, $18,35 \pm 0,2$, $18,93 \pm 0,2$, $20,74 \pm 0,2$, $22,40 \pm 0,2$, $23,04 \pm 0,2$ і $26,45 \pm 0,2$.

48. Кристалічний ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону, який характеризується щонайменше одним характеристичним піком на порошковій рентгенограмі при значеннях кута два тета $6,27 \pm 0,2$, $12,59 \pm 0,2$, $15,15 \pm 0,2$, $16,71 \pm 0,2$, $18,49 \pm 0,2$, $18,95 \pm 0,2$, $20,31 \pm 0,2$, $20,97 \pm 0,2$, $22,44 \pm 0,2$, $23,82 \pm 0,2$, $24,03 \pm 0,2$, $24,67 \pm 0,2$, $31,90 \pm 0,2$ і $32,75 \pm 0,2$.

49. По суті чистий кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}піридазин-3(2H)-ону форми А.

50. По суті чистий кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону форми В.
51. По суті чистий кристалічний тринепівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону.
52. По суті чистий кристалічний ангідрат 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-L-тартрату.
53. По суті чистий кристалічний ангідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону.
54. Кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону в формі А, який має параметри елементарної комірки, в якій а дорівнює 7,6 Å, b дорівнює 7,4 Å, c дорівнює 22,7 Å і β дорівнює 94,1°.
55. Кристалічний моногідрат L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону у формі В, який має параметри елементарної комірки, в якій а дорівнює 7,6 Å, b дорівнює 8,7 Å, c дорівнює 40,3 Å.
56. Кристалічний тринепівгідрат гідрохлориду 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону, який має параметри елементарної комірки, в якій а дорівнює 7,3 Å, b дорівнює 7,4 Å, c дорівнює 22,2 Å і α, β і γ кожний, відповідно, дорівнює 86,3°, 81,0° і 77,3°.
57. Спосіб одержання 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону, який включає перекристалізацію L-тартрату 2-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл} піридазин-3(2H)-ону у воді і диметилацетаміді або етанолі.
58. Сполука за п. 16, вибрана з групи, яка включає:
- (3aR,6aR)-4'-(5-етилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-ізопропілгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-пропілгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-бутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-ізобутилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1-іл)-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-(циклопропілметил)гексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-карбонітрил;
- (3aR,6aR)-1-(4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанон;
- 3-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}хінолін;
- (3aR,6aR)-1-[4-(6-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- {4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}метанол;
- 5-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}піридин-2-карбонітрил;
- (3aR,6aR)-1-[4-(2,6-диметилпіридин-3-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-(3'-фтор-4'-метокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- 2-метил-5-[4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл]-1,3-бензотіазол;
- (3aR,6aR)-1-[4-(1H-імідазол-1-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-(4'-етокси-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-[4'-(метилтіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-(4-піридин-4-ілфеніл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- 4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-карбонітрил;
- (3aR,6aR)-1-[4-(1,3-бензодіоксол-5-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-(4-піридин-3-ілфеніл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-[4-(2,6-дифторпіридин-3-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}етанон;
- (3aR,6aR)-1-[4'-(етилтіо)-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-[4'-(трифторметил)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-(4'-вініл-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-(4'-метил-3'-нітро-1,1'-біфеніл-4-іл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-[4-(2,4-диметоксипіримідин-5-іл)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-[4'-фтор-1,1'-біфеніл-4-іл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(1-нафтил)феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- {4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-3-іл}метанол;
- (3aR,6aR)-1-(4-добензо[b,d]фуран-4-ілфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-5-метил-1-[3'-(трифторметил)-1,1'-біфеніл-4-іл]-октагідропіроло[3,4-b]пірол;
- (3aR,6aR)-1-(4'-фтор-3'-метил-1,1'-біфеніл-4-іл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;

- (3aR,6aR)-5-метил-1-[4-(2-нафтил)феніл]октагідропіроло[3,4-b]пірол;
 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]-1,1'-біфеніл-4-іл}етанол;
 (3aR,6aR)-1-(4-бензилфеніл)-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
 (3aR,6aR)-5-метил-1-(4-феноксифеніл)октагідропіроло[3,4-b]пірол;
 5 1-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}-2-фенілетанон;
 (3aR,6aR)-1-[4-(4-бромфенокси)феніл]-5-метилоктагідропіроло[3,4-b]пірол;
 {4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]феніл}(феніл)метанон;
 3-({4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]бензил}аміно)бензонітрil;
 5-етил-N-{4'-[(3aR,6aR)-5-метилгексагідропіроло[3,4-b]пірол-1(2H)-іл]бензил}піримідин-2-амин і
 10 (3aR,6aR)-5-метил-1-[4'-(1-тритил-1H-піразол-4-іл)-1,1'-біфеніл-4-іл]октагідропіроло[3,4-b]пірол.

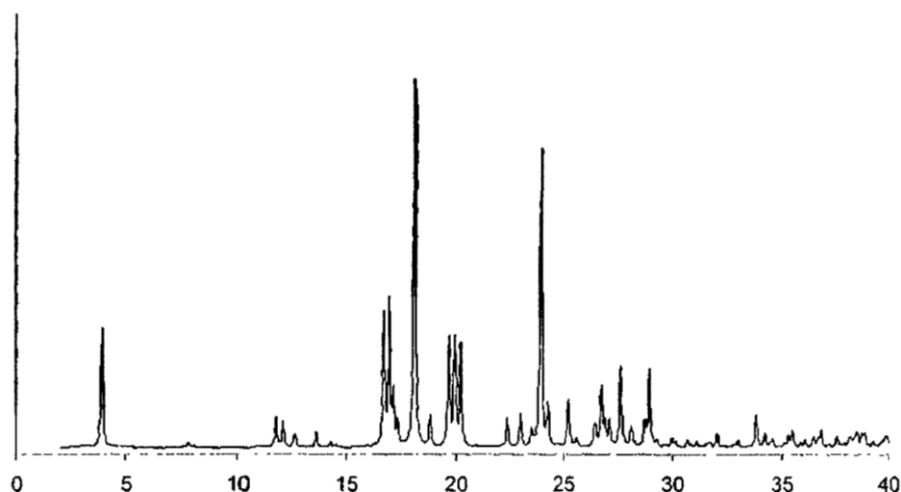


Fig. 1

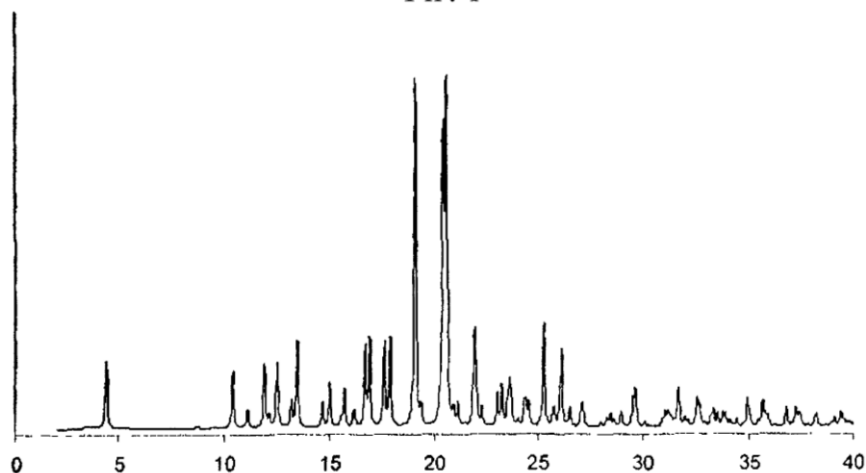
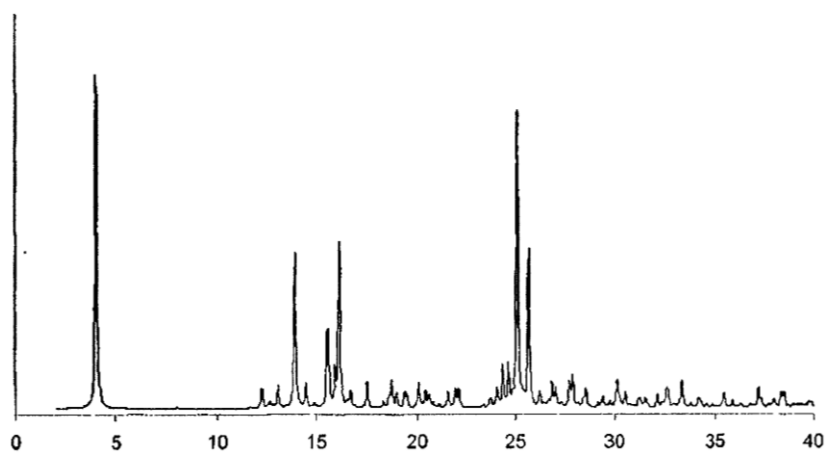
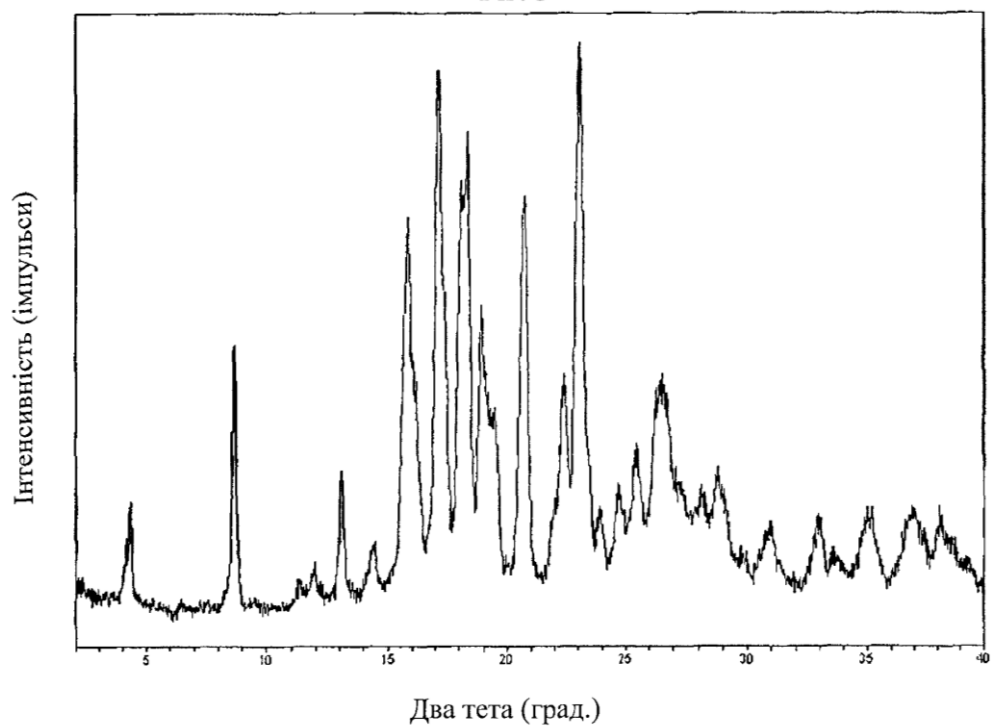


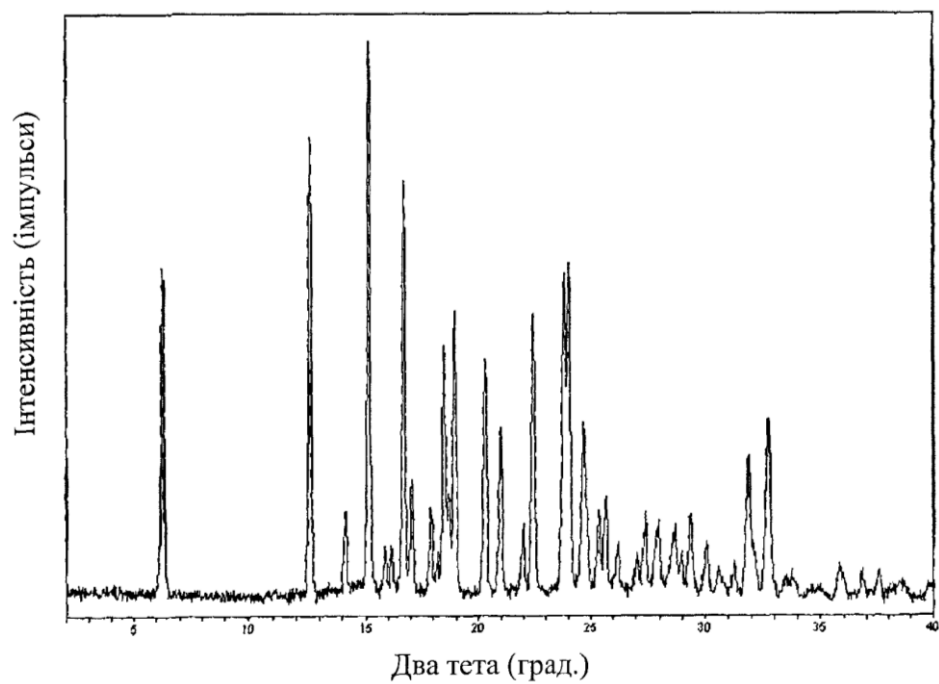
Fig. 2



Фіг. 3



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601