

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039781**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.14

(21) Номер заявки
202090925

(22) Дата подачи заявки
2018.10.17

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) **ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ПОЗИТИВНЫХ
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M1**

(31) **201741037090**

(32) **2017.10.18**

(33) **IN**

(43) **2020.07.31**

(86) **PCT/IB2018/058047**

(87) **WO 2019/077517 2019.04.25**

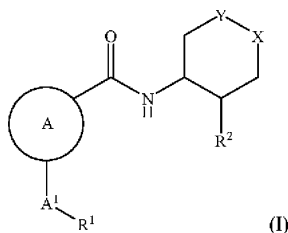
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(56) **US-A1-2016194321**
EP-B1-3052496
WO-A1-2015044072

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Мохаммед
Абдул Рашид, Схинде Анил Карбхари,
Равелла Сринивас, Миддекади
Ванаджа, Гоял Винод Кумар,
Джаяраджан Прадип, Дарипелли
Саивишал, Джасти Венкатесварлу
(IN)**

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их изотопным формам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемой соли (солям) в качестве позитивных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 (M1 PAMs). В настоящем изобретении описаны получение, фармацевтическая композиция и применение соединения формулы (I).



039781 B1

039781

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), или их изотопным формам, стерео-изомерам или фармацевтически приемлемым солям в качестве позитивных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 (M1 PAMs). В настоящем изобретении также описан способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение.

Уровень техники

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChRs), которые относятся к классу А семейства связанных с белком G рецепторов (GPCRs), широко экспрессируются во всем организме. К настоящему времени идентифицированы пять подтипов под названием M1-M5, которые реагируют на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин (ACh). Они играют ключевую роль в регуляции активности многих важных функций центральной и периферической нервной системы, включая когнитивную функцию. M1, M3 и M5 связываются с Gq, а M2 и M4 посредством Gi/o связываются с путями передачи сигналов в прямом направлении и ассоциированными эффекторными системами (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 232-243). M2 и M3 сильно экспрессируются на периферии и известно, что они участвуют в двигательной функции желудочно-кишечного тракта (GI) и реакциях парасимпатической нервной системы, таких как слюноотделение (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Мускариновый рецептор M1 в основном экспрессируется в отделах головного мозга, таких как кора, гиппокамп и миндалевидное тело, которые участвуют в познавательной деятельности, и поэтому можно полагать, что селективная активация рецептора M1 улучшит познавательную способность (Annals of Neurology, 2003, 54, 144-146).

Ксаномелин, агонист мускаринового ацетилхолинового рецептора, обладающий умеренной селективностью по отношению к подтипам M1 и M4, оказывает значительное влияние на познавательную способность по данным клинического исследования болезни Альцгеймера (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-312), хотя при клинических исследованиях желудочно-кишечные побочные эффекты приводили к исключению значительного количества пациентов. Имеется высокая степень консерватизма между подтипами мускаринового рецептора на сайтах связывания ортостерического ацетилхолинового лиганда, что делает затруднительным идентификацию селективного агониста M1.

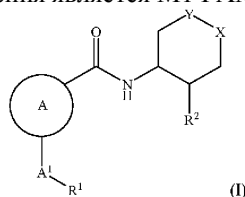
Альтернативный подход для преодоления этих затруднений, связанных с селективностью и безопасностью, заключается в разработке M1 PAMs, которые действуют на менее консервативный аллостерический сайт связывания. Фирма Merck сообщила о разработке M1 PAM, PQCA (1-{[4-циано-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]метил}-4-оксо-4Н-хинолизин-3-карбоновая кислота). Это соединение более высоко селективно по отношению к M1, чем в другим подтипам мускаринового рецептора и является эффективным по данным некоторых доклинических моделей познавательной способности (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) при отсутствии желудочно-кишечных побочных эффектов в случае использования в дозах, равных или меньших, чем пятикратное пороговое значение минимальной эффективной дозы, необходимой для улучшения познавательной способности. В доклинических исследованиях показано, что активация M1 повышает концентрацию нейромедиатора ацетилхолина в головном мозге. Кроме того, активация M1 перспективна в качестве изменяющего течение заболевания лечения AD путем смещения процессинга APP к пути неамилоидогенной α -секретазы и путем уменьшения гиперфосфорилирования белка tau. Установлено, что позитивные аллостерические модуляторы рецептора M1 увеличивают выработку sAPP α in vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Поэтому M1 PAMs предоставляют путь для проведения и симптоматического, и изменяющего течение заболевания лечения нарушения познавательной способности при AD и шизофрении.

WO 2016172547, WO 2015028483, WO 2011062853 и US 2015094328 раскрыты некоторые M1 PAM соединения. Хотя к настоящему времени в литературе раскрыты разные M1 PAMs, на рынке отсутствует лекарственное средство, действующее, как M1 PAM.

Хотя в предшествующем уровне техники раскрыты соединения M1 PAM, которые применимы для лечения связанных с ЦНС заболеваний, имеется затруднение, связанное с плохим проникновением в головной мозг и холинергическими побочными эффектами, такими как гиперсаливация, диарея и рвота. Поэтому, сохраняется необходимость в выявлении и разработке новых M1 PAMs, характеризующихся хорошим проникновением в головной мозг и не приводящим к холинергическим побочным эффектам при лечении нарушения, связанного с ЦНС.

Сущность изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является M1 PAMs соединение формулы (I)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, в которой

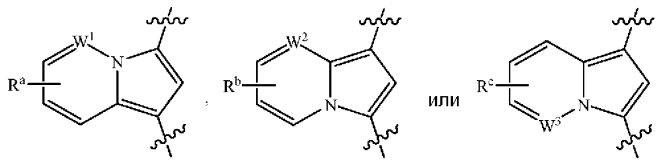
R^1 означает фенил, дигидробензофуранил или пиридинил; каждый из которых является незамещенным или замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из галогена, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{1-6})$ алкила и R^{1a} ;

R^{1a} означает пирозолил или тиазолил; каждый из которых является незамещенным или замещен $-(C_{1-6})$ алкилом;

A^1 означает CH_2 ;

R^2 означает водород или OH ;

кольцо А представляет собой



" ~~~ " обозначает положение присоединения;

W^1 независимо выбран из группы, включающей C-F или N;

W^2 независимо выбран из группы, включающей C-F или N;

W^3 независимо выбран из группы, включающей C-F или N;

R^a означает водород;

R^b означает водород;

R^c означает водород;

X означает CH_2 или O и

Y означает CH_2 или O.

Другим объектом настоящего изобретения являются способы получения соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль в комбинации с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве позитивных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей нарушения познавательной способности, боль или нарушения сна.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей болезнь Альцгеймера, шизофрению или инсомния.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболеваний или нарушений, связанных с мускариновым рецептором M1, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) или его стереоизомера, или фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, связанных с мускариновыми рецепторами M1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемая соль для применения в позитивной аллостерической модуляции мускаринового рецептора M1.

Краткое описание чертежей

На чертеже представлено влияние исследуемого соединения (пример 32) в комбинации с донепезилом на тета-осцилляции гиппокампа.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, приведенные ниже термины, используемые в описании и формуле изобретения, обладают указанными ниже значениями:

Термин " (C_{1-6}) -алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий разветвленной или линейной цепью алифатический углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры (C_{1-6}) -алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно, если (C_{1-6}) -алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

Термин "галоген" при использовании в настоящем изобретении означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительно, если галоген означает фтор, хлор или бром.

Термин "галоген(C₁₋₆)-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает (C₁₋₆)-алкил, определенный выше, в котором один или большее количество атомов водорода у одинаковых или разных атомов углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры галоген(C₁₋₆)-алкила включают фторметил, хлорметил, фторэтил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, дифторэтил и т. п.

Термин "(C₃₋₆)-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенное моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода. Примеры (C₃₋₆)-циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

Термин "(C₆₋₁₀)-арил" при использовании в настоящем изобретении означает ароматические углеводородные кольца, содержащие от 6 до 10 атомов углерода. Примеры (C₆₋₁₀)-арильной группы включают фенил или нафтил.

Термин "(C₅₋₁₀)-гетероарил" при использовании в настоящем изобретении означает ароматические моноциклические или ароматические бициклические гетероциклические кольцевые системы, содержащие от 5 до 10 атомов. Примеры (C₅₋₁₀)-гетероарильной группы включают 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазилил, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиазолил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксаазепинил, бензооксаазинонил, бензооксаазазолонил, бензоксазолил, имидазопиридинил, тиенолопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиазолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имдазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиазолотриазинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил и их N-оксиды.

Термин "(C₅₋₁₀)-гетероциклил" при использовании в настоящем изобретении означает неароматические моноциклические или неароматические бициклические гетероциклические кольцевые системы, содержащие от 5 до 10 атомов. Примеры (C₅₋₁₀)-гетероциклической группы включают, но не ограничиваются ими, пиперидинил, пиперазинил, дигидробензофуран, дигидробензотиофен, дигидроиндол, тетрагидрохинолин и тетрагидроизохинолин.

Выражение "терапевтически эффективное количество" определено, как количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое (i) лечит конкретное заболевание, патологическое состояние или нарушение, (ii) устраняет один или большее количество симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения, (iii) задерживает начало одного или большего количества симптомов конкретного заболевания, патологического состояния или нарушения, описанного в настоящем изобретении.

Термин "изотопная форма" при использовании в настоящем изобретении означает соединение формулы (I), где один или большее количество атомов соединения формулы (I) заменены на соответствующие их изотопы. Например, изотопы водорода включают ²H (дейтерий) и ³H (тритий).

Термин "стереоизомеры" при использовании в настоящем изобретении означает изомеры соединения формулы (I), которые различаются по расположению их атомов в пространстве. Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут существовать в виде одного стереоизомера, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров. Все такие одиночные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем изобретении означает соль активного соединения, т. е. соединения формулы (I), и ее получают по реакции подходящей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей, находящихся в соединениях, описанных в настоящем изобретении.

Термин "нарушение познавательной способности" при использовании в настоящем изобретении означает группу нарушений психического здоровья, которые влияют преимущественно на обучение, память, восприятие и решение задачи включают амнезию, слабоумие и бред. Нарушения познавательной способности могут быть следствием заболевания, нарушения, недомогания или токсического воздействия. Предпочтительно, если нарушением познавательной способности является слабоумие. Примеры слабоумия включают, но не ограничиваются ими, слабоумие при болезни Альцгеймера, слабоумие при болезни Паркинсона, слабоумие при болезни Гентингтона, слабоумие, связанное с синдромом Дауна, слабоумие, связанное с синдромом Туретта, слабоумие, связанное с постменопаузой, Лобно-височное слабоумие, слабоумие с тельцами Леви, мультиинфарктное слабоумие, слабоумие при HIV, слабоумие при болезни Крейтцфельда-Якоба, вызванное химическими веществами персистирующее слабоумие, слабоумие при болезни Пика, слабоумие при шизофрении, старческое слабоумие и слабоумие при соматических заболеваниях.

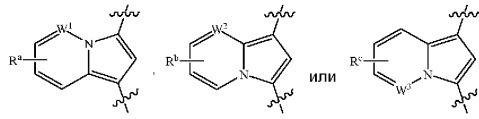
Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное. Предпочтительно, если термин "пациент" означает млекопитающее. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, гладкая шпорцевая лягуш-

ка, рыбы данио-рерио, морские свинки и люди. Более предпочтительно, если пациентом является человек.

Варианты осуществления

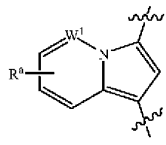
В объем настоящего изобретения входят все соединения, описываемые формулой (I), без какого-либо ограничения, однако предпочтительные объекты и элементы настоящего изобретения рассмотрены в настоящем изобретении в форме следующих вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором кольцо А имеет вид



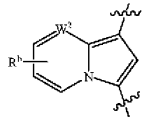
в котором W¹, W², W³, R^a, R^b и R^c являются такими, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором кольцо А представляет собой



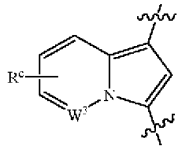
в котором W¹ и R^a являются такими, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором кольцо А представляет собой



в котором W² и R^b являются такими, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором кольцо А представляет собой



в котором W³ и R^c являются такими, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает фенил или дигидробензофуранил; каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, -O-(C₁₋₆)-алкил и -(C₁₋₆)-алкил, или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает фенил или дигидробензофуранил; каждый из которых замещен одним или большим количеством R^{1a} и необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, -O-(C₁₋₆)-алкил и -(C₁₋₆)-алкил, или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли;

в котором R^{1a} является таким, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает фенил, который необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, -O-(C₁₋₆)-алкил, -(C₁₋₆)-алкил, или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает дигидробензофуранил, который необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, -O-(C₁₋₆)-алкил и -(C₁₋₆)-алкил, или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает пиридинил, который необязательно замещен одним или большим количеством за-

местителей, выбранных из группы, включающей галоген, -O-(C₁₋₆)-алкил и -(C₁₋₆)-алкил, или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает фенил, замещенный одним или большим количеством R^{1a};

где R^{1a} является таким, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), в котором R¹ означает дигидробензофуранил, замещенный одним или большим количеством R^{1a};

где R^{1a} является таким, как определено в первом объекте; или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления предпочтительное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, выбрано из группы, включающей

- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(5-бром-2-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-бром-3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,3-дигидробензофуран-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-бромпиридин-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,4-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-фтор-4-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-4-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-фтор-3-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-4-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3,4-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(Тетрагидропиран-4-ил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-3-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(Тетрагидропиран-4-ил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-тиазол-4-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-бром-4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифтор-4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-бром-4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-3-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-бромпиридин-4-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

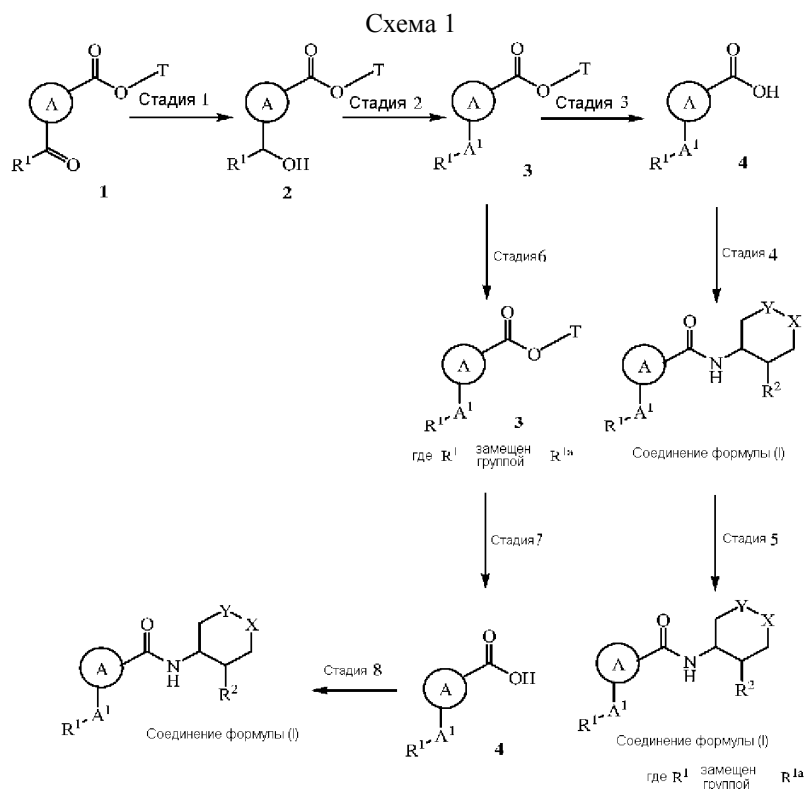
N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2-фтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;
 Названия IUPAC соединений примеров 36-40;
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид
 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-4-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-бензил-8-фториндолизин-1-карбоксамид;
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-тиазол-4-илбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-8-фториндолизин-1-карбоксамид;
 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид
 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;
 N-(Тетрагидропиран-4-ил)-3-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид; и
 N-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-3-(4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), описанному в настоящем изобретении.

Экспериментальные методики:

На схеме 1 представлены общие методики получения соединения формулы (I), в котором Т означает $-(C_{1-6})$ -алкил, A^1 означает CH_2 ; кольцо А, R^1 , R^{1a} , X и Y являются такими, как определено выше.



Стадия 1: Получение соединения формулы 2

Соединение формулы 1 восстанавливают с использованием восстановительных реагентов, таких как борогидрид натрия в растворителе, таком как метанол, этанол, при температуре в диапазоне от 25 до 30°C в течение от 1 до 2 ч и получают соединение формулы 2.

Стадия 2: Получение соединения формулы 3

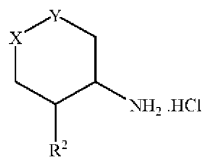
Соединение формулы 2 восстанавливают с использованием восстановительных реагентов, таких как триэтилсилан, в присутствии трифторуксусной кислоты при температуре в диапазоне от -5 до 5°C в течение от 1 до 2 ч и получают соединение формулы 3.

Стадия 3: Получение соединения формулы 4

Соединение формулы 3 гидролизуют в соединение формулы 4 в смеси растворителей, таких как вода и метанол, с использованием гидроксида натрия при кипячении с обратным холодильником в течение от 2 до 4 ч.

Стадия 4: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы 4 вводят в реакцию сочетания с амином, соединением формулы 10



10

в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC и основания, DIPEA в растворителе, выбранном из группы, включающей DMF, THF, дихлорметан или 1,4-диоксан, при КТ в течение ночи и получают соединение формулы (I) (в которой R1 означает (C₆₋₁₀)-арил).

Стадия 5: Получение соединения формулы (I) (в которой R^1 замещен с помощью R^{1a})

Соединение формулы (I), полученное на стадии 4, вводят в реакцию с $R^{1a}-B(OH)_2$ в присутствии комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном в растворителе, таком как 1,4-диоксан, и основания - карбоната калия при температуре в диапазоне от 90°C до 110°C в течение от 2 до 4 ч и получают соединение формулы (I) (в которой R^1 замещен с помощью R^{1a}).

Стадия 6: Получение соединения формулы 3 (в которой R¹ замещен с помощью R^{1a})

Соединение формулы 3, полученное на стадии 2, вводят в реакцию с $R^{1a}\text{-B(OH)}_2$ в присутствии комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном в растворителе, таком как 1,4-диоксан, и основания - карбоната калия при температуре в диапазоне от 90 до 110°C в течение от 2 до 4 ч и получают соединение формулы 3 (в которой R^1 замещен с помощью R^{1a}).

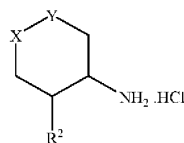
Стадия 7: Получение соединения формулы 4

Соединение формулы 3, полученное на указанной выше стадии 6, гидролизуют в соединение фор-

мулы 4 в смеси растворителей, таких как вода и метанол, с использованием гидроксида натрия при кипячении с обратным холодильником в течение от 2 до 4 ч.

Стадия 8: Получение соединения формулы (I)

Соединение формулы 4, полученное на стадии 7, вводят в реакцию сочетания с амином, соединением формулы 10



10

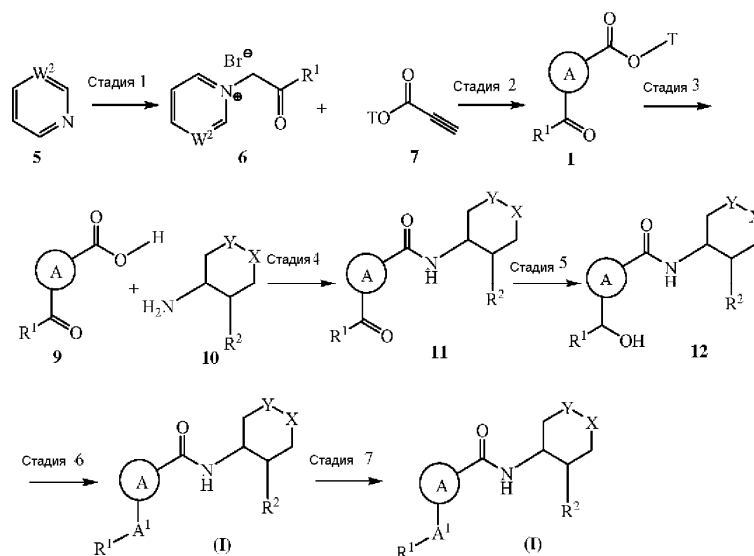
в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC и основания, DIPEA в растворителе, выбранном из группы, включающей DMF, THF, дихлорметан или 1,4-диоксан, при КТ в течение ночи и получают соединение формулы (I) (в которой R¹ означает (C₆₋₁₀)-арил).

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) необязательно можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль по реакции с подходящей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли очевидны для специалиста в данной области техники. Соли получают с неорганическими кислотами, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной и фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, п-толуиловой, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

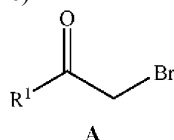
На схеме 2 представлены альтернативные общие методики получения соединения формулы (I), в которой: Т означает -(C₁₋₆)-алкил, A¹ означает CH₂; W², кольцо А, R¹, R^{1a}, R², X и Y являются такими, как определено выше.

Схема 2



Стадия 1: Получение соединения формулы 6

Соединение формулы 6 получают по реакции соединения формулы 5 с соединением формулы А (в которой R¹ является таким, как определено выше)



А

в растворителе, выбранном из группы, включающей этилацетат, при температуре в диапазоне от 25 до 30°C в течение от 14 до 18 ч.

Стадия 2: Получение соединения формулы 1

Соединение формулы 6 вводят в реакцию с соединением формулы 7 в присутствии основания, выбранного из группы, включающей карбонат калия, в растворителе, выбранном из группы, включающей THF, DCM и этилацетат, при температуре в диапазоне от 25 до 30°C в течение от 14 до 18 ч и получают соединение формулы 1.

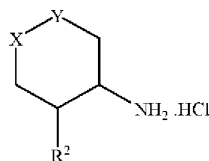
Стадия 3: Получение соединения формулы 9

Соединение формулы 1 гидролизуют в соединение формулы 9 в смеси растворителей, таких как вода и метанол, с использованием гидроксида натрия при кипячении с обратным холодильником в течение

от 2 до 4 ч.

Стадия 4: Получение соединения формулы 11

Соединение формулы 9, полученное на стадии 3, вводят в реакцию сочетания с амином, предпочтительное соединение формулы 10



10

в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC и основания, DIPEA в растворителе, выбранном из группы, включающей DMF, THF, дихлорметан или 1,4-диоксан, при КТ в течение ночи и получают соединение формулы 11.

Стадия 5: Получение соединения формулы 12

Соединение формулы 11 восстанавливают с использованием восстановительных реагентов, таких как борогидрид натрия, в растворителе, таком как метанол, этанол, при температуре в диапазоне от 25 до 30°C в течение от 1 до 2 ч и получают соединение формулы 12.

Стадия 6: Получение соединения формулы (I) (в которой A^1 означает CH_2)

Соединение формулы 12 восстанавливают с использованием восстановительных реагентов, таких как триэтилсилан, в присутствии трифторуксусной кислоты при температуре в диапазоне от -5 до 5°C в течение от 1 до 2 ч и получают соединение формулы (I) (в которой A^1 означает CH_2).

Стадия 7: Получение соединения формулы (I) (в которой R^1 замещен с помощью R^{1a})

Соединение формулы (I), полученное на стадии 6, вводят в реакцию с $R^{1a}-B(OH)_2$ в присутствии комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном в растворителе, таком как 1,4-диоксан и основания - карбоната калия при температуре в диапазоне от 90 до 110°C в течение от 2 до 4 ч и получают соединение формулы (I), в которой R^1 замещен с помощью R^{1a} .

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I)

Соединение формулы (I) необязательно можно превратить в его фармацевтически приемлемую соль по реакции с подходящей кислотой или производным кислоты.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли очевидны для специалиста в данной области техники. Соли получают с неорганическими кислотами, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной и фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, п-толуиловой, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I)

Сtereoизомеры соединений формулы (I) можно получить по одному или большому количеству обычных методик, приведенных ниже:

- Один или большее количество реагентов можно использовать в их оптически активной форме.
- Оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с катализатором из металла можно использовать в реакции восстановления. Катализатором из металла может быть родий, рутений, индий и т.п. Хиральными лигандами предпочтительно могут быть хиральные фосфины.
- Смесь стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, таким как получение солей диастереоизомеров с хиральными кислотами или хиральными аминами или хиральными аминокислотами. Полученную смесь диастереоизомеров затем можно разделить по таким методикам, как фракционная кристаллизация, хроматография и т.п., с последующей дополнительной стадией выделения оптически активного продукта из разделенного материала/соли.
- Смесь стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, таким как микробиологическое разделение, разделение солей диастереоизомеров, образованных с хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральными кислотами, которые можно использовать, могут быть винная кислота, миндальная кислота, молочная кислота, камфорсульфоновая кислота, аминокислоты и т.п. Хиральными основаниями, которые можно использовать, могут быть алкалоиды хинного дерева, бруцин или основная аминокислота, такая как лизин, аргинин и т.п.

В другом варианте осуществления подходящая фармацевтически приемлемая соль включает гидрохлорид, гидробромид, оксалат, фумарат, тартрат, малеат и сукцинат.

В другом объекте настоящего изобретения соединения формулы (I) являются позитивными аллостерическими модуляторами мускаринового рецептора M1.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей нарушение познавательной способности, шизофрению, боль или нарушение сна, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения болезни Альцгеймера включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения болезни Альцгеймера, включая легкую болезнь Альцгеймера, умеренную болезнь Альцгеймера, тяжелую болезнь Альцгеймера, умеренной болезнью Альцгеймера от мягкой до умеренной или болезнью Альцгеймера от умеренной до тяжелой, включающий введение нуждающемуся в нем пациенту терапевтически эффективного количества соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) для применения для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, включающей нарушение познавательной способности, шизофрению, боль или нарушение сна.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей нарушение познавательной способности, шизофрению, боль или нарушение сна.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из группы, включающей нарушение познавательной способности.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или большим количеством других терапевтических средств - ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I), предлагаемое в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических средств для лечения заболеваний или нарушений, для которых применимо соединение формулы (I), предлагаемое в настоящем изобретении. Примеры комбинаций соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают комбинацию с терапевтическими средствами для лечения болезни Альцгеймера, например с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, такими как галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин; и с антагонистом рецептора NMDA, таким как мемантин.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) по меньшей мере с одним терапевтическим средством, выбранным из группы, включающей галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин и мемантин.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или большим количеством других терапевтических средств - ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для применения для лечения нарушения познавательной способности, шизофрении, боли и нарушения сна.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или большим количеством других терапевтических средств - ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA для применения для лечения болезни Альцгеймера.

Еще одним объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция соединения формулы (I). Для применения соединения формулы (I) или его стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей в терапии их обычно готовят в виде фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить обычным образом с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемыми эксципиентами являются разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, полимеры, агенты для нанесения покрытия, растворители, сорастворители, консерванты, смачивающие агенты, загущающие агенты, противовспенивающие агенты, подсластители, вкусовые вещества, антиоксиданты, окрашивающие агенты, соллюбилизаторы, пластификатор, диспергирующие агенты и т.п. Эксципиенты выбраны из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, маннит, лактозу, предварительно желатинизированный крахмал, натриевую соль гликолята крахмала, кукурузный крахмал или его производные, повидон, кросповидон, стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерилпальмитостеарат, тальк, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеарат цинка, стеариновую кислоту или гидрированное растительное масло, гуммиарабик, оксид магния, глюкозу, жиры, воска, натуральные или гидрированные масла, воду, физиологический раствор хлорида натрия или спирты, например, этанол, пропанол или глицерин, растворы сахара, такие как растворы глюкозы или растворы маннита и т.п. или смесь различных эксципиентов.

В еще одном объекте активные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полужидких веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и т.п. Такие фармацевтические композиции и методики их приготовления хорошо известны в данной области техни-

ки.

В еще одном объекте фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, содержит от 1 до 90%, от 5 до 75% и от 10 до 60 мас.% соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, их фармацевтически приемлемой соли. Количество активных соединений или их фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может находиться в диапазоне от примерно 1 до примерно 500 мг или от примерно 5 до примерно 400 мг или от примерно 5 до примерно 250 мг или от примерно 7 до примерно 150 мг или в любом диапазоне, входящем в более широкий диапазон, составляющий от 1 до 500 мг.

Доза активных соединений может меняться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса тела пациента, характер и тяжесть подвергающегося лечению заболевания и других таких факторов. Поэтому любое указание на фармакологически эффективное количество соединений общей формулы (I), их стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей относится к указанным выше факторам.

В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры:

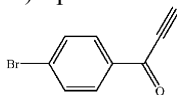
AMP	Аденозинмонофосфат
AUC	Площадь под кривой
C _{max}	Максимальная концентрация
CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ
DCM	Дихлорметан
DCC	N, N'-Дициклогексилкарбодиимид
DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин
DMF	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EC ₅₀	Полумаксимальная эффективная концентрация
EDC	Этилендихлорид
EtOAc	Этилацетат
HATU	2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионийгексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
H ₂ O	Вода
ч	час(ы)
H ₂ SO ₄	Серная кислота
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
LC-MS/MS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия
NaBH ₄	Боргидрид натрия
NaHCO ₃	Бикарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
NH ₄ Cl	Хлорид аммония
RT	Комнатная температура (25-30°C)
ROA	Путь введения
ПО	Перорально
T	Температура
THF	Тетрагидрофуран
T _{1/2}	Период полувыведения

Примеры

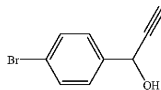
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, получали по следующим экспериментальным методикам с использованием подходящих материалов и условий. Представленные ниже примеры приведены только для иллюстрации, а не для ограничения объема настоящего изобретения.

Получение промежуточных продуктов:

Промежуточный продукт 1: 1-(4-Бромфенил)-проп-2-ин-1-он (I-1)



Стадия 1: Синтез 1-(4-бромфенил)-проп-2-ин-1-ола



При перемешивании к раствору 4-бромбензальдегида (3,0 г, 16,2 ммоль) в сухом THF (32,4 мл), охлажденному до 0°C, раствор этилмагнибромид (0,5М, 34,0 мл) по каплям добавляли в течение 10 мин. Через 1 ч при 0°C реакцию останавливали путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искоемое соединение.

Выход: 3,7 г;

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,41 (с, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,24 (уш.с, 1H); Масса (m/z): 211, 213 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 1-(4-бромфенил)-проп-2-ин-1-ола

При перемешивании к раствору 1-(4-бромфенил)-проп-2-ин-1-ола (3,6 г, 17,3 ммоль) в ацетоне (10,0 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли раствор триоксида хрома (1,15 г, 11,5 ммоль) в смеси H₂O (3,5 мл) и H₂SO₄ (1,0 мл). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь переносили в делительную воронку, содержащую воду и хлороформ. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CHCl₃. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искоемое соединение.

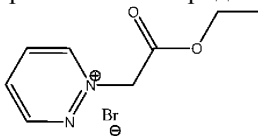
Выход: 3,1 г (86%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,01 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 2H), 3,44 (с, 1H);

Масса (m/z): 209, 211 (M+H)⁺.

По двустадийной методике, указанной выше, разные замещенные арилэтинилкетоны синтезировали и использовали в последующих реакциях и получали соответствующие конечные М1 РАМ соединения.

Промежуточный продукт 2: 1-Этоксикарбонилметилпиридазин-1-ий-бромид (I-2)



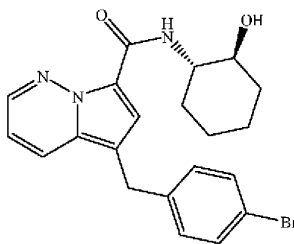
При перемешивании к раствору пиридазина (1,0 г, 12,5 ммоль) в EtOAc (25,0 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли этилбромацетат (1,54 мл, 13,8 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с растворителем эфиром, сушили в вакууме и получали искоемое соединение.

Выход: 2,6 г (86%);

¹H-NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,04 (д, 5,7 Гц, 1H), 9,73 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,89 (дд, J=5,7, 7,8 Гц, 1H), 8,76 (дд, J=5,0, 7,8 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 4,28 (кв, 2H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H);

Масса (m/z): 167,1 (M+H)⁺.

Пример 1. N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид



Стадия 1: Синтез этил-5-(4-бромбензоил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата

При перемешивании к раствору 1-(4-бромфенил)-проп-2-ин-1-ола (I-1) (3,1 г, 15,0 ммоль) в сухом THF (60,0 мл), охлажденному до 0°C, добавляли K₂CO₃ (3,53 г, 25,6 ммоль), затем 1-этоксикарбонилметилпиридазин-1-ийбромид (I-2) (3,71 г, 15,1 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искоемое соединение.

Выход: 3,4 г (60%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,87 (д, 9,0 Гц, 1H), 8,61 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,3

Гц, 2Н), 7,69 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,22 (дд, J=4,4, 9,0 Гц, 1Н), 4,46 (кв, 2Н), 1,43 (т, J=7,1 Гц, 3Н); Масса (m/z): 373,0, 375,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез этил-5-[(4-бромфенил)гидроксиметил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата

При перемешивании к раствору этил-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (3,4 г, 9,1 ммоль), в этаноле (45,0 мл), при 0°C добавляли NaBH₄ (1,04 г, 27,5 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и CHCl₃. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CHCl₃. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 3,4 г (100%);

¹H-NMR(400 МГц, CDCl₃): δ 8,37 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,92 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,31 (с, 1Н), 6,79 (дд, J=4,4, 9,0 Гц, 1Н), 6,12 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,42 (кв, 2Н), 2,29 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 1,4 (т, J=7,1 Гц, 3Н);

Масса (m/z): 374,9, 376,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез этил-5-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата

При перемешивании к раствору этил-5-[(4-бромфенил)гидроксиметил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (3,4 г, 9,1 ммоль), в трифторуксусной кислоте (7,1 мл), при -10°C добавляли триэтилсилан (3,2 мл, 20,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь разбавляли 10% водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CHCl₃. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 1,96 г (59%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,34 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,34 (с, 1Н), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,74 (дд, J=4,4 Гц, 9,0 Гц, 1Н), 4,43 (кв, 2Н), 4,05 (с, 2Н), 1,41 (т, 3Н); Масса (m/z): 358,8, 360,8 (M+H)⁺.

Стадия 4: Синтез 5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоновой кислоты

При перемешивании к раствору этил-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (0,029 г, 0,08 ммоль), в 2:1 смеси H₂O и этанола (1,0 мл) при 0°C добавляли NaOH (0,0065 г, 0,16 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником, реакционную смесь охлаждали до RT, подкисляли с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 0,034 г (100%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 12,0 (уш.с, 1Н), 8,26 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 6,83 (дд, J=4,4 Гц, 9,0 Гц, 1Н), 4,08 (с, 2Н); Масса (m/z): 331,2, 333,3 (M+H)⁺.

Стадия 5: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид

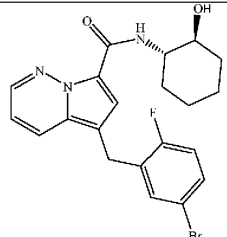
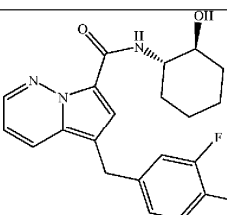
При перемешивании к раствору 5-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоновой кислоты, полученной на указанной выше стадии (34 мг, 0,1 ммоль), в DCM (1,1 мл), при 0°C последовательно добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль), 1-аминоциклогексанолгидрохлорид (15,6 мг, 0,1 ммоль) и TBUTU (36,0 мг, 0,11 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

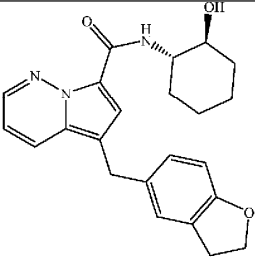
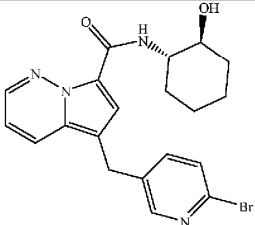
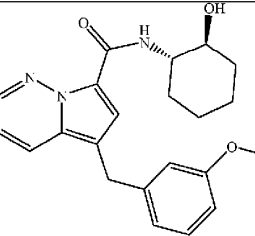
Выход: 37,0 мг (86%);

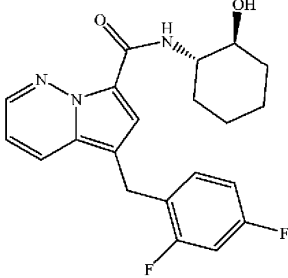
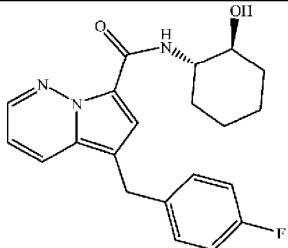
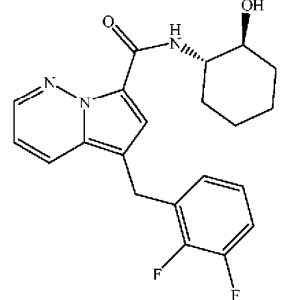
¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 9,01 (д, J=6,3 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,53 (с, 1Н), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 6,7 (дд, 4,1, 8,9 Гц, 1Н), 4,11 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 4,06 (с, 2Н), 3,94-3,90 (м, 1Н), 3,53-3,48 (м, 1Н), 2,14-2,10 (м, 2Н), 1,78-1,68 (м, 2Н), 1,48-1,35 (м, 4Н);

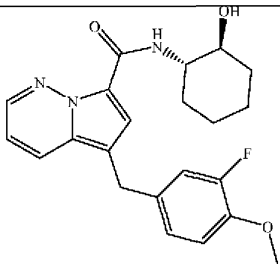
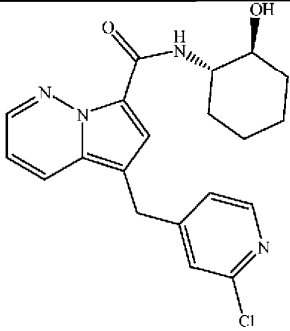
Масса (m/z): 428,2, 430,4 (M+H)⁺.

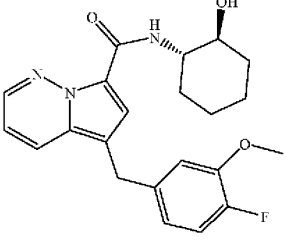
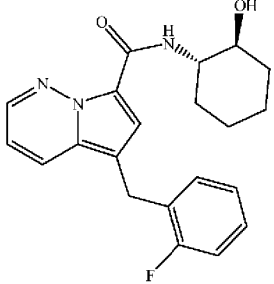
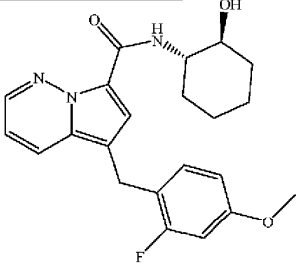
Указанные ниже соединения примеров 2-31 получали по экспериментальной методике, описанной в примере 1, с небольшими не критическими изменениями с использованием замещенных арилэтинилкетон и промежуточного продукта I-2.

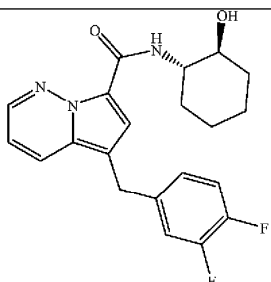
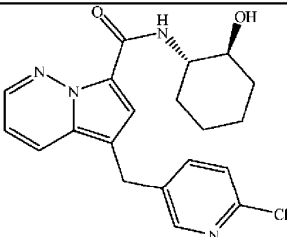
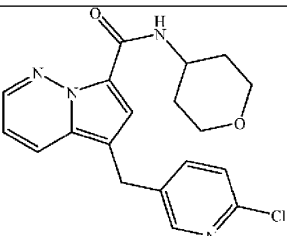
Пример №	Химическая структура	Характеристики по данным анализов
Пример 2	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(5-бром-2-фторбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (д, J=6,3 Гц, 1H) 8,20 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31-7,23 (м, 2H), 6,94 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, 9,0 Гц, 4,4 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,51-1,30 (м, 4H); Масса (m/z): 446,1, 448 (M+H) ⁺ .
Пример 3	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-бром-2-фторбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400МГц, CDCl ₃): δ 8,99 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,9 (д, J=9,4 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,7 Гц, 4,4 Гц, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,95-3,87 (м, 1H) 3,53-3,46 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,71-1,74 (м, 2H), 1,46-1,23 (м, 4H); Масса (m/z): 446,0, 448,1 (M+H) ⁺ .

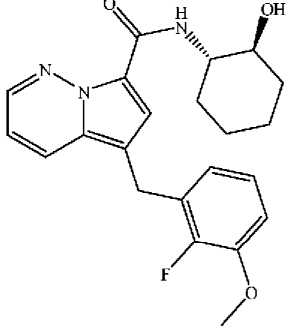
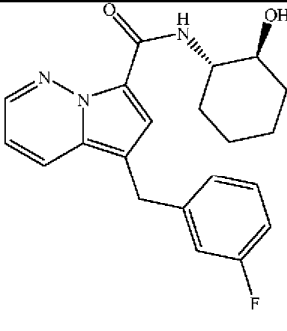
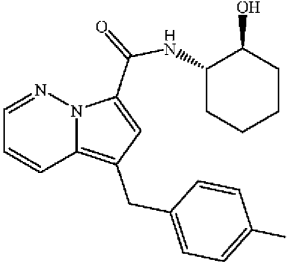
	бром-3-фторбензил)- пирроло[1,2-b]пиридазин-7- карбоксамид	
Пример 4	 N-(цис-1S,2S-2- Гидроксициклогексил)-5-(2,3- дигидробензофуран-5- илметил)-пирроло[1,2- b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,04 (д, J=6,3 Гц, 1H) 8,16 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,0 (с, 1H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 1H) 6,69-6,65 (м, 2H), 4,55 (т, J=8,6Hz, 2H), 4,21 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,95-3,89 (м, 1H) 3,54-3,48 (м, 1H), 3,16 (т, J=8,6 Гц, 2H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 392,0 (M+H) ⁺ .
Пример 5	 N-(цис-1S,2S-2- Гидроксициклогексил)-5-(2- бромпиридин-5-илметил)- пирроло[1,2-b]пиридазин-7- карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,99 (д, J=6,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=9,0 Гц, 4,4 Гц, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,03 (д, J=3,4 Гц, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,51-1,27 (м, 4H); Масса (m/z): 429, 431,1 (M+H) ⁺ .
Пример 6		¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,8 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,75-6,72 (м, 2H), 6,68 (дд, J=9,0Hz, 4,4 Гц, 1H), 4,2 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,95-3,9 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,54-3,49 (м,

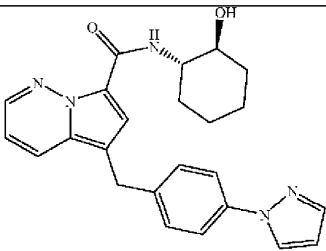
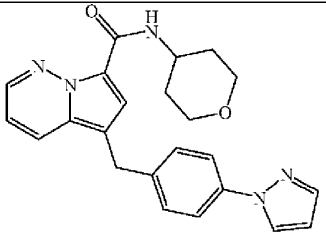
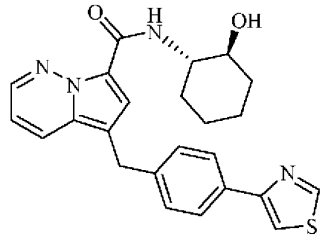
	N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,45-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 380,1 (M+H) ⁺ .
Пример 7	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,4-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,01 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,19 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,14-4,08 (м, 1H), 6,81-6,71 (м, 3H), 4,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,51-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
Пример 8	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (6,3 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 6,97 (т, J=8,6 Гц, 2H), 6,7 (дд, J=4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,14 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,48-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 368,3 (M+H) ⁺ .
Пример 9		¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,01 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,4 Гц, 1H), (7,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,5 (с, 1H), 7,03-6,9 (м, 3H), 6,9 (дд, J=4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,52-3,5 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,50-1,27 (м, 4H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .

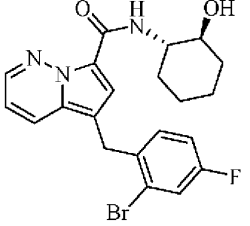
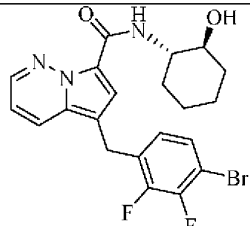
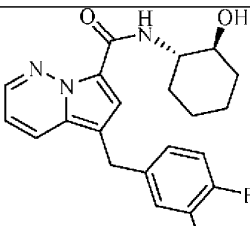
	N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	
Пример 10	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-фтор-4-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,0 (д, J=6,08 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,88-6,81 (м, 3H), 6,68 (дд, J=4,4 Гц, 8,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,52-3,46 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,49-1,23 (м, 4H); Масса (m/z): 398,1 (M+H) ⁺ .
Пример 11	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-4-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,0 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 2H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,05 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,7(д, J=9,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,52 (уш.с, 1H), 2,15-2,1 (м, 2H), 1,8-1,77 (м, 2H), 1,49-1,32 (м, 4H); Масса (m/z): 385,1 (M+H) ⁺ .

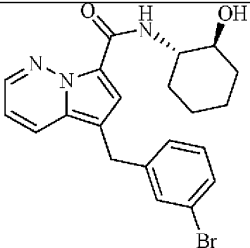
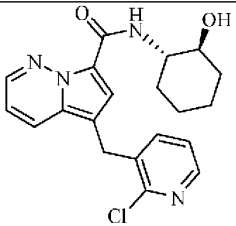
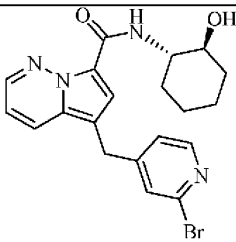
Пример 12	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-фтор-3-метоксибензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,78 (д, J=8,04 Гц, 1H), 6,73-6,67 (м, 2H), 4,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H) 3,81 (с, 3H), 3,55-3,48 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,49-1,28 (м, 4H); Масса (m/z): 398,1 (M+H) ⁺ .
Пример 13	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фторбензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,01 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,03-7,0 (м, 2H), 6,72 (дд, J=7,3 Гц, 2,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,91-3,90 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,50-1,27 (м, 4H); Масса (m/z): 368,2 (M+H) ⁺ .
Пример 14	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-4-метоксибензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (д, J=6,08 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,24 Гц, 1H), 7,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,07 (т, J=8,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=9,0 Гц, 4,4Hz, 1H), 6,4 (д, J=9,5 Гц, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,52-3,50 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,50-1,26 (м, 4H); Масса (m/z): 398,1 (M+H) ⁺ .

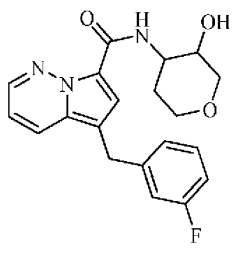
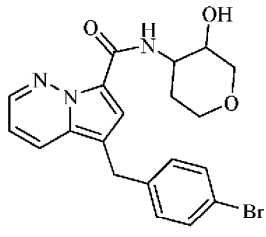
	карбоксамид.	
Пример 15	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3,4-дифторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,01 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=3,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 7,02-6,91 (м, 2H), 6,72 (дд, J=9,0 Гц, 4,4 Гц, 1H), 4,13-4,07 (м, 3H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 2,36-2,28 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,51-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
Пример 16	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,0 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=9,1 Гц, 4,5 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,03 (уш.с, 1H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,51-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 385,0, 387,0 (M+H) ⁺ .
Пример 17	 N-(Тетрагидропиран-4-ил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,92 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=9,0, 4,4Hz, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,02-3,97 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 2H), 1,71-1,65 (м, 2H); Масса (m/z): 371,1, 373,1 (M+H) ⁺ .

Пример 18	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-3-метоксибензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,98 (т, J=10,8 Гц, 1H), 6,83-6,68 (м, 3H), 4,11 (с, 2H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,54-3,46 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,52-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 398,2 (M+H) ⁺ .
Пример 19	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,2-7,1 (м, 1H), 6,99 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 6,72 (дд, J=12,0, 6,0 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,98-3,88 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,79-1,46 (м, 2H), 1,53-1,26 (м, 4H); Масса (m/z): 368,2 (M+H) ⁺ .
Пример 20	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-метоксибензил)-пирроло[1,2-	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,04 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,82 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,67 (дд, J=9,0 Гц, J=4,4 Гц, 1H), 4,2 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,53-3,47 (м, 1H), 2,14 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,38-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 380,1 (M+H) ⁺ .

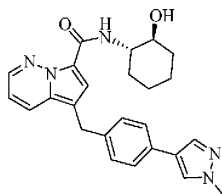
	b]пиридазин-7-карбоксамид	
Пример 21	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,03 (д, $J=6,3$ Гц, 1H) 8,18 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,6-7,58 (м, 3H) 7,29-7,26 (м, 2H), 6,69 (дд, $J=9,1, 4,5$, 1H), 6,45 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 2,14-2,10 (м, 2H), 1,79, 1,76 (м, 2H), 1,48-1,27 (м, 4H); Масса (m/z): 415,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример 22	 N-(Тетрагидропиран-4-ил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,96 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,61-7,59 (м, 3H), 7,29 (с, 2H), 6,68 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,31 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,02-4,0 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 2H); Масса (m/z): 402,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример 23	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(4-тиазол-4-илбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,04 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,85 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 7,77 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,49 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 6,69 (дд, $J=6,0, 12,0$ Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 4,02-3,85 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 433,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 24	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-бром-4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,19 (т, $J=14,0$ Гц, 2H), 7,04 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=6,0, 12,0$ Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,0-3,86 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,54-1,23 (м, 4H); Масса (m/z): 446,0, 448,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример 25	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифтор-4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,22 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=6,0, 12,0$ Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,05 (уш.с, 1H), 4,0-3,86 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 464,1, 466,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример 26	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-бром-4-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,02 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 7,01 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=6,0, 12,0$ Гц, 1H), 4,11 (уш.с, 1H), 4,07 (с, 2H), 4,0-3,87 (м, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,55-1,21 (м, 4H); Масса (m/z): 446,0, 448,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 27	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(3-бромбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 2H), 6,73 (дд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,14 (уш.с, 1H), 4,08 (с, 2H), 4,0-3,87 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,55-1,24 (м, 4H); Масса (m/z): 428,1, 430,1 (M+H) ⁺ .
Пример 28	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-3-илметил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,47 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=6,4, 10,0 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,06 (уш.с, 1H), 4,0-3,88 (м, 1H), 3,59-3,47 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,55-1,22 (м, 4H); Масса (m/z): 385,0, 387,0 (M+H) ⁺ .
Пример 29	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-(2-бромпиридин-4-илметил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,0 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,28 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,05-3,85 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,55-1,22 (м, 4H); Масса (m/z): 429,0, 431,1 (M+H) ⁺ .

Пример 30	 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,2, 8,8 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 1H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,94-6,83 (м, 2H), 6,74 (дд, J=4,4, 9,2 Гц, 1H), 4,90 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,10-3,98 (м, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,51 (дт, J=2,8, 11,6 Гц, 1H), 3,23 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,08 (дд, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J=4,8, 12,0, 16,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 370,2 (M+H) ⁺ .
Пример 31	 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,74 (дд, J=4,4, 9,2 Гц, 1H), 4,89 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,13-3,98 (с, 5H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,48 (дт, J=1,6, 11,6 Гц, 1H), 3,23 (т, J=10,8 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=4,4, 12,8 Гц, 1H), 1,89 (ддд, J=4,8, 12,0, 16,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 430,1, 432,1 (M+H) ⁺ .

Пример 32. N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид



Стадия 1: Синтез этил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата

При перемешивании к раствору этил-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата, полученного на стадии 3 примера 1 (1,0 г, 2,78 ммоль), в 1,4-диоксане (27,8 мл), K₂CO₃ (0,58 г, 4,2 ммоль) при КТ последовательно добавляли 1-метилпиразол-4-бороновую кислоту (0,42 г, 3,3 ммоль) и H₂O (5,6 мл). После дегазирования в течение 10 мин добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,22 г, 0,27 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. Реакционную смесь охлаждали до RT, фильтровали через слой целита и промывали с помощью EtOAc. Объединенный фильтрат промывали водой, затем рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 496,0 мг (50%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 8,33 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,73 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,73 (дд, J=9,0, 4,36 Гц, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,1 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,41 (т, 3H); Масса (m/z): 361,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоновой кислоты

При перемешивании к раствору этил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксилата, полученного на указанной выше стадии (0,49 г, 1,37 ммоль), в 2:1 смеси H₂O и этанола (6,0 мл) при 0°C добавляли NaOH (0,11 г, 2,75 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до RT, подкисляли с помо-

щью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 0,49 г (100%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 12,07 (с, 1H), 8,25 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,42 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,2 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=8,9, 4,4 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,39 (с, 3H); Масса (m/z): 333,1 (M+H)⁺.

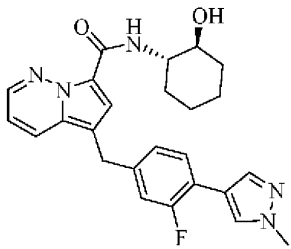
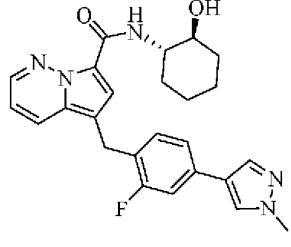
Стадия 3: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида

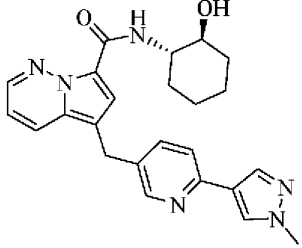
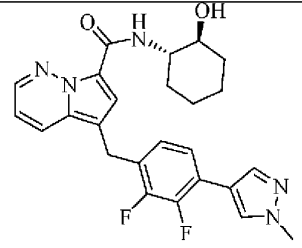
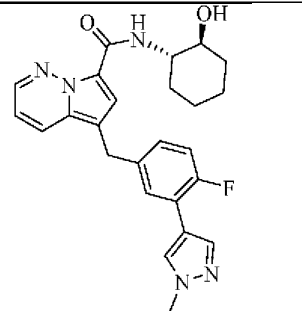
При перемешивании к раствору 5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоновой кислоты, полученной на указанной выше стадии (492 мг, 1,48 ммоль), в DCM (6,1 мл) при 0°C последовательно добавляли DIPEA (0,7 мл, 3,9 ммоль), 1-аминоциклогексанолгидрохлорид (225,0 мг, 1,48 ммоль) и TBUTU (533,0 мг, 1,62 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

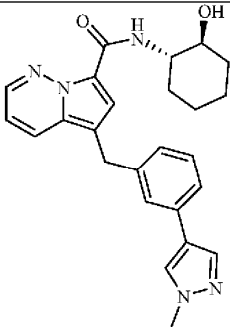
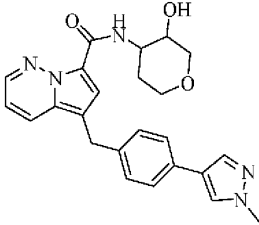
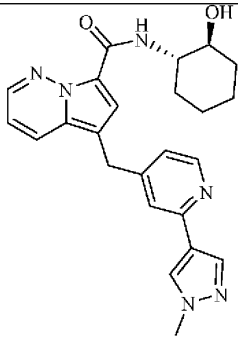
Выход: 457,0 мг (72%);

¹H-NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 9,03 (д, J=6,52 Hz, 1H), 8,17 (д, J=4,32 Hz, 1H), 7,79 (д, J=8,96 Hz, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57 (д, J=2,96 Hz, 2H), 7,38 (д, J=8 Hz, 2H), 7,19 (д, J=7,96 Hz, 2H), 6,69 (дд, J=8,96 Hz, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (д, J=3,5 Hz, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,91-3,89 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,51-1,31 (м, 4H); Масса (m/z): 430,3 (M+H)⁺.

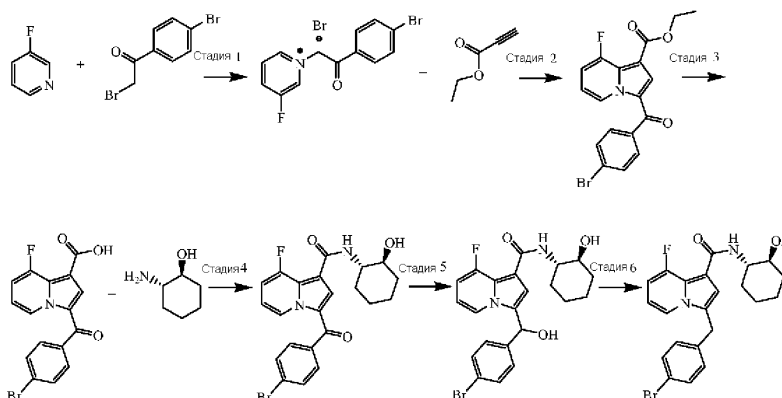
Указанные ниже соединения примеров 33-40 получали по экспериментальной методике, описанной в примере 32, с небольшими некритическими изменениями.

Пример №	Химическая структура	Характеристики по данным анализов
Пример 33	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,78 (дд, J=2,0, 8,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=4,4, 9,0 Гц, 1H), 4,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,49-1,27 (м, 4H); Масса (m/z): 448,2 (M+H) ⁺ .
Пример 34	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,03 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,04 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=4,5, 9,1 Гц, 1H), 4,18 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,95-3,87 (м, 4H), 3,53-3,48 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,78-1,75 (м, 2H), 1,48-1,30 (м, 4H); Масса (m/z): 448,2 (M+H) ⁺ .

Пример 35	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,01 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,2 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,43 (д, J=2Hz, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,9 Гц, 4,4 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,94-3,92 (м, 5H), 3,54-3,49 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,52-1,28 (м, 4H); Масса (m/z): 431,3 (M+H) ⁺ .
Пример 36	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,16 (т, J=9,6 Гц, 1H), 6,93 (т, J=10,0 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=6,0, 12,0 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,52-1,20 (м, 4H); Масса (m/z): 466,1 (M+H) ⁺ .
Пример 37	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-фтор-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,71 (дд, J=6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,17 (уш.с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,94-3,85 (м, 1H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,52-1,20 (м, 4H); Масса (m/z): 448,2 (M+H) ⁺ .

	b]пиридазин-7-карбоксамид	
Пример 38	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (300 МГц, CDCl ₃): δ 9,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,35-7,0 (м, 3H), 7,06 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=6,4, 12,0 Гц, 1H), 4,21 (уш.с, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,0-3,85 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60-3,45 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,83-1,72 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 430,2 (M+H) ⁺ .
Пример 39	 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,20, 4,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=1,6, 9,2 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,72 (дд, J=4,8, 9,2 Гц, 1H), 4,92 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,11-3,98 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,68-3,60 (м, 1H), 3,51 (дт, J=1,6, 11,6 Гц, 1H), 3,23 (т, J=10,4 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=2,4, 12,8 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J=4,8, 12,0, 16,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 432,2 (M+H) ⁺ .
Пример 40	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-4-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид	¹ H-NMR (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,45 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,78 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,96-3,88 (м, 2H), 3,60-3,48 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 431,2 (M+H) ⁺ .

Пример 41. N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид



Стадия 1: Синтез 1-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-3-фторпиридинийбромида

При перемешивании к раствору 3-фторпиридина (0,8 г, 8,2 ммоль) в EtOAc (49,2 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4-бромфенил бромид (2,26 г, 8,2 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ осадившиеся твердые вещества отфильтровывали, промывали растворителем эфиром, сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 0,85 г (35%);

¹H-NMR (300 МГц, DMSO): δ 9,36 (с, 1H), 8,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,80 (м, 1H), 8,43 (м, 1H), 8,02 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,49 (с, 2H);

Масса (m/z): 294,1, 395,9 (M+H)+.

Стадия 2: Синтез этил-3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоксилата

При перемешивании к раствору 1-[2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил]-3-фторпиридиний бромида, полученного на стадии 1 (0,85 г, 2,8 ммоль), в сухом THF (11,5 мл) при КТ, добавляли K₂CO₃ (0,58 г, 4,2 ммоль) и этилпропионат (0,31 мл, 3,1 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 0,38 г (35%);

¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 9,8 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 4H), 7,20-7,11 (м, 1H); 7,08-7,0 (м, 1H), 4,4 (кв, 2H), 1,4 (т, J=6,9 Гц, 3H);

Масса (m/z): 390,0, 391,9 (M+H)+.

Стадия 3: Синтез 3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоновой кислоты

При перемешивании к раствору этил-3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоксилата, полученного на стадии 2 (0,2 г, 0,51 ммоль), в 1:1 смеси H₂O и метанола (5,0 мл), охлажденной до 0°C, добавляли NaOH (0,041 г, 1,02 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при кипячении с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до RT, подкисляли с помощью 2 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 0,19 г (100%);

¹H-NMR (300 МГц, DMSO): δ 12,5 (уш.с, 1H) 9,7 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,1, 2H), 7,76 (д, J=8,1, 2H) 7,65 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H);

Масса (m/z): 360,0, 362,0 (M+H)+.

Стадия 4: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид

При перемешивании к раствору 3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 (175 мг, 0,48 ммоль), в DCM (4,8 мл), охлажденному до 0°C, последовательно добавляли DIPEA (0,12 мл, 0,72 ммоль), 1-аминоциклогексанолгидрохлорид (55,0 мг, 0,48 ммоль) и HATU (183,0 мг, 0,48 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 180,0 мг (85%);

¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 9,84 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,58 (уш.с, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,52-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 459,0, 461,0 (M+H)+.

Стадия 5: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-[(4-бромфенил)гидроксиметил]-8-фториндолизин-1-карбоксамида

При перемешивании к раствору N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензоил)-8-фториндолизин-1-карбоксамида, полученного на стадии 4 (175,0 мг, 0,38 ммоль), в метаноле (7,6 мл), охлажденному до 0°C, добавляли NaBH₄ (21,0 мг, 0,57 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали искомое соединение.

Выход: 175,0 мг (100%);

¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 8,07 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 5H), 7,06 (уш.с, 1H), 6,78-6,67 (м, 1H), 6,63-6,53 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,88-3,75 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 1H), 2,15-2,0 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 2H), 1,45-1,18 (м, 4H);

Масса (m/z): 461,1, 463,1 (M+H)+.

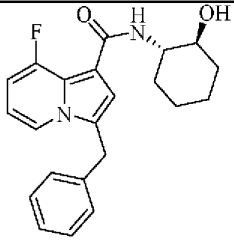
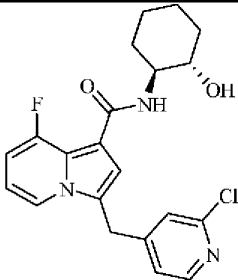
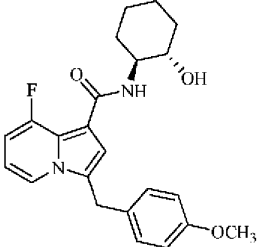
Стадия 6: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамида

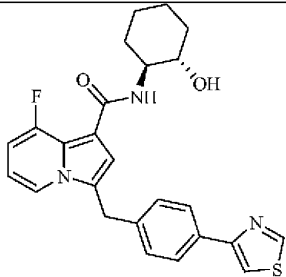
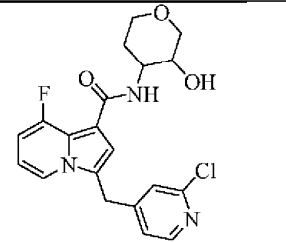
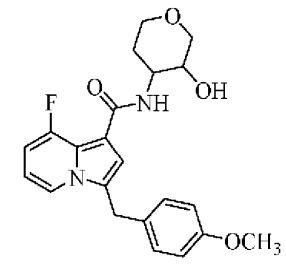
При перемешивании к раствору N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-[(4-бромфенил)гидроксиметил]-8-фториндолизин-1-карбоксамида, полученного на стадии 5 (170,0 мг, 0,36 ммоль), в трифторуксусной кислоте (0,29 мл, 3,6 ммоль), охлажденному до -10°C, добавляли триэтилсилан (0,12 мл, 0,79 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь разбавляли 10% водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Эти два слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью CHCl₃. Объединенный органический слой один раз промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 0,9 г (54%);

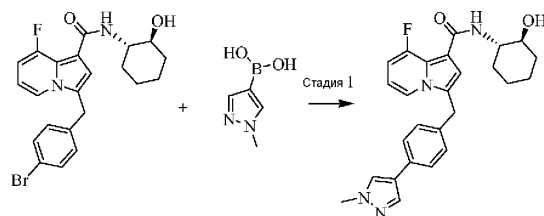
¹H-NMR (300 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,74-6,52 (м, 3H), 4,16 (с, 2H), 3,91-3,80 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,45-1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 445,1, 447,1 (M+H)+.

Указанные ниже соединения примеров 42-47 получали по экспериментальной методике, описанной в примере 41, с небольшими некритическими изменениями.

Пример №	Химическая структура	Характеристики по данным анализов
Пример 42	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-бензил-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 7,57 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,50-7,10 (м, 6H), 6,80-6,65 (м, 2H), 6,60-6,50 (м, 1H), 4,86 (уш.с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,50-1,20 (м, 4H); Масса (m/z): 367,3 (M+H) $^+$.
Пример 43	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (300 МГц, DMSO): δ 8,33 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,26 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,75 -6,71 (м, 2H), 4,62 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,60 (уш.с, 1H), 3,14 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,61 (м, 2H), 1,23 (м, 4H); Масса (m/z): 402 (M+H) $^+$.
Пример 44	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (300 МГц, DMSO): δ 7,91 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,88 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,77 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,7-6,66 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,57 (уш.с, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,68-2,63 (м, 2H), 2,0-1,89 (м, 2H), 1,70-1,64 (м, 2H), 1,35-1,20 (м, 2H); Масса (m/z): 397,0 (M+H) $^+$.

Пример 45	 N-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-3-(4-тиазол-4-илбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (300 МГц, CDCl_3): δ 8,8 (с, 1H), 8,43- 8,37 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,76 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,95- 6,91 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,76 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,51- 3,40 (м, 1H), 3,18 (уш.с, 1H), 2,1-2,03 (м, 2H), 1,77-1,71 (м, 2H), 1,43 1,25 (м, 4H); Масса (m/z): 450 (M+H) $^+$.
Пример 46	 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 8,34 (д, $J=4,8$ 1H), 7,98 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,405 (с, 1H), 7,26 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,81 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,37 (с, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,81 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,06 (т, $J=10,4$ Гц, 2H); Масса (m/z): 403,0(M+H) $^+$.
Пример 47	 N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	^1H - NMR (400 МГц, CDCl_3): δ 7,59 (д, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,72 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57-6,54 (м, 1H), 4,89 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,10-3,98 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,71-3,70 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H); Масса (m/z): 399,0 (M+H) $^+$.

Пример 48. М-(цис-1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-8-фториндолизин-1-карбоксамид



При перемешивании к раствору N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид, полученного на стадии 6 примера 41 (30,0 мг, 0,06 ммоль), в 1,4-диоксане (3,0 мл) при КТ, последовательно добавляли Na_2CO_3 (0,019 г, 0,18 ммоль), 1-метилпиразол-4-бороновую кислоту (0,008 г, 0,06 ммоль) и H_2O (0,61 мл). После дегазирования в течение 10 мин добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида с дихлорметаном (0,003 г, 0,003 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до 100°C и перемешивали в течение 3 ч при этой температуре. После охлаждения реакционной смеси до RT ее фильтровали через слой целита. Для промывки слоя использовали EtOAc. Объединенный фильтрат промывали водой, затем рассолом, суши-

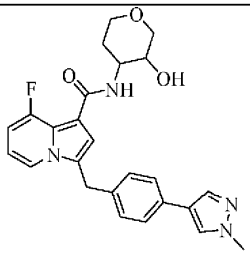
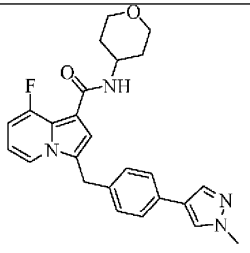
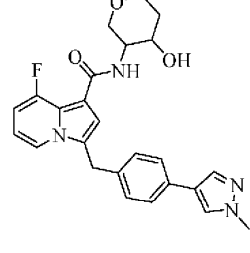
ли над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение.

Выход: 8,2 мг (26%);

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 7,72 (с, 1H), 7,57 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,15 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,74-6,52 (м, 3H), 4,20 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,45-1,25 (м, 4H);

Масса (m/z): 447,3 ($M+H$) $^+$.

Указанные ниже соединения примеров 49-51 получали по экспериментальной методике, описанной в примере 48, с небольшими некритическими изменениями.

Пример №	Химическая структура	Характеристики по данным анализов
Пример 49	 N-(3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 8,4 -8,37 (м, 1H), 7,7 (с, 1H), 7,5 -7,64 (м, 1H), 7,6 (с, 1H), 7,4 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,7 (с, 1H), 5,80 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 4,10-4,06 (м, 1H), 4,0-3,90 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 1H); Масса (m/z): 449,0 ($M+H$) $^+$.
Пример 50	 N-(Тетрагидропиран-4-ил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO): δ 8,29 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,82-7,78 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,06 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 4,05-3,98 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H); Масса (m/z): 433,0 ($M+H$) $^+$.
Пример 51	 N-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,31-8,25 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,12 (уш.с, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,10-3,92 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,56-3,50 (м, 4H), 1,76-1,72 (м, 2H); Масса (m/z): 449,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 52. Определение значений EC_{50} для аллостерической активности для мускаринового рецептора M1

Линию клеток CHO, стабильно экспрессирующих рекомбинантный мускариновый рецептор M1 человека, и репортерную систему pCRE-Luc использовали для анализа на основе клеток. Этот анализ представляет собой основанный на нерadioактивных соединениях подход для изучения связывания соединения с GPCRs. В этом специальном анализе определяют содержание внутриклеточного циклического AMP, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки укрывают репортерный ген люциферазы под контролем элементом ответа cAMP.

Указанные выше клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде

Hams F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки выдерживали в бессывороточной среде в течение ночи. К клеткам добавляли исследуемые соединения в увеличивающихся концентрациях и EC_{20} ацетилхолина в среде Opti-MEM. Инкубацию продолжали при 37°C в инкубаторе с CO_2 в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором. Клетки подвергали лизису и активность люциферазы определяли с помощью люцинометра. Интенсивность люминесценции для каждой концентрации исследуемого вещества нормировали на вызванный ацетилхолином максимальный ответ и данные анализировали с помощью программного обеспечения Graphpad. Значения EC_{50} для соединений определяли, как концентрацию, необходимую для стимулирования активности люциферазы на 50% в присутствии EC_{20} ацетилхолина.

Пример №	EC_{50} (нМ)		Пример №	EC_{50} (нМ)
1	1466		27	1701
2	419		28	10000
3	653		29	1014
4	836		30	1645
5	2132		31	1034
6	3027		32	66
7	779		33	259
8	863		34	989
9	2112		35	599
10	1224		36	94
11	1301		37	1003
12	1338		38	1528
13	1762		39	291
14	1083		40	1654
15	1509		41	236
16	2765		42	1129
17	10000		43	2064
18	3715		44	1595
19	2104		45	3193
20	1338		46	463
21	179		47	1106
22	1760		48	166
23	119		49	1211
24	1183		50	2528
25	2286		51	3652
26	643			

Пример 53. Фармакокинетические исследования на грызунах

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (260 ± 50 г). Животных по одному помещали в полипропиленовые клетки. За два дня до проведения исследования самцов крыс Wistar анестезировали изофлураном для операционного введения катетера в яремную вену. Крыс случайным образом распределяли в группы для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (ВВ) (1 мг/кг) введения ($n=3$ /группа) и до перорального (ПО) введения крысы голодали в течение ночи. Однако крысам, назначенным для внутривенного (ВВ) введения, в неограниченном количестве предоставляли корм и воду.

В заданный момент времени брали пробы крови из яремной вены и для пополнения вводили эквивалентный объем обычного физиологического раствора. Взятую кровь переносили в маркированную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно пробы крови брали в следующие моменты времени: через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму отделяли и до проведения анализа хранили в замороженном виде при -80°C. Концентрации исследуемых соединений в плазме количественно определяли по аттестованной методике LC-MS/MS с использованием подходящей процедуры экстракции. Концентрации исследуемых соединений в плазме определяли в калибровочном диапазоне примерно 1-1000 нг/мл. Исследуемые образцы анализировали с использованием набора калибровочных образцов и образцов для контроля качества распределенных по набору.

Фармакокинетические параметры C_{max} , AUC , $T_{1/2}$, клиренс и биологическую доступность (F) рассчитывали с помощью некомпартментной модели с использованием стандартной некомпартментной модели с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin версии 6.0.2 или 6.0.3.

Пример №	ROA	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-4} (нг.ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Клиренс (мл/мин/кг)	F%
3	Перорально	132 ± 31	1390 ± 780	3,6 ± 0,2	-	49 ± 27
	ВВ	-	951 ± 213	3,5 ± 1,1	17 ± 3	
4	Перорально	105 ± 3	457 ± 73	3,9 ± 1,4	-	25 ± 4
	ВВ	-	599 ± 58	2,4 ± 0,9	27 ± 3,4	
20	Перорально	402 ± 98	1610 ± 139	3,4 ± 0,7	-	39 ± 3
	ВВ	-	1380 ± 390	2,7 ± 0,8	12,2 ± 3,1	
21	Перорально	687 ± 169	5470 ± 1366	3,4 ± 1,01	-	49 ± 12
	ВВ	-	3703 ± 768	2,5 ± 0,7	4,6 ± 0,9	
32	Перорально	650 ± 224	4900 ± 1640	3,2 ± 0,4	-	50 ± 17
	ВВ	-	3257 ± 802	3,2 ± 1,2	5,2 ± 1,4	
33	Перорально	414 ± 21	2820 ± 20	2,7 ± 0,1	-	103 ±
	ВВ	-	908 ± 164	1,3 ± 0,2	19 ± 3,8	0,7
34	Перорально	793 ± 86	6393 ± 312	4,4 ± 2,3	-	66 ± 3
	ВВ	-	3227 ± 625	3,7 ± 0,3	5,0 ± 0,7	

Пример 54. Исследование проникновения в головной мозг грызунов

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (260 ± 50 г). В течение эксперимента животным в неограниченном количестве предоставляли воду и корм и их держали в цикле 12 ч освещение/затемнение.

Проникновение в головной мозг определяли для крыс по отдельности. За день до введения самцов крыс Wistar акклиматизировали и случайным образом распределяли в группы по их массе. В каждый момент времени (0,5, 1 и 2 ч) использовали $n=3$ животных.

Исследуемые соединения, приготовленные надлежащим образом, вводили перорально (в количестве, эквивалентном свободному основанию) по 3 мг/кг. Пробы крови брали путем прокалывания сердца с использованием анестезии изофлураном. Для сбора ткани головного мозга животных умерщвляли. Отделяли плазму и образцы головного мозга гомогенизировали и до проведения анализа хранили в замороженном виде при -80°C . Концентрации исследуемых соединений в плазме и головном мозге определяли по методике LC-MS/MS.

Концентрации исследуемых соединений в плазме и головном мозге количественно определяли по аттестованной методике LC-MS/MS с использованием подходящей процедуры экстракции. Концентрации исследуемых соединений в плазме и гомогенизате головного мозга определяли в калибровочном диапазоне 1-500 нг/мл. Исследуемые образцы анализировали с использованием набора калибровочных образцов и образцов для контроля качества распределенных по набору. Рассчитывали отношение значений головной мозг/плазма (Cb/Cp) и результаты приведены ниже в таблице.

Пример №	Проникновение в головной мозг крыс (Cb/Cp) после введения однократной дозы по 3 мг/кг, ПО за 1,0 ч
3	1,90 ± 0,27
4	1,31 ± 0,11
20	1,52 ± 0,15
21	0,24 ± 0,02
32	0,15 ± 0,02
33	0,20 ± 0,001
34	0,13 ± 0,02

Пример 55. Модель теста на распознавание объекта

С помощью этой модели исследовали способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, улучшать познавательную способность.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (в возрасте 8-10 недель). В каждую клетку помещали по 4 животных. За день до эксперимента животные получали 20% корма. В течение эксперимента животным в неограниченном количестве предоставляли воду. Животных держали в цикле 12 ч освещение/затемнение в помещении с регулированием температуры и влажности. Эксперимент проводили в круглых или квадратных лотках, изготовленных из акриловой смолы. В день 1

крыс для привыкания выдерживали в течение до 1 ч в индивидуальных лотках при отсутствии каких-либо объектов.

Крысы одной группы из 12 особей получали разбавитель, а животные другой группы получали соединение формулы (I) до проведения исследований по ознакомлению (T_1) и выбору (T_2). Во время фазы ознакомления (T_1) крыс по отдельности на 3 мин помещали в лоток, в котором 2 одинаковых объекта (a_1 и a_2) располагались на расстоянии 10 см от стенки. Через 24 ч после T_1 проводили исследование долговременной памяти. Тех же крыс помещали в тот же лоток, в которых их помещали при исследовании T_1 . Во время фазы выбора (T_2) крысам предоставляли возможность обследовать лоток в течение 3 мин в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время исследований T_1 и T_2 обследование каждого объекта (определенное, как обнюхивание, облизывание, жевание или движение вибрисс при приближении носа к объекту на расстояние менее 1 см) регистрировали секундомером.

T_1 полное время обследования знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 полное время обследования знакомого объекта нового объекта ($a_3 +b$).

Исследование распознавания объекта проводили, как описано в публикации Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Пример №	Доза	Среднее время обследования объекта±S.E.M (с)		Заключение
		Знакомый объект	Новый объект	
20	1 мг/кг, ПО	10,31 ± 1,07	14,92 ± 1,11	Активны
32	3 мг/кг, ПО	11,64 ± 2,16	19,81 ± 2,96	Активны
34	0,3 мг/кг, ПО	10,35 ± 1,75	15,63 ± 3,23	Активны

Пример 56. Исследование влияния тета-модуляции в дорсальном отделе гиппокампа анестезированных самцов крыс Wistar в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом

Исследовано влияние соединения M1 PAM (пример 32) в комбинации с донепезилом на активность головного мозга в качестве фармакодинамической конечной точки.

Самцов крыс Wistar (240-320 г) анестезировали путем внутривенного введения уретана (от 1,2 до 1,5 г/кг) для имплантации катетера в левую бедренную вену. Животного помещали в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (провода из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальный отдел гиппокампа (AP: -3,8 мм; ML: +2,2 мм; DV: -2,5 мм; Paxinos and Watson, 2004). Биполярный стимулирующий электрод (нескрученные проволоки из нержавеющей стали с расстоянием между концами, равным 0,75-1,0 мм, Plastics One) имплантировали в оральное ядро моста (NPO; AP: -7,8 мм; ML: 1,8 мм; DV: -6,0 мм; Paxinos and Watson, 2004). Кроме того, один электрод имплантировали в мозжечок и он служил для сравнения. Гиппокампальный 9-й ритм индуцировали с помощью пакета электростимуляции продолжительностью 6 с (20-160 мкА, длительность импульса 0,3 мс, 250 Гц), действующего на NPO со скоростью 0,01 пакетов/с с помощью стимулятора Grass S88 и блока выделения стимулов PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). EEG регистрировали при 1000 Гц с использованием программного обеспечения Ponemah (Version 5.2) и сохраняли для анализа в автономном режиме с помощью NeuroScore (Version 3.0). Исходная амплитуда устанавливалась с применением тока, необходимого для обеспечения 9-ритма, равной до 50% от максимальной амплитуды при контрольных условиях. После периода стабилизации продолжительностью в 1 ч базовую регистрацию проводили в течение 30 мин с последующим лечением разбавителем или соединением примера 32 (1 мг/кг, ВВ). Донепезил (0,3 мг/кг, ВВ) вводили через 30 мин после лечения соединением примера 32 и регистрацию продолжали в течение еще 1 ч.

Статистический анализ:

Рассчитывали показатель мощности для данной частоты 9-ритма в период стимуляции во время базового 30-минутного периода и рассчитывали изменение в % этих характеристик после лечения. Изменение в % относительного показателя мощности 9-ритма после объединения соединения примера 32 и донепезила сопоставляли с данными для донепезила с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и лечение) затем пост-теста Бонферрони. Статистическую значимость рассматривали при p менее 0,05.

Литература:

1) Paxinos G. and Watson C. (2004) Rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, New York.

Результаты

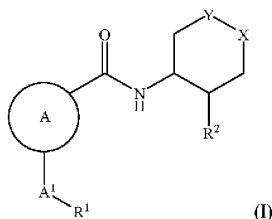
Лечение донепезилом приводило к умеренному увеличению показателя мощности 9 для гиппокампа. Соединение примера 32 в комбинации с донепезилом приводило к значительному увеличению показателей мощности 9. Установлено, что при лечении воздействие комбинации было значительно сильнее, чем при использовании только донепезила (фиг. 1).

Значения средней площади под кривой (AUC), рассчитанные после лечения соединением примера

32 вместе с донепезилом, были значительно больше, чем полученные в случае лечения только донепезилом (фиг. 1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, в котором

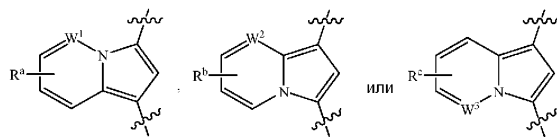
R^1 означает фенил, дигидробензофуранил или пиридинил; каждый из которых является незамещенным или замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из галогена, -O-(C₁₋₆)алкила, -(C₁₋₆)алкила и R^{1a} ;

R^{1a} означает пирозолил или тиазолил; каждый из которых является незамещенным или замещен -(C₁₋₆)алкилом;

A^1 означает CH₂;

R^2 означает водород или OH;

кольцо A представляет собой



" ~~~ " обозначает положение присоединения;

W^1 представляет собой C-F или N;

W^2 представляет собой C-F или N;

W^3 представляет собой C-F или N;

R^a означает водород;

R^b означает водород;

R^c означает водород;

X означает CH₂ или O и

Y означает CH₂ или O.

2. Соединение по п.1, где соединение выбрано из

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(5-бром-2-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-бром-3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2,3-дигидробензофуран-5-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-бромпиридин-5-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2,4-дифторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3-фтор-4-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-4-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-фтор-3-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-4-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3,4-дифторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамида;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-

карбоксамид;

N-(тетрагидропиран-4-ил)-5-(2-хлорпиридин-5-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-фтор-3-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-метоксибензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(тетрагидропиран-4-ил)-5-(4-пиразол-1-илбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(4-тиазол-4-илбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-бром-4-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2,3-дифтор-4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3-бром-4-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(3-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-хлорпиридин-3-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-(2-бромпиридин-4-илметил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-илметил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[4-фтор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-илметил]пирроло[1,2-b]пиридазин-7-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-бромбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-бензил-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3-(4-тиазол-4-илбензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(4-метоксибензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(тетрагидропиран-4-ил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)-8-фториндолизин-1-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-2 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушений познавательной способности, болезни Альцгеймера или шизофрении.

5. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1 и 2 для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где заболевание или нарушение выбрано из нарушений познавательной способности, болезни Альцгеймера или шизофрении.

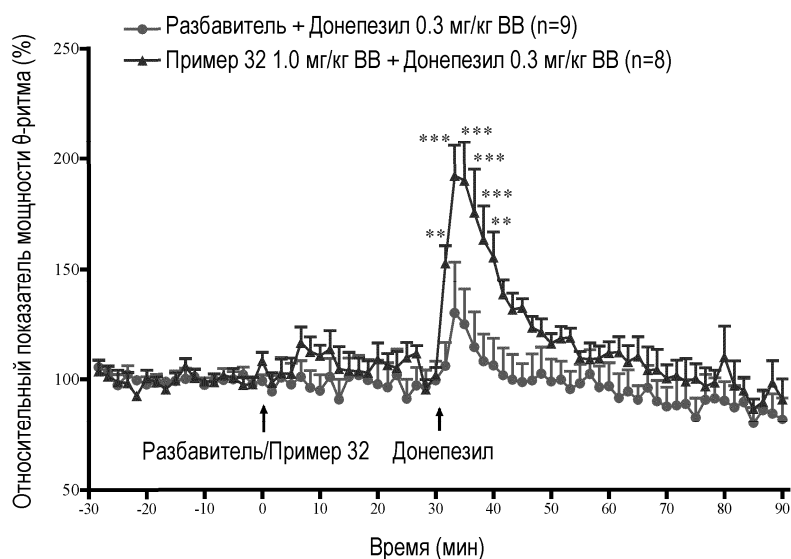
6. Применение по п.5, в котором нарушение познавательной способности выбрано из группы, состоящей из слабоумия при болезни Альцгеймера, слабоумия при болезни Паркинсона, слабоумия при болезни Гентингтона, слабоумия, связанного с синдромом Дауна, слабоумия, связанного с синдромом Туретта, слабоумия, связанного с постменопаузой, лобно-височного слабоумия, слабоумия с тельцами Леви, мультиинфарктного слабоумия, слабоумия при вирусе иммунодефицита человека (HIV), слабоумия при болезни Крейтцфельда-Якоба, вызванного химическими веществами персистирующего слабоумия, слабоумия при болезни Пика, слабоумия при шизофрении, старческого слабоумия и слабоумия при соматических заболеваниях.

7. Применение фармацевтической композиции по п.3 для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, выбранного из нарушений познавательной способности, болезни Альцгеймера или шизофрении.

8. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1 и 2 для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где заболевание или нарушение, опосредуемое мускариновым рецептором M1, выбрано из нарушений познавательной способности, болезни Альцгеймера или шизофрении.

9. Комбинация для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-2 с донепезилом или его фармацевтически приемлемой солью.

10. Комбинация по п.9, где указанное заболевание или нарушение выбрано из нарушений познавательной способности, болезни Альцгеймера или шизофрении.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2