

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043249**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.02

(21) Номер заявки
202191046

(22) Дата подачи заявки
2019.10.16

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛОПИРИДАЗИНА, КАК ПОЗИТИВНЫЕ
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M1**

(31) 201841039345

(32) 2018.10.17

(33) IN

(43) 2021.07.12

(86) PCT/IB2019/058815

(87) WO 2020/079606 2020.04.23

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

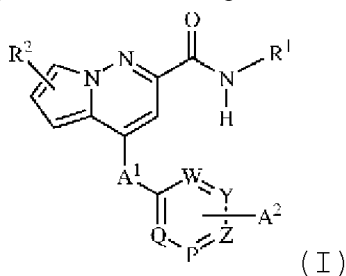
(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Мохаммед
Абдул Рашид, Схинде Анил Карбхари,
Равелла Сриниваса Рао, Субраманиан
Рамкумар, Джасти Венкатесварлу (IN)**

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

(56) WO-A1-2018042362
WO-A1-2018063552

JULIE L. ENGERS ET AL. "VU6007477,
a Novel M1 PAM Based on a Pyrrolo[2,3-
b]pyridine Carboxamide Core Devoid of
Cholinergic Adverse Events", ACS MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, vol. 9, no. 9,
4 September 2018, (2018-09-04), pages
917-922, XP055646974, US ISSN: 1948-5875,
DOI: 10.1021/acsmedchemlett.8b00261, the whole
document, in particular abstract and Tables 1-4
WO-A1-2019077517

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли (солям), как позитивным аллостерическим модуляторам мускаринового рецептора M1 (M1 PAMs). В изобретении описаны получение, фармацевтическая композиция и применение таких соединений для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где заболевание или нарушение выбрано из нарушения познавательной способности, боли, нарушения сна или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.



043249 B1

043249

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их изотопным формам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемой соли (солям), как позитивным аллостерическим модуляторам мускаринового рецептора M1 (M1 PAMs). В изобретении описаны получение, фармацевтическая композиция и применение таких соединений.

Уровень техники

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChRs), которые относятся к классу A семейства связанных с белком G рецепторов (GPCRs), широко экспрессируются в организме. К настоящему времени идентифицированы пять подтипов, обозначенных, как M1-M5, которые отвечают на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин (ACh). Они играют ключевую роль в регулировании активности многих важных функций центральной и периферической нервной системы, включая познавательную функцию. M1, M3 и M5 связываются с Gq, а M2 и M4 связываются через Gi/o с путями передачи сигналов в прямом направлении и связанными с ними 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 моторике желудочно-кишечного тракта (GI) и парасимпатических ответах, таких как слюноотделение (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Мускариновый рецептор M1 преимущественно экспрессируется в отделах головного мозга, таких как кора головного мозга, гиппокамп и миндалевидное тело, которые участвуют в познавательной способности, и поэтому следует полагать, что активация мускаринового рецептора M1 улучшит познавательную способность (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 13541-13546).

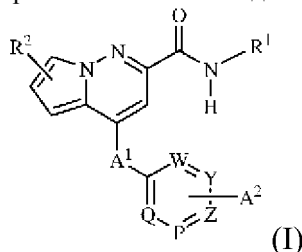
Имеется высокая степень консервации между подтипами мускаринового рецептора на их сайтах связывания ортостерического ацетилхолинового лиганда, что делает затруднительным идентификацию селективного агониста мускаринового рецептора M1. Для преодоления этого затруднения предложен альтернативный подход, который заключается в разработке M1 PAMs, который действует на менее консервативный аллостерический сайт связывания, который обладает меньшей гомологией последовательности. Сообщают, что M1 PAM, PQCA, (1-{{4-циано-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил}метил}-4-оксо-4Н-хинолизин-3-карбоновая кислота) является высокоселективной для мускаринового рецептора M1 по сравнению с другими подтипами мускаринового рецептора и эффективна в некоторых доклинических моделях познавательной способности (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) без проявления желудочно-кишечных побочных эффектов при дозах, меньших или равных пятикратному предельному значению минимальной эффективной дозы, необходимой для улучшения познавательной способности. Однако не все M1PAMs, которые улучшают познавательную способность, оказывают значительное влияние на толстую кишку (Kurimoto E. et al., J Pharmacol Exp Ther. 2018;364:23-37; Sako Y. & Kurimoto E. et al., Neuropsychopharmacology. 2019;44(5):950-960. При доклинических исследованиях показано, что активация M1 увеличивает концентрацию нейромедиатора ацетилхолина в головном мозге. Кроме того, активация M1 перспективна в качестве модифицирующей заболевание терапии болезни Альцгеймера (AD) путем сдвига процессинга β -амилоидного белка-предшественника (APP) по направлению к пути неамилоидогенной α -секретазы и путем уменьшения гиперфосфорилирования tau. Показано, что M1 PAMs увеличивает генерацию sAPP α в системе in vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Поэтому M1 PAMs образуют подход, направленный на симптоматическое и модифицирующее заболевание лечение нарушения познавательной способности. Хотя показано, что M1 PAMs применимы для лечения нарушений познавательной способности, также имеются данные о том, они усиливают моторику содержимого и выработку жидкости в толстой кишке людей, собак, крыс и мышей, таким образом, M1 PAMs может облегчать физиологическое воздействия ацетилхолина (ACh) на путях энтерального рефлекса. Рецепторы M1 также проявляются в эпителии слизистой оболочки толстой кишки, где их активация усиливает выработку жидкости (Khan M, Anisuzzaman A, Semba S, et al., JGastroenterol. 2013;48:885-896). Таким образом, M1PAMs может усиливать перемещение по толстой кишке и выработку жидкости, оба воздействия могут быть полезны для лечения констипации. Поскольку холинергический мускариновый рецептор M1 экспрессируется и в головном мозге, и в нервном сплетении желудочно-кишечного тракта, соединения для лечения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта в идеале должны характеризоваться небольшим проникновением в головной мозг, что должно привести к эффективности в периферической системе при разработке терапевтических лекарственных средств для лечения констипации/нарушений моторики.

Соединения M1 PAM разрабатываются и для улучшения познавательной функции со специфической направленностью для селективного лечения болезней Альцгеймера, и для облегчения нарушений моторики желудочно-кишечного тракта. Показано, что M1 PAMs безопасны для применения для людей (Douglas C. Beshore et al., ACS Med. Chem. Lett, 2018;7:652-656). В заявках на патенты PCT WO2018042362, WO2015110370, WO2011084368, WO2011159554 и WO2011149801 раскрыты соединения M1 PAM со специфической направленностью на лечение AD. Заявка на патент PCT WO2018194181 и публикация (John B. Furness et al., Neurogastroenterology & Motility. 2019;00:e13692) опубликованы со специфической направленностью на лечение нарушений желудочно-кишечного тракта. Хотя к настоя-

шему времени в литературе раскрыты несколько M1 PAMs, на рынок не выпущено лекарственное средство, действующее, как M1 PAM. Поэтому сохраняется необходимость в разработке новых и более эффективных M1 PAMs, которые модулируют мускариновые рецепторы M1, для лечения опосредуемых M1 заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта и другие, описанные в настоящем изобретении.

Сущность изобретения

Первым объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I)



в которой:

R¹ выбран из 2-гидроксиэтила, 1-гидроксиметилпропила, 1-гидроксиметил-2-метилпропила, 2-гидрокси-2-метилпропила, цикlopентила, циклогексила, 2-гидроксициклогексила, 1-гидроксициклогексилметила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидрофурана-2-илметила, тетрагидрофуран-3-илметила, тетрагидропиран-4-ила, 3-гидрокситетрагидропиран-4-ила, 4-гидрокситетрагидропиран-4-илметила или 2-гидроксифенила;

A¹ означает CH₂;

P означает CH;

Q означает CH;

W означает CH;

Y означает CH;

Z означает CH;

R² означает водород;

A² выбран из водорода, галогена, 4-фторфенила, 2-метоксифенила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 2-фторпиридин-4-илметила и пиридинила; где пиридинил необязательно замещен галогеном, циано, метилом, карбамоилом, метокси или гидроксидом;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

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

Еще одним объектом настоящего изобретения является комбинация, содержащая соединение формулы (I) и ингибиторы ацетилхолинэстеразы для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, нарушение сна или нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, нарушение сна или нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, нарушение сна и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Краткое описание чертежа

На фиг. 1 представлено влияние совместного лечения соединением примера 4 с донепезилом на улучшение познавательной способности с использованием модели задачи распознавания объекта.

Подробное описание изобретения

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

Термин "-(C₁₋₄)-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий разветвленной или линейной цепью алифатический углеводород, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Примеры (C₁₋₄)-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно, если (C₁₋₄)-алкилом является метил, этил или изопропил.

Термин "-(C₁₋₆)-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий разветвленной или линейной цепью алифатический углеводород, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Примеры (C₁₋₆)-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно, если (C₁₋₆)-алкилом является метил, этил или изопропил.

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

Термин "галоген(C₁₋₄)-алкил" при использовании в настоящем изобретении означает (C₁₋₄)-алкил, определенный выше, где один или большее количество водородов одного или разных атомов углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры галоген(C₁₋₄)-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 "-(C₅₋₇)-циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенное моноциклическое углеводородное кольцо, содержащее от 5 до 7 атомов углерода. Примеры (C₅₋₇)-циклоалкильной группы включают цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

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

Термин "-(C₅₋₇)-гетероциклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает насыщенные углеводородные кольца, содержащие 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из следующих: кислород, азот и сера. Примеры (C₅₋₇)-гетероциклоалкильной группы включают тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, пиперидин, азепан, морфолин, тиоморфолин, тетрагидрофуран, пирролидин или тетрагидротиофен.

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, триазинил, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиазолил, тиазолил, тиенил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензимидазолил, бензопиазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксаазепинил, бензооксаазинонил, бензоксаазазолонил, бензоксазолил, имидазопиридинил, тиенолопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиазолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиазинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиазолотриазинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил и их N-оксиды.

Выражение "терапевтически эффективное количество" определяется, 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 "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 отдельных стереоизомеров, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров. Все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" при использовании в настоящем изобретении означает соли активного соединения, т.е. соединения формулы (I), и их получают по реакции с 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 в основном влияют на обучение, память, восприятие и решение задачи, и включают амнезию, слабоумие, и бред. Нарушения познавательной способности могут быть обусловлены заболеванием, нарушением, недомоганием или токсичностью. Предпочтительным нарушением познавательной способности является слабоумие. Примеры слабоумия включают, но не ограничиваются только 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, персистирующее слабоумие, вызванное употреблением психоактивных веществ, слабоумие при болезни Пика, слабоумие при шизофрении и слабоумие при соматических заболеваниях.

Термин "нарушение моторики желудочно-кишечного тракта" при использовании в настоящем изобретении означает группу нарушений, которые влияют на желудочно-кишечный тракт, включая ахалазию, не связанные с ахалазией нарушения моторики пищевода, диспепсию, гастропарез, хроническую

псевдонепроходимость кишечника, синдром раздраженной толстой кишки и хроническую констипацию.

Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное. Предпочтительно термин "пациент" означает млекопитающее. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, гладкая шпорцевая лягушка, полосатые перцины, морские свинки и люди. Более предпочтительно, если пациентом является человек.

Варианты осуществления.

В объем настоящего изобретения входят все соединения, описываемые соединением формулы (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 которой: R^1 выбран из 2-гидроксиэтила, 1-гидроксиметилпропила, 1-гидроксиметил-2-метилпропила, 2-гидрокси-2-метилпропила, циклопентила, циклогексила, 2-гидроксициклогексила, 1-гидроксициклогексилметила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидрофурана-2-илметила, тетрагидрофуран-3-илметила, тетрагидропиран-4-ила, 3-гидрокситетрагидропиран-4-ила, 4-гидрокситетрагидропиран-4-илметила или 2-гидроксибензил; A^1 означает CH_2 ; R означает CH; Q означает CH; W означает CH; Y означает CH; Z означает CH; R^2 означает водород; A^2 выбран из водорода, галогена, 4-фторфенила, 2-метоксифенила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 2-фторпиридин-4-илметила и пиридинила; где пиридинил необязательно замещен галогеном, циано, метилом, карбамоилом, метокси или гидрокси; или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

- N-[1-гидроксициклогексилметил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-бензилпирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил)]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклогексил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклопентил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклогексил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклопентил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидроксиэтил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидроксифенил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметилпропил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметил-2-метилпропил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-2-илметил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(4-фторфенил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксициклогексилметил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метоксифенил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[тетрагидрофуран-3-илметил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[1-гидроксиметилпропил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[1-гидроксиметил-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-цианопиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метилпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-карбамоилпиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(3-фторпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-метилпиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-гидроксипиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-фторпиридин-4-илметил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

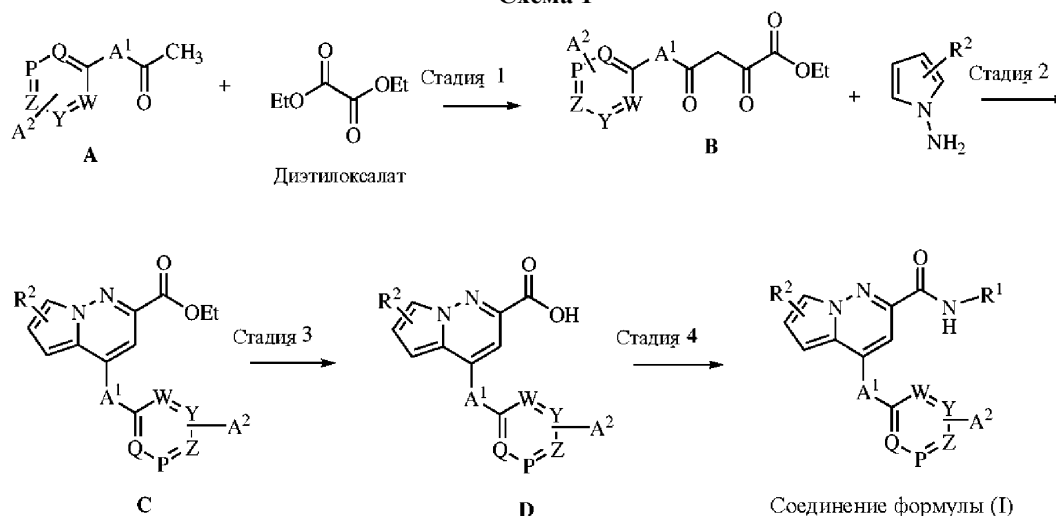
или его фармацевтически приемлемая соль.

Экспериментальные методики.

На схеме 1 представлены методики получения соединения формулы (I), в которой:

X, R¹, R², A¹, A², P, Q, Y, W и Z являются такими, как определено выше.

Схема 1



Стадия 1: Получение соединения формулы В.

Соединение формулы А вводят в реакцию с диэтилоксалатом с использованием трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия или карбоната цезия в качестве основания в толуоле при температуре от 0°C до комнатной температуры (RT) в течение от 10 до 16 ч и получают соединение формулы В.

Стадия 2: Получение соединения формулы С.

Соединение формулы В, полученное на стадии 1, вводят в реакцию с замещенным 1-аминопирролом в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота или серная кислота, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: метанол, этанол, изопропанол, THF или этиленгликоль, при температуре в диапазоне от 0 до 25°C в течение от 1 до 5 ч и получают соединение формулы С.

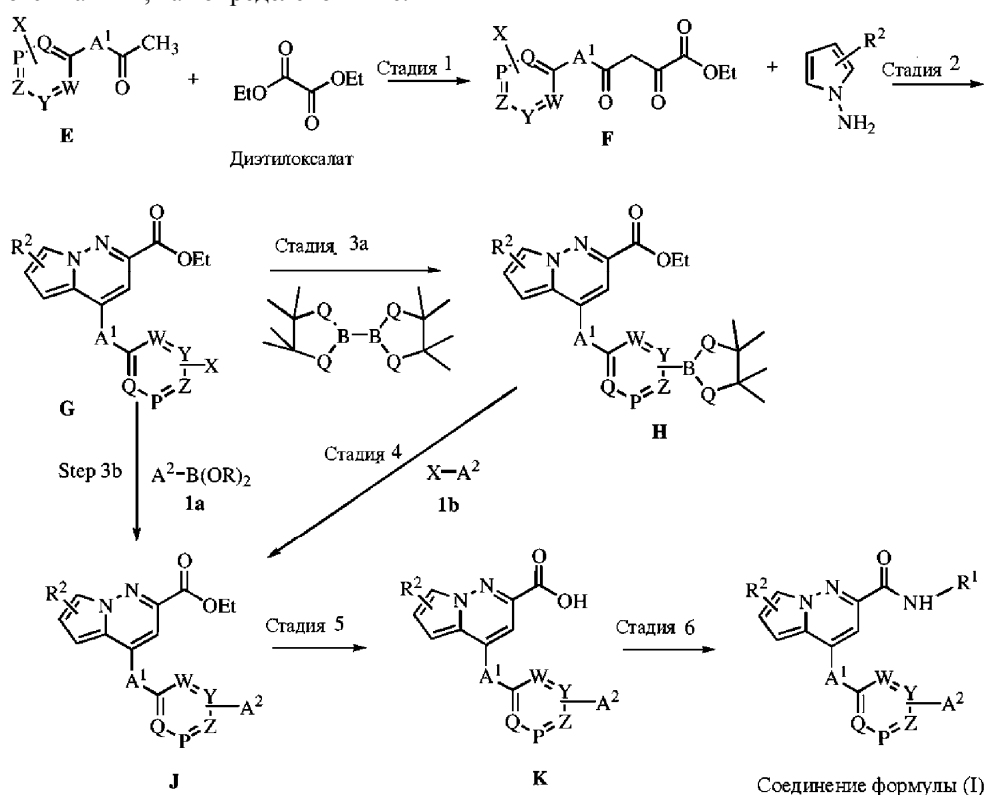
Стадия 3: Получение соединения формулы D.

Соединение формулы С, полученное на стадии 2, гидролизуют с использованием основания, выбранного из группы, состоящей из следующих: гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: H₂O, THF, этанол или метанол, при температуре в диапазоне от 50 до 100°C в течение от 2 до 4 ч и получают соединение формулы D.

Стадия 4: Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы D, полученное на стадии 3, вводят в реакцию сочетания с амином R¹-NH₂ в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC и основания, такого как триэтиламин, DIPEA или DABCO, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: DMF, THF, дихлорметан или 1,4-диоксан, при КТ в течение от 6 до 16 ч и получают соединение формулы (I).

Схема 2: Альтернативный путь получения соединения формулы (I); где: X, R¹, R², A¹, A², P, Q, Y, W и Z являются такими, как определено выше.



Стадия 1: Получение соединения формулы F.

Соединение формулы E вводят в реакцию с диэтилоксалатом с использованием трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид калия или карбоната цезия в качестве основания в толуоле при температуре от 0°C до комнатной температуры (RT) в течение от 10 до 16 ч и получают соединение формулы F.

Стадия 2: Получение соединения формулы G.

Соединение формулы F, полученное на стадии 1, вводят в реакцию с замещенным 1-аминопирролом в присутствии кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота или серная кислота, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: метанол, этанол, изопропанол, THF или этиленгликоль, при температуре в диапазоне от 0 до 25°C в течение от 1 до 5 ч и получают соединение формулы G.

Стадия 3a: Получение соединения формулы H.

Соединение формулы G, полученное на стадии 2, вводят в реакцию с бис(пинаколято)дибором в присутствии ацетата калия, бис(три-трет-бутилфосфин)палладия в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: толуол, 1,4-диоксан, DMF или ацетонитрил, при кипячении с обратным холодильником в течение от 2 до 12 ч и получают соединение формулы H.

Стадия 3b: Получение соединения формулы J.

Соединение формулы G, полученное на стадии 2 вводят в реакцию с арил/гетероарилборонатом или арил/гетероарилбороновой кислотой формулы 1a и комплексом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

палладий(II)дихлорида с дихлорметаном в присутствии ацетата калия в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: толуол или 1,4-диоксан, при температуре в диапазоне от 90 до 110°C в течение от 7 до 9 ч и получают соединение формулы J.

Стадия 4: Альтернативный путь получения соединения формулы J.

Соединение формулы H, полученное на стадии 3a, вводят в реакцию с соединением A²-X формулы 1b (в которой X означает Br, Cl) в присутствии основания, такого как карбонат цезия, карбонат калия, или карбонат натрия; и комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном состава 1:1 в смеси растворителей, выбранных из группы, состоящей из следующих: THF, 1,4-диоксан, толуол и вода, при температуре в диапазоне от 100 до 120°C в течение от 1 до 2 ч и получают соединение формулы J.

Стадия 5: Получение соединения формулы K.

Соединение формулы J, полученное на стадии 3b или стадии 4, гидролизуют с использованием основания, выбранного из группы, состоящей из следующих: гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид калия, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: H₂O, THF, этанол или метанол, при температуре в диапазоне от 50 до 100°C в течение от 2 до 4 ч и получают соединение формулы K.

Стадия 6: Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы K, полученное на стадии 5, вводят в реакцию сочетания с амином R¹-NH₂ в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC и основания, такого как триэтиламин, DIPEA или DABCO, в растворителе, выбранном из группы, состоящей из следующих: DMF, THF, дихлорметан или 1,4-диоксан, при КТ в течение от 6 до 16 ч и получают соединение формулы (I) (в которой A¹ означает CH₂).

Получение соединения формулы (I) (в которой A¹ означает CHF или CF₂).

Соединение формулы (I) (в которой A¹ означает CH₂) вводят в реакцию с бромлирующим реагентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), в присутствии радикального инициатора, такого как азобисизобутиронитрил (AIBN), с последующим гидролизом в водной среде и получают промежуточное производное биарилметанол/биарилкетон. Промежуточное соединение, содержащее гидроксигруппу/оксогруппу, вводят в реакцию с фторирующим реагентом, выбранным из группы, состоящей из следующих: комплекс HF-амин, такой как HF-пиридин, DAST или триэтиламинтригидрофторид, и активирующим реагентом, таким как 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид, в присутствии триэтиламинтригидрофторида и получают соединение формулы (I) (в которой A¹ означает CHF или CF₂).

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 должны быть очевидны специалистам в данной области техники. Соли образуют с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная и фосфорная кислота, или органическими кислотами, такими как, щавелевая, янтарная, малеиновая, уксусная, фумаровая, лимонная, яблочная, винная, бензойная, п-толуолсульфоновая, бензолсульфоновая, метансульфоновая или нафталинсульфоновая кислота.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I).

Сtereoизомеры соединений формулы (I) можно получить одним или большим количеством обычных путей, представленных ниже:

- a. Один или большее количество реагентов можно использовать в их оптически активной форме.
- b. При восстановлении можно использовать оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, иридий и т.п. Хиральными лигандами предпочтительно могут быть хиральные фосфины.
- c. Смесь стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, таким как образование диастереоизомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами или хиральными аминокислотами, или хиральными аминокислотами. Полученную смесь диастереоизомеров затем можно разделить по методикам, таким как фракционная кристаллизация, хроматография и т.п., после чего провести дополнительную стадию выделения оптически активного продукта из разделенного материала/соли.
- d. Смесь стереоизомеров можно разделить по обычным методикам, таким как микробиологическое разделение, разделение диастереоизомерных солей, 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, такие 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 соединение формулы (I) представляет собой позитивный аллостерический модулятор мускаринового рецептора M1.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или нарушения, выбранного из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, шизофрения, нарушение сна или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушений, выбранных из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, шизофрения, нарушение сна или нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Еще одним объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний или нарушения, выбранных из группы, состоящей из следующих: 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, таких как ингибиторы ацетилхолинэстеразы.

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, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил.

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 следует приготовить 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 инертных наполнителей. Фармацевтически приемлемые инертные наполнители представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, агенты, придающие скользкость, полимеры, агенты для нанесения покрытия, растворители, сорастворители, консерванты, смачивающие агенты, загущающие агенты, противовспенивающие агенты, подсластители, придающие вкус агенты, антиоксиданты, окрашивающие вещества, солюбилизаторы, пластификатор, диспергирующие агенты и т.п.

В еще одном объекте активные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в форме пилюли, таблетки, таблетки с покрытием, капсулы, порошка, гранулы, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полужидких веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и т.п. такие фармацевтические композиции и методики их получения хорошо известны в данной области техники.

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, или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активных соединений или их фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может находиться в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 500 мг или от примерно 5 мг до примерно 400 мг или от примерно 5 мг до примерно 250 мг или от примерно 7 мг до примерно 150 мг или в любом диапазоне, находящемся в более широком диапазоне от 1 мг до 500 мг.

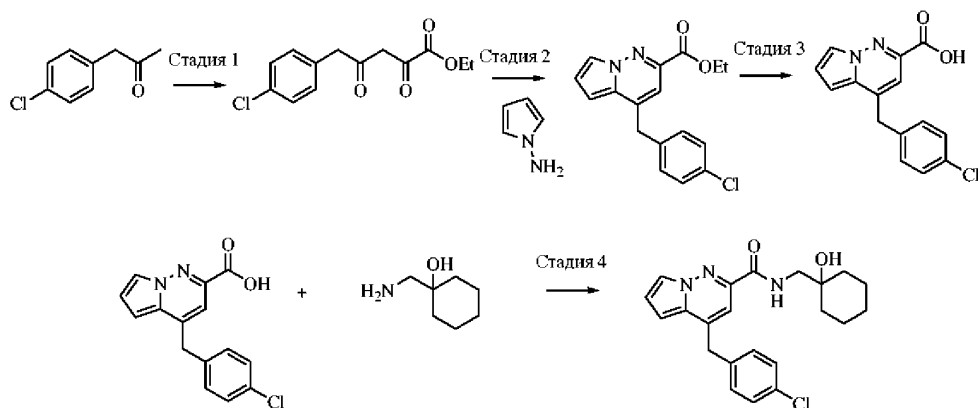
Доза активных соединений может меняться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса тела пациента, характер и тяжесть подвергающегося лечению заболевания и других таких факторов. Поэтому любое указание на фармакологически эффективное количество соединений общей формулы (I), его стереоизомеров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

В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры:

AMP	Аденозинмонофосфат
AUC	Площадь под кривой
CBr ₄	Тетрабромид углерода
CCl ₄	Тетрахлорид углерода
C _{max}	Максимальная концентрация
CDCl ₃	Дейтерированный хлороформ
DAST	Диэтиламинотрифторид серы
DABCO	1,4-Диазабисцикло[2.2.2]октан
DCM	Дихлорметан
DCC	N, N'-Дициклогексилкарбодиимид
DEA	Диэтиламин
DIPEA	N, N-Диизопропилэтиламин
DME	Диметоксизтан
DMF	N, N-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EC ₅₀	Половинная маскимальная эффективная концентрация
EDC	Этилендихлорид
HATU	2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионийгексафторфосфат
HCl	Хлористоводородная кислота
H ₂ O	Вода
ч	час(ы)
IPA	Изопропиловый спирт
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
LC-MS/MS	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия
MeOH	Метанол
MeOD	Дейтерированный метанол
NaBH ₄	Борогидрид натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
PBr ₃	Трибромид фосфора
PCl ₃	Трихлорид фосфора
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
PPh ₃	Трифенилфосфин
RT	Комнатная температура (от 25 до 30°C)
ROA	Путь введения
S.E.M.	Стандартная погрешность среднего значения
SOBr ₂	Тионилбромид
SOCl ₂	Тионилхлорид
T	Температура
THF	Тетрагидрофуран
T _{1/2}	Период полувыведения

Пример
карбоксамида.

1: N-[1-гидроксициклогексилметил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-



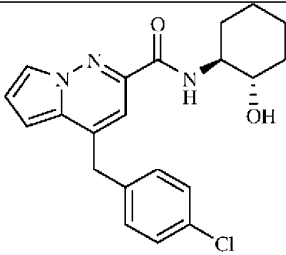
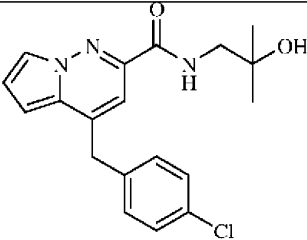
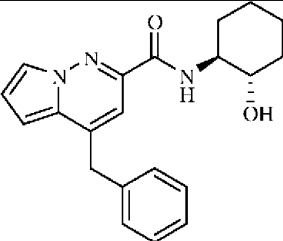
Стадия 1: При перемешивании к дисперсии трет-бутоксид калия (4,31 г, 38,48 ммоль) в сухом толуоле (60,0 мл), охлажденной до 0°C, в течение 15 мин добавляли смесь 1-(4-хлорфенил)-2-пропанона (5,0 г, 29,6 ммоль) и диэтилоксалата (4,82 мл, 35,52 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 2 ч температуру реакционной смеси повышали до RT и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали до температуры бани со льдом и реакцию останавливали путем добавления водного раствора уксусной кислоты до установления pH реакционной смеси равного 2,5. Реакционную массу разбавляли с помощью EtOAc и эти два слоя разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали продукт стадии 1, этил-5-(4-хлорфенил)-2,4-диоксопентаноат (7,6 г) с 96% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1:1 Смесь keto-енольных форм δ 14,22 (bs, 0,5H), 7,38-7,25(m, 2H), 7,20-7,10 (d, 2H), 6,34 (s, 0,5H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,67 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,42-1,32 (m, 3H); масса (m/z); 269,1 271,2 (M+H)⁺.

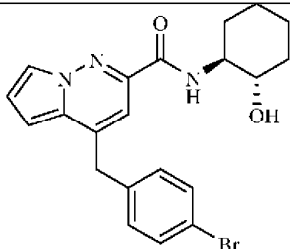
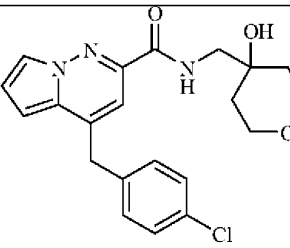
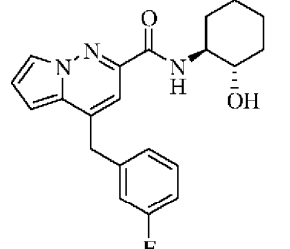
Стадия 2: К раствору этил-5-(4-хлорфенил)-2,4-диоксопентаноата (3,8 г, 14,17 ммоль), полученного на стадии 1, в этаноле, охлажденному до 0°C, добавляли 1-аминопиррол (1,22 г, 14,87 ммоль), затем 6 н. HCl (5,76 мл). Реакционную массу выдерживали при этой температуре в течение еще 1 ч, затем разбавляли водой и DCM. Эти два слоя разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенную массу, которую очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали этил-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (2,5 г) с 56% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,9 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,96 (dd, J= 4,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,50 (q, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,46 (t, 3H); масса (m/z); 315,1, 317 (M+H)⁺.

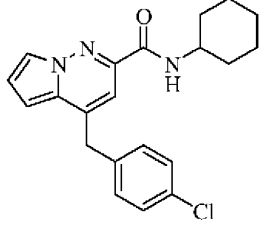
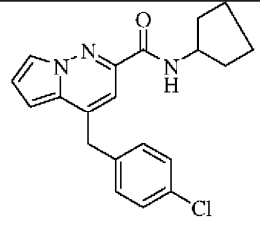
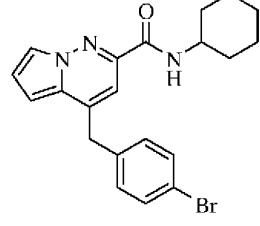
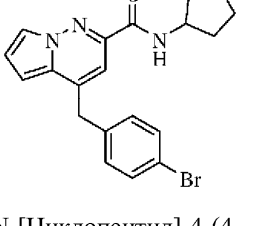
Стадия 3: При перемешивании к раствору этил-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата, полученного на стадии 2 (2,5 г, 7,94 ммоль), в 1:1 смеси этанола и воды (32,0 мл) добавляли гидроксид натрия (0,63 г, 15,88 ммоль). Температуру реакционной массы постепенно повышали и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную массу охлаждали до RT, разбавляли водой (20,0 мл) и экстрагировали эфиром для удаления неких примесей. Полученный таким образом водный слой охлаждали до температуры бани со льдом и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5. Водный слой экстрагировали хлороформом, который сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоновую кислоту (1,35 г) с 59% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,65 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H); масса (m/z); 287,1, 289,2 (M+H)⁺.

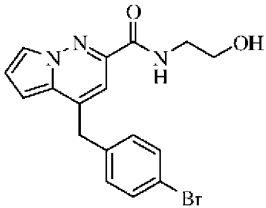
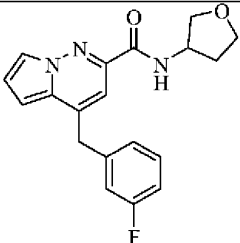
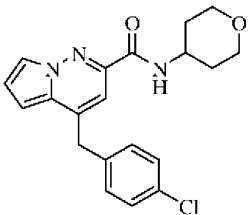
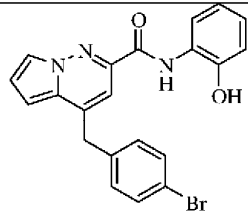
Стадия 4: К раствору 4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1,7 мл) при 0-5°C в атмосфере N₂ добавляли TBTU (61,0 мг, 0,19 ммоль) затем добавляли 1-аминометилциклогексанол (25 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,35 ммоль) и реакционную массу перемешивали в течение 4 ч. К полученной реакционной смеси добавляли воду со льдом (5,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение, которое очищали с помощью флэш-хроматографии, и получали искомое соединение, N-[1-(4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксимид) (26,0 мг) с 38% выходом, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (dd, J= 4 Hz, 2,8 Hz 1H), 6,54 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,5 (d, 2H), 2,05 (bs, 1H), 1,65-1,45 (m, 10H); масса (m/z); 398,2, 400,2 (M+H)⁺.

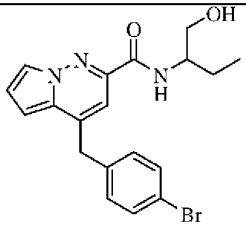
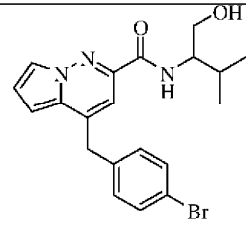
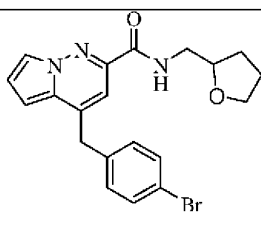
Примеры 2: Соединения примера 2 - примера 18 получали по экспериментальным методикам, описанным в примере 1, с небольшими не критическими изменениями.

Пример №	Структура и название IUPAC	Данные исследования
Пример 2	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,26-7,16 (m, 5H), 6,94 (t, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 6,54 (d, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,04 (bs, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,8-1,7 (m, 1H), 1,57-1,31 (m, 4H); масса (m/z); 384, 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример3	 N-[2-Гидрокси-2-метилпропил]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,84 (bs, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (dd, $J=4,0\text{Hz}$, 2,8 Hz, 1H), 6,57 (d, $J=4,4\text{Hz}$, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,51 (d, 2H), 2,17 (bs, 1H), 1,32 (s, 6H); масса (m/z); 358,2, 359,9($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример4	 N-[(1S,2S)-2-Бензил]-4-(2-гидроксициклогексил)-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (s, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,29-7,24 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (dd, $J=4\text{Hz}$, 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,9-3,75 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,1 (bs, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,42-1,33 (m, 4H); масса (m/z); 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

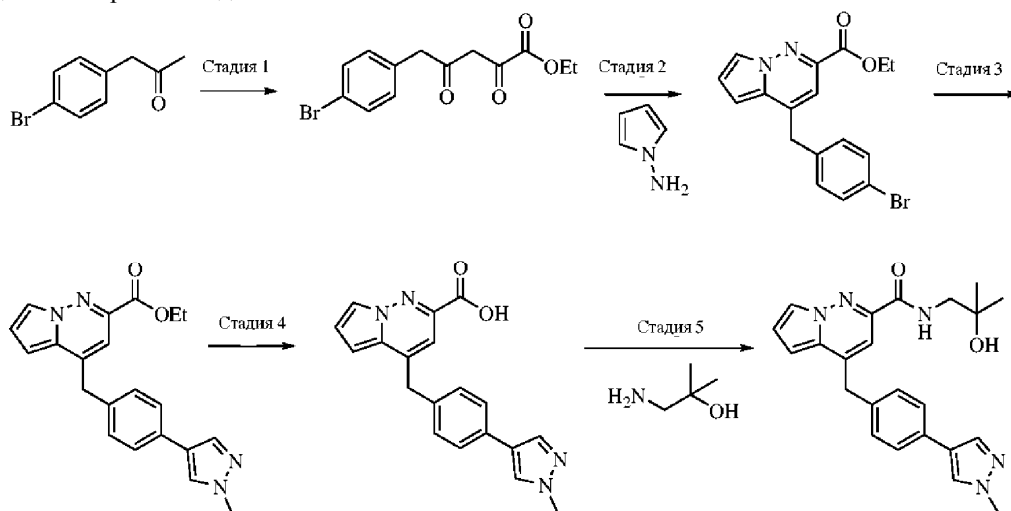
	Гидроксициклогексил]-4-бензилпирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	
Пример5	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,94 (dd, J=4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,54 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,05 (bs, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,1-1,77 (m, 2H), 1,42-1,30 (m, 4H); масса (m/z); 428, 430 (M+H) ⁺ .
Пример6	 N-[(4-Гидроситетрагидропиран-4-илметил)]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,85 (s, 1H), 7,75 (bs, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,4 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 4,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J=4 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,8-3,77 (m, 4H), 3,54 (d, 2H), 2,69 (bs, 1H), 1,74-1,7 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H); масса (m/z); 398,1 (M-H) ⁺ .
Пример 7	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,45 (bs, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,96-6,91 (m, 3H), 6,56 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,85-3,8 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,07 (bs, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,8-1,77 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H); масса (m/z); 368,2 (M+H) ⁺ .

Пример8	 N-[Циклогексил]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,28 (bs, 1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,92 (dd, J= 4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,95-3,93 (m, 1H), 2,03-2,0 (m, 2H), 1,8-1,76 (m, 2H), 1,46-1,31 (m, 6H); масса (m/z); 368,2, 370,1 (M+H) ⁺ .
Пример9	 N-[Циклопентил]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,37 (bs, 1H), 7,27 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,2 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (dd, J= 4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,4 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H); масса (m/z); 354,2, 356,1 (M+H) ⁺ .
Пример10	 N-[Циклогексил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,32 (bs, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (dd, J= 4,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J=4 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,0-3,9 (m, 1H), 2,03-2,0 (m, 2H), 1,8-1,75 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 6H); масса (m/z); 412,1, 414,1 (M+H) ⁺ .
Пример11	 N-[Циклопентил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (bs, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (dd, J= 3,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J=4 Hz, 1H), 4,4-4,35 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H); масса (m/z); 398, 400 (M+H) ⁺ .

Пример12	 N-[2-гидроксиэтил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,81 (bs, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 6,94 (dd, $J=4$ Hz, 3,2 Hz 1H), 6,55 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,34 (bs, 1H); масса (m/z); 374, 376 (M+H) ⁺ .
Пример13	 N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-(3-фторбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,6 (bs, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (d, $J=7,6$ Hz 1H), 6,96-6,92 (m, 3H), 6,56 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,71-4,7 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,89-3,8 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 1H); масса (m/z); 340 (M+H) ⁺ .
Пример14	 N-[Тетрагидропиран-4-ил]-4-(4-хлорбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,28 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,94 (dd, $J=2,8$, 4,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, $J=1,2$, 4,4 Hz, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,58 (dt, $J=1,6$, 11,6 Hz, 2H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H). 370,2, 372,2 (M+H) ⁺ .
Пример15	 N-[2-гидроксифенил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,5 (bs, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J=3,6$ Hz, 2H), 7,17 (d, 3H), 7,08 (d, $J=8$ Hz 1H), 7,02-7,0 (m, 1H), 6,96 (t, $J=8$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,61 (s, 2H); масса (m/z); 422, 424 (M+H) ⁺ .

Пример16	 N-[1-Гидроксиметилпропил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,55 (bs, 1H), 7,53 (d, J=7,2 Hz, 2H), 7,15 (m, 3H), 6,94 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,84-3,8 (m, 1H), 3,74-3,7 (m, 1H), 2,36 (bs, 1H), 1,78-1,64 (m, 2H), 1,04 (t, 3H); масса (m/z); 402, 404 (M+H) ⁺ .
Пример17	 N-[1-Гидроксиметил-2-метилпропил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,94 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 2,34 (t, J=5,2 Hz, 1H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,2 Hz, 6H). Масса (m/z); 416,1, 418,1(M+H) ⁺ .
Пример18	 N-[Тетрагидрофуран-2-илметил]-4-(4-бромбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (bs, 2H), 7,42 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,15 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,92 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,08-2,0 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H). Масса (m/z); 414,2, 416,0 (M+H) ⁺ .

Пример 19: N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид.



Стадия 1: При перемешивании к дисперсии трет-бутоксид калия (6,84 г, 61,01 ммоль) в сухом толуоле (93,0 мл), охлажденной до 0°C, в течение 15 мин добавляли смесь 1-(4-бромфенил)-2-пропанола (10,0 г, 46,93 ммоль) и диэтилоксалата (7,64 мл, 56,31 ммоль) в толуоле (93,0 мл). После перемешивания

реакционной смеси при 0°C в течение 2 ч температуру реакционной смеси повышали до RT и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали до температуры бани со льдом и добавляли раствор уксусной кислоты (5,63 мл) и воды (46,9 мл) до установления pH реакционной смеси равного 5. Реакционную массу разбавляли с помощью EtOAc и эти два слоя разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, и получали продукт стадии 1, этил-5-(4-бромфенил)-2,4-диоксопентаноат (13,0 г) с 89% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): ~1:1 смесь кето-енольных изомеров, δ 14,2 (bs, 0,5H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,34 (s, 0,5H), 4,36-4,30 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,39 (t, 3H); масса (m/z); 312,9, 314,9 (M+H)⁺.

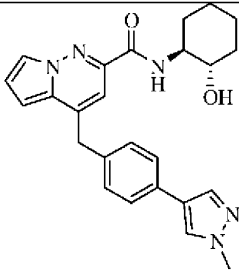
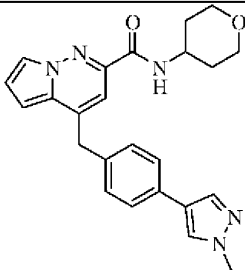
Стадия 2: К раствору этил-5-(4-бромфенил)-2,4-диоксопентаноата (3,8 г, 14,17 ммоль), полученного на стадии 1, в этаноле, охлажденному до 0°C, добавляли 1-аминопиррол (1,22 г, 14,87 ммоль), затем 6 н. HCl (5,76 мл). Реакционную массу выдерживали при этой температуре в течение еще 1 ч, затем разбавляли водой и DCM. Эти два слоя разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенную массу, которую очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали этил-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат (2,5 г) с 56% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 4,2 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,56 (t, 1H), 4,51 (q, 2H), 4,11 (s, 2H), 1,45 (t, 3H); масса (m/z); 359, 361 (M+H)⁺.

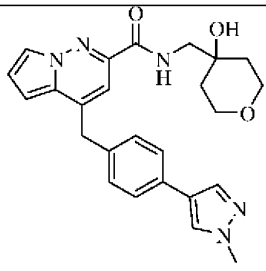
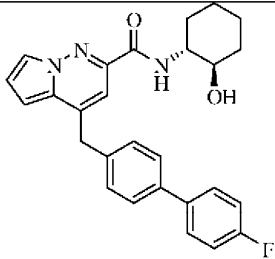
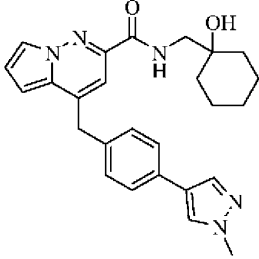
Стадия 3: При перемешивании к раствору этил-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата, полученного на стадии 2 (1,28 г, 3,57 ммоль), в смеси 1,4-диоксана (35,7 мл) и воды (7,1 мл) добавляли ацетат калия (0,88 г, 8,92 ммоль), N-метилпиразолбороновую кислоту (0,58 г, 4,64 ммоль). Реакционную массу дегазировали в течение 15 мин. Добавляли бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II) (Pd(amphos)₂Cl₂) (0,25 г, 0,36 ммоль) и герметизированную пробирку плотно закрывали винтовой крышкой. Содержимое нагревали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную массу охлаждали до RT, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, затем рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали неочищенную массу, которую очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, что давало искомое соединение, (этил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилат) (0,91 г) с 71% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 2,8, 4,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,48 (q, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,43 (t, J = 6,8 Hz, 3H); масса (m/z); 361,0 (M+H)⁺.

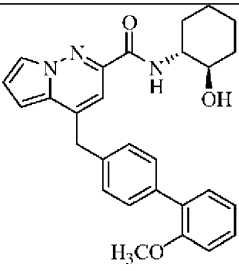
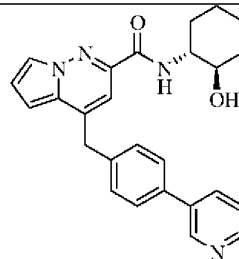
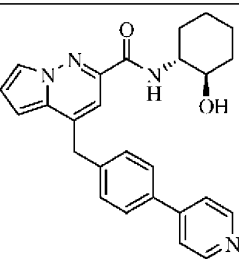
Стадия 4: При перемешивании к раствору этил-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксилата, полученного на стадии 3 (0,9 г, 2,52 ммоль), в этаноле (5,0 мл), при r.t. добавляли гидроксид натрия (0,2 г, 5,1 ммоль), растворенный в воде (10,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при r.t. в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали эфиром для удаления неких примесей. Полученный таким образом водный слой охлаждали до температуры бани со льдом и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5. Водный слой экстрагировали хлороформом, который сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоновую кислоту (0,63 г) с 75% выходом. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 2,8, 4,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,95 (s, 3H); масса (m/z); 333,2 (M+H)⁺.

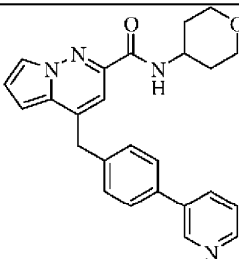
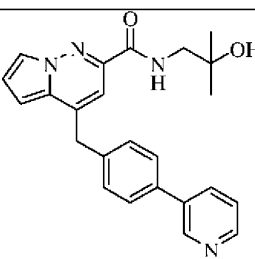
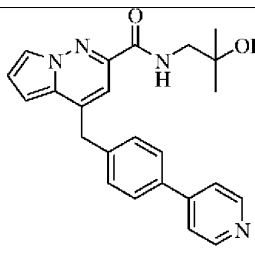
Стадия 5: К раствору 4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,6 ммоль) в DCM (10,0 мл) при температуре от 0 до 5°C в атмосфере N₂ последовательно добавляли DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль), TBUTU (212,0 мг, 0,662 ммоль) и 1-амино-2-метил-2-пропанол (54,0 мг, 0,6 ммоль). Реакционную массу постепенно нагревали до КТ и перемешивали в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли воду со льдом (5,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×2). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение, которое очищали с помощью флэш-хроматографии, и получали искомое соединение, N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид (153,0 мг) с 63% выходом, ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,6 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,48 (d, 2H), 2,2 (bs, 1H), 1,3 (s, 6H); масса (m/z); 404,2 (M+H)⁺.

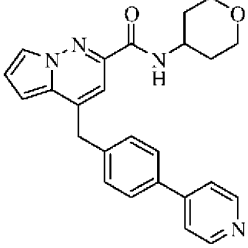
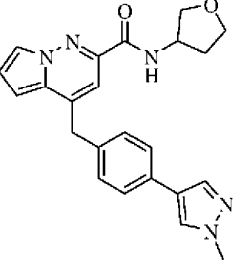
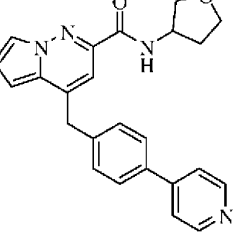
Примеры 20-38: Соединения примера 20 - примера 38 получали по экспериментальным методикам, описанным в примере 19, с небольшими некритическими изменениями.

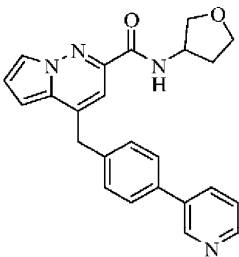
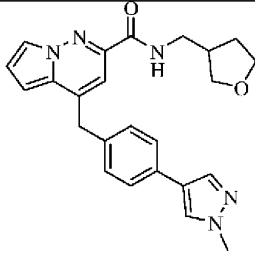
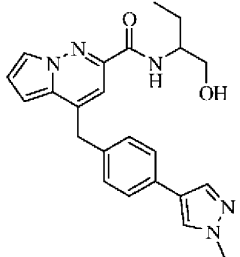
Пример №	Структура и название IUPAC	Данные исследования
Пример20	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (bs, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,28-7,24 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,94 (t, $J=4$ Hz, 1H), 6,6 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,75 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,11 (bs, 1H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 430,3 (M+H) $^+$.
Пример21	 N-[Тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,36 (bs, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (dd, $J=4,4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,6 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,18-4,17 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,03-4,0 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,7-1,6 (m, 2H); масса (m/z); 416 (M+H) $^+$.

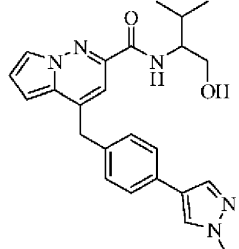
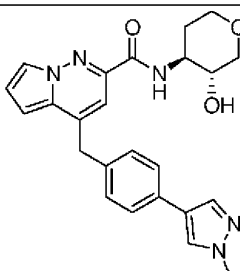
Пример22	 N-[4- Гидрокситетрагидропиран-4- илметил]4-[4-(1-метил-1H- пиразол-4-ил)-бензил]- пирроло[1,2-b]пиридазин-2- карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (bs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (dd, J= 4,4 Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 4 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,8-3,77 (m, 4H), 3,53 (d, 2H), 2,75 (bs, 1H), 1,77-1,7 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H); масса (m/z); 446,3(M+H) ⁺ .
Пример23	 N-[(1S,2S)-2- Гидроксициклогексил]4-[4-(4- фторфенил)-бензил]- пирроло[1,2-b]пиридазин-2- карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,52-7,45 (m, 5H), 7,34 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,07(m, 2H), 6,95 (dd, J =4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J=4 Hz, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,08 (bs, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 4H); масса (m/z); 444 (M+H) ⁺ .
Пример24	 N-[1- Гидроксициклогексилметил]4- [4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)- бензил]-пирроло[1,2-	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,29 (s, 1H), 7,74 (bs, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 6,93 (dd, J= 4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 2,07 (bs, 1H), 1,58-1,52 (m, 10H); масса (m/z); 444,2 (M+H) ⁺ .

	b]пиридазин-2-карбоксамид	
Пример25	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]4-[4-(2-метоксифенил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,43 (bs, 1H), 7,31-7,24 (m, 5H), 7,02-6,94 (m, 3H), 6,65 (d, J= 4 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,9-3,8 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,09 (bs, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,75-1,8 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 456,1 (M+H) ⁺ .
Пример26	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]4-[4-(3-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,02 (s, 1H), 8,58 (d, J= 4,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39-7,33 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (dd, J= 4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 1H), 3,08 (bs, 1H), 2,1-2,08 (m, 2H), 1,8-1,77 (m, 2H), 1,42-1,38 (m, 4H); масса (m/z); 427,1 (M+H) ⁺ .
Пример27	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]4-[4-(4-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (dd, J= 2,6,4,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,85-3,8 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,05 (bs, 1H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,8-1,77 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 427 (M+H) ⁺ .

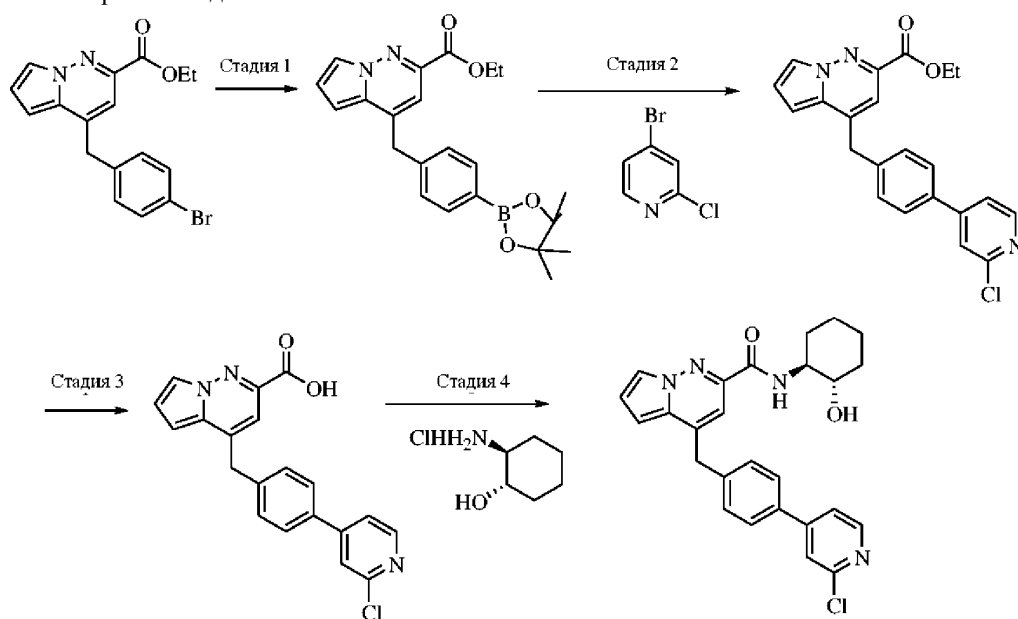
	карбоксамид	
Пример28	 N-[Тетрагидропиран-4-ил]4-[4-(3-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,4-7,33 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (dd, $J=4$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,7-1,63 (m, 2H); масса (m/z); 413,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример29	 N-[2-Гидрокси-2-метилпропил]4-[4-(3-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,82 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,85-7,83 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,2 (s, 1H), 6,96 (dd, $J=4$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,19 (bs, 1H), 1,3 (s, 6H); масса (m/z); 401,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
Пример30	 N-[2-Гидрокси-2-метилпропил]4-[4-(4-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (m, 2H), 7,84 (bs, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,96 (dd, $J=4$ Hz, 2,8 Hz, 1H), 6,62 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,49 (d, 2H), 2,2 (bs, 1H), 1,3 (s, 6H); масса (m/z); 401,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример31	 N-[Тетрагидропиран-4-ил]4-[4-(4-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,2 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 6,61 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,2-4,16 (m, 1H), 4,1-3,95 (m, 2H), 3,6-3,5 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,7-1,63 (m, 2H); масса (m/z); 413,1 (M+H) ⁺ .
Пример32	 N-[Тетрагидрофуран-3-ил]4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,4 (d, J=8 Hz, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,94 (t, J=3,2 Hz, 1H), 6,6 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 1,98-1,96 (m, 1H); масса (m/z); 402,1 (M+H) ⁺ .
Пример33	 N-[Тетрагидрофуран-3-ил]4-[4-(4-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,64 (d, J=3,2 Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=5,2 Hz, 2H), 7,4 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (t, J=4 Hz, 1H), 6,62 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,71-4,69 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,88-3,8 (m, 2H), 2,39-2,34 (m, 1H), 1,98-1,95 (m, 1H); масса (m/z); 399,2 (M+H) ⁺ .

Пример34	 N-[Тетрагидрофуран-3-ил]4-[4-(3-пиридил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J=4 Hz 1H), 7,85 (d, J=8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8 Hz, 2H), 7,34 (bs, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,96 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,71-4,7 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,88-3,8 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H); масса (m/z); 399,2 (M+H) ⁺ .
Пример35	 N-[Тетрагидрофуран-3-илметил]4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,80-7,70 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (d, J= 8,4 Hz 2H), 7,19 (s, 1H), 6,91 (t, J=3,2 Hz, 1H), 6,58 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 1H), 2,06-2,0 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 2H). Масса (m/z); 416,1 (M+H) ⁺ .
Пример36	 N-[1-Гидроксиметилпропил]4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-<i>b</i>]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,74 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,94 (dd, J=3,2, 4,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 2H), 1,02 (t, J=7,2 Hz, 3H); масса (m/z); 404,1 (M+H) ⁺ .

Пример37	 N-[1-Гидроксиметил-2-метилпропил]4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,94 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 2H), 2,36 (t, $J=5,2$ Hz, 1H), 2,10-2,0 (m, 1H), 1,05 (t, $J=7,2$ Hz, 6H); масса (m/z); 418,2(M+H) $^+$.
Пример38	 N-[3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил]4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,93 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,03-4,0 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,36 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 2,0-1,85 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H); масса (m/z); 432,3 (M+H) $^+$.

Пример 39: N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид



Стадия 1: При перемешивании к раствору продукта стадии 2 примера 19 добавляли этил-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксилат (2,0 г, 5,57 ммоль), бис(пинаколято)диборан (2,12 г, 8,35 ммоль) в присутствии толуола (110,0 мл) при КТ. Реакционную массу дегазировали в течение 5 мин и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,45 г, 0,55 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до 110°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до RT и фильтровали через не-

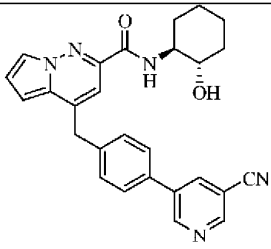
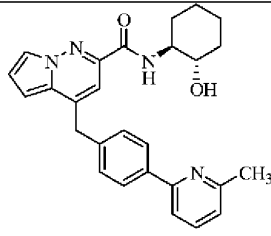
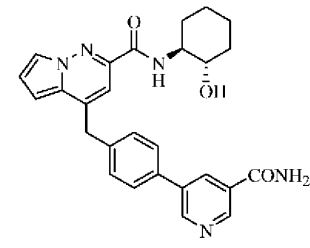
большой слой целита. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенную массу, которую очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали соединение стадии 1, этил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (1,29 г) с 57% выходом. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,94 (dd, $J=2,0, 4,0$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,50 (q, 2H), 4,17 (s, 2H), 1,43 (t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,33 (s, 12H); масса (m/z); 407,1 ($M+H$) $^+$.

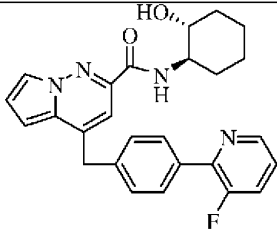
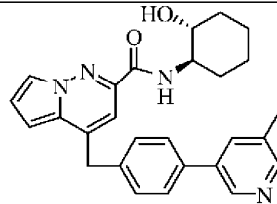
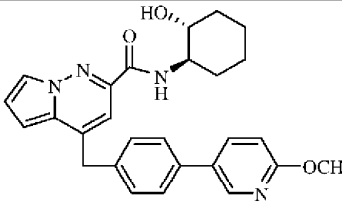
Стадия 2: При перемешивании к раствору продукта стадии 1, полученного выше, добавляли этил-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (150 мг, 0,37 ммоль) в 1,4-диоксане (3,7 мл), воду (0,8 мл), ацетат калия (91,0 мг, 0,92 ммоль) и 2-хлор-4-бромпиридин (85,0 мг, 0,44 ммоль). Реакционную массу дегазировали в течение 5 мин и добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30,0 мг, 0,04 ммоль). Температуру реакционной смеси повышали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до РТ и фильтровали через небольшой слой целита. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенную массу, которую очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и получали соединение стадии 2, этил-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилат (59,0 мг) с 41% выходом, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (dd, $J=1,8, 4,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,51 (q, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,43 (t, $J=7,2$ Hz, 3H); масса (m/z); 392,0 ($M+H$) $^+$.

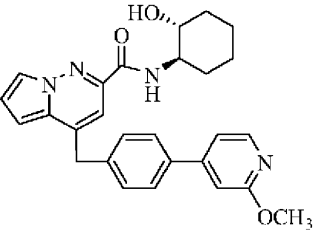
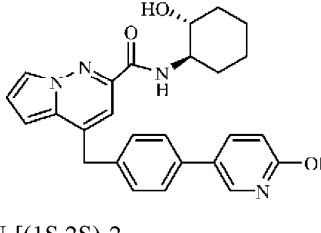
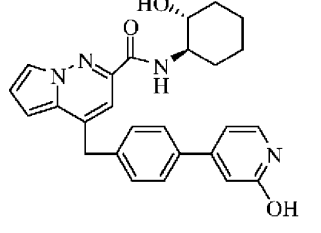
Стадия 3: При перемешивании к раствору этил-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксилата, полученного на стадии 2 (59 мг, 0,15 ммоль), в этаноле (2,0 мл) при КТ добавляли гидроксид натрия (12 мг, 0,3 ммоль), растворенный в воде (4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли водой (10,0 мл) и экстрагировали эфиром для удаления неких примесей. Полученный таким образом водный слой охлаждали до температуры бани со льдом и подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 5. Водный слой экстрагировали хлороформом, который сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель удаляли при пониженном давлении и получали 4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновую кислоту (0,041 г) с 75% выходом. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,04 (dd, $J=1,9, 3,9$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H); масса (m/z); 364,0 ($M+H$) $^+$.

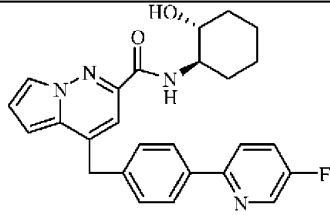
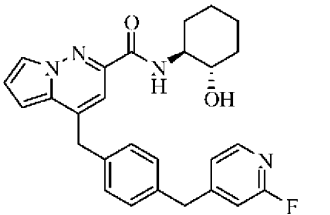
Стадия 4: К раствору 4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты (41,0 мг, 0,11 ммоль) в DCM (5,0 мл) при температуре от 0 до 5°C в атмосфере N_2 последовательно добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,23 ммоль), TBUTU (40,0 мг, 0,12 ммоль) и 1-амино-2-гидроксициклогексан (13,0 мг, 0,11 ммоль). Реакционную массу постепенно нагревали до r.t. и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию останавливали водой со льдом (5,0 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл $\times$ 2). Органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении и получали неочищенное соединение, которое очищали с помощью флэш-хроматографии, и получали искомое соединение, N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамид (29,0 мг) с 56% выходом, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,43 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,56 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,95 (dd, $J=1,9, 4,0$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,02 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,45-1,25 (m, 4H); масса (m/z); 461,1 ($M+H$) $^+$.

Примеры 40-50: Соединения примера 40 - примера 50 получали по экспериментальным методикам, описанным в примере 39, с небольшими некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название IUPAC	Данные исследования
Пример 40	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(5-цианопиридин-3-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,95 (t, J= 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J= 3,6 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 2,95 (bs, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,48-1,25 (m, 4H); масса (m/z); 452,2 (M+H) $^+$.
Пример 41	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метилпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,88-3,78 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,10 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,48-1,22 (m, 4H); масса (m/z); 441,1 (M+H) $^+$.
Пример 42	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(5-карбамоилпиридин-3-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,0 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,21 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,64-3,53 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,40-1,18 (m, 4H); масса (m/z); 470,2 (M+H) $^+$.

Пример 43	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(6-фторпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ8,50 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,40 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,93 (t, J=6,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J=4 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,11 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,78-1,77 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 4H); масса (m/z); 445,2(M+H) ⁺ .
Пример 44	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(5-метилпиридин-3-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ8,62 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,95 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,07 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,46-1,28 (m, 4H); масса (m/z); 441,0(M+H) ⁺ .
Пример 45	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-метоксипиридин-3-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ8,35 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,95 (t, J=3,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,06 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H); масса (m/z); 457,0(M+H) ⁺ .

Пример 46	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(3-метоксипиридин-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=6,8$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (t, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,49 (bs, 1H), 3,04 (bs, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 457,1(M+H)$^+$.
Пример 47	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-гидроксипиридин-3-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,35 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,95 (t, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,8 (bs, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,06 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,46-1,28 (m, 4H); масса (m/z); 443,1(M+H)$^+$.
Пример 48	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(3-гидроксипиридин-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-б]пиридазин-2-карбоксамид	^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (dd, $J=6,8$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,95 (t, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,61 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 5,71 (bs, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,49 (bs, 1H), 3,04 (bs, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 443,1(M+H)$^+$.

Пример 49	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-фторпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (dd, J=4,4,8,8 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,38 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (t, J=3,2 Hz, 1H), 6,59 (d, J=4,0 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,08 (d, J=3,6 Hz, 1H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,42-1,35 (m, 4H); масса (m/z); 445,2(M+H) ⁺ .
Пример 50	 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(2-фторпиридин-4-илметил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид	¹ H - NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 8,09 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J=5,2 Hz, 1H), 6,94 (t, J=3,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,88-3,77 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,04 (d, J=4,4 Hz, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,48-1,22 (m, 4H); масса (m/z); 459,1 (M+H) ⁺ .

Дополнительные примеры:

Соединения примера 51 - примера 71 получали по экспериментальным методикам, описанным выше, с небольшими не критическими изменениями.

51	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-цианобензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
52	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-карбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
53	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-метилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
54	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-этилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
55	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-циклопропилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
56	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-изопропилкарбамоилбензил)-

	пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
57	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-циклопропилметилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
58	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-изобутилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
59	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(3-метилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
60	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(3-изобутилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
61	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-изобутилкарбамоилбензил)-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
62	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-цианопиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
63	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-карбамоилпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
64	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-метилкарбамоилпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
65	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(2-циклопропилкарбамоилпиридин-5-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
66	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(5-циклопропилкарбамоилпиридин-2-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
67	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(3-циклопропилкарбамоилпиридин-4-ил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
68	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-метилкарбамоилфенил)-бензил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
69	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(4-метилкарбамоилфенил)-пиридин-3-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
70	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метилкарбамоилфенил)-пиридин-3-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид
71	N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-[2-(4-метилкарбамоилфенил)-пиридин-4-илметил]-пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид

Пример 72: Определение характеристик аллостерической активности EC_{50} для мускаринового рецептора M1.

Для анализа с применением клеток использовали стабильно экспрессирующую рекомбинантный мускариновый рецептор M1 человека линию клеток CHO и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ представляет собой не основанный на использовании радиоактивности подход для определения связывания соединения с GPCRs. В этом специфическом анализе определяется содержание внутриклеточного циклического AMP, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные накапливают репортерный ген люциферазы под контролем чувствительного элемента циклического AMP.

Указанные выше клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Hams F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). До прибавления соединений или стандартного агониста из клеток удаляли сыворотку в течение ночи. К клеткам добавляли исследуемые соединения в увеличивающихся концентрациях вместе с EC_{20} ацетилхолина среде OptiMEM. 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 люминометра. Строили зависимость интенсивности люминесценции от концентраций

соединения с использованием программного обеспечения Graphpad. Значения EC_{50} соединений определяли, как концентрацию, необходимую для стимулирования активности люциферазы, на 50% в присутствии EC_{20} ацетилхолина, и результаты приведены в табл. 1.

Таблица 1
Значения EC_{50} для исследуемых соединений

Пример №	EC_{50} (нМ)	Пример №	EC_{50} (нМ)
Пример 1	10000	Пример 25	10000
Пример 2	555	Пример 26	75
Пример 3	941	Пример 27	133
Пример 4	1847	Пример 28	586
Пример 5	344	Пример 29	1174
Пример 6	3991	Пример 30	405
Пример 7	847	Пример 31	1547
Пример 8	10000	Пример 32	2021
Пример 9	10000	Пример 33	2109
Пример 10	10000	Пример 34	2845
Пример 11	10000	Пример 35	343
Пример 12	1547	Пример 36	1152
Пример 13	10000	Пример 37	411
Пример 14	976	Пример 38	692
Пример 15	10000	Пример 39	224
Пример 16	1004	Пример 40	146
Пример 17	1902	Пример 41	41
Пример 18	181	Пример 42	36
Пример 19	336	Пример 43	701
Пример 20	80	Пример 44	96
Пример 21	182	Пример 45	108
Пример 22	1664	Пример 46	118
Пример 23	1016	Пример 49	149
Пример 24	531	Пример 50	518

Пример 73: Фармакокинетическое исследование для грызунов.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (260 ± 50 г). Животных держали по одному в полипропиленовых клетках. За два дня до исследования самцов крыс Wistar анестезировали изофлураном для хирургического помещения катетера в яремную вену. Крыс случайным образом разделяли на группы для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (1 мг/кг) введения ($n=3$ /группа) и они голодали в течение ночи до перорального введения (ПО). Однако крысы, предназначенные для внутривенного введения, неограниченно получали корм и воду.

В заранее заданный момент времени через яремную вену брали пробу крови и пополняли таким же количеством физиологического раствора. Собранную кровь переносили в меченую 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 анализа хранили в замороженном виде при -80°C . Концентрации исследуемых соединений количественно определяли в плазме с помощью аттестованной методики LC-MS/MS с использованием подходящей методики экстракции. Концентрации исследуемых соединений количественно определяли в плазме в диапазоне калибровки, составляющем примерно 1-1000 нг/мл. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и распределенных по партии образцов для контроля качества.

Фармакокинетические параметры $C_{\max}$, AUC_t , $T_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывали с помощью некомпартментальной модели с использованием стандартной некомпартментальной модели с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin 6.0.4 version.

Таблица 2
Фармакокинетический профиль исследуемых соединений

Пример №	РОА	$C_{\max}$ (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг. ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Клиренс (мл/мин/кг)	F (%)
Пример 4	перорально (через	113±11	259±22	2,5±0,5	-	13±1
	желудочный зонд)					
	внутривенно (болюс)	-	677±194	0,7±0,1	24±6	
Пример 14	перорально (через желудочный зонд)	68±22	532±102	7,9±1,3	-	31±6
	внутривенно (болюс)	-	569±74	5,7±0,7	27±1	
Пример 19	перорально (через желудочный зонд)	933±260	1940±520	1,0±0,1	-	66±18
	внутривенно (болюс)	-	983±91	0,5±0,0	17,0±1,6	
Пример 21	перорально (через желудочный зонд)	1064 ± 257	14233±493	8,7±3,0	-	58±2
	внутривенно (болюс)	-	8197±1558	8,1±1,4	1,9±0,5	
Пример 24	перорально (через желудочный зонд)	16±4	52±8	1,9±1,1	-	5±1
	внутривенно (болюс)	-	359±58	1,6±0,3	47±8	
Примср 26	перорально (через желудочный зонд)	762±80	2387±129	1,77 ±0,07	-	71±4
	внутривенно (болюс)	-	1127±61	1,8±0,2	14,4±1,0	

Пример 27	перорально (через желудочный зонд)	397±162	1001±320	1,06±0,08	-	49±16
	внутривенно (болюс)	-	687±50	1,1±0,3	24±1,8	
Пример 29	перорально (через желудочный зонд)	1813±327	6027±279	2,2±0,6	-	88±4
	внутривенно (болюс)	-	2280±161	1,5±0,1	7,2±0,5	
Пример 31	перорально (через желудочный зонд)	363±40	1963±360	2,8±0,1	-	114±2 0
	внутривенно (болюс)	-	576±192	1,5±0,4	30,3±8,9	
Пример 38	перорально (через желудочный зонд)	1857±185	13000±954	3,74±0,15	-	60±4
	внутривенно (болюс)	-	7240±890	3,42±0,29	2,31±0,29	
Пример 44	перорально (через желудочный зонд)	1437±241	4427±618	1,79±0,37	-	64±9
	внутривенно (болюс)	-	2293±121	1,7±0,1	7,1±0,4	
Пример 45	перорально (через желудочный зонд)	202±21,2	617±193	1,8±0,1	-	26±8
	внутривенно (болюс)	-	786±149	1,7±0,2	21,3±4,0	
Пример 46	перорально (через желудочный зонд)	392±60	803±67	2,4±1,1	-	38±3
	внутривенно (болюс)	-	707±52	2,3±0,4	22,4±1,7	

Пример 74: Исследование проникновения в головной мозг для грызунов.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (260±50 г). Животных держали по три в каждой клетке. Во время эксперимента животным без ограничений давали воду и корм и их держали в цикле 12 ч освещение/затемнение.

Проникновение в головной мозг крыс определяли дискретным образом. За день до дня введения самцов крыс Wistar акклиматизировали и случайным образом распределяли в группы в соответствии с их массой. В каждый момент времени (0,50, 1 и 2 ч) использовали n=3 животных.

Исследуемые соединения надлежащим образом предварительно готовили и вводили перорально по (в пересчете на свободное основание) 3 мг/кг. Пробы крови брали путем прокола сердца с использовани-

ем анестезии изофлураном. Для сбора ткани головного мозга животных умерщвляли. Плазму отделяли и образцы головного мозга гомогенизировали и до анализа хранили в замороженном виде при -20°C . Концентрации исследуемых соединений в плазме и головном мозге определяли с использованием методики LC-MS/MS.

Концентрации исследуемых соединений количественно определяли в плазме и гомогенizате головного мозга с помощью аттестованной методики LC-MS/MS с использованием подходящей методики экстракции. Концентрации исследуемых соединений количественно определяли в диапазоне калибровки 1-500 нг/мл в плазме и гомогенizате головного мозга. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и распределенных по партии образцов для контроля качества. Рассчитывали отношение головной мозг-плазма (Cb/Cp).

Таблица 3

Данные для проникновения в головной мозг для исследуемых соединений

Пример №	Проникновение в головной мозг крысы одной дозы (Cb/Cp) по 3 мг/кг, ПО
Пример 4	1,42±0,1
Пример 14	3,26±0,02
Пример 19	0,26±0,02
Пример 21	0,47±0,04
Пример 24	0,38±0,0
Пример 26	0,63±0,07
Пример 27	0,63±0,05
Пример 29	0,31±0,04
Пример 31	1,41±0,19
Пример 38	0,15±0,02
Пример 44	0,17±0,01
Пример 45	0,73±0,14
Пример 46	1,75±0,24

Пример 75: Модель задачи распознавания объекта.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (в возрасте 8-10 недель). Животных держали по четыре в каждой клетке. За день до проведения эксперимента корм животных сокращали до 20%. Во время эксперимента без ограничений давали воду. Животных держали в цикле 12 ч освещения/затемнение в камере с регулированием температуры и влажности. Эксперимент проводили в круглой или квадратной арене, изготовленной из акрилового полимера. Крыс приучали к индивидуальным аренам в день 1 в течение до 1 ч при отсутствии любых объектов.

Одной группе из 12 крыс давали разбавитель и другой группе животных давали исследуемые соединения до исследований знакомых объектов (T_1) и выбора (T_2). Во время фазы ознакомления, (T_1), крыс по отдельности помещали на 3 мин на арену, на которой на расстоянии 10 см от стенки помещали два одинаковых объекта (a_1 и a_2). Через 24 ч после T_1 , проводили исследование долговременной памяти. Тех же крыс помещали на ту же арену, на которой они находились при исследовании T_1 . Во время фазы выбора (T_2) крысам предоставляли возможность обследования арены 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 нюхание, облизывание, жевание или движения вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали с использованием секундомера.

T_1 означает полное время, затраченное на обследование знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 означает полное время, затраченное на обследование знакомого объекта и нового объекта (a_3+b).

Исследование распознавания объекта проводили, как описано в Behav. Brain Res., 1988,31,47-59.

Таблица 4

Новые данные по распознаванию объекта для исследуемых соединений

Пример №	Доза	Среднее время исследования±S.E.M (с)		Вывод
		Знакомый объект	Новый объект	
Пример 4	3 мг/кг, ПО	16,24±1,09	25,9±2,54	Активное

Пример 14	3 мг/кг, ПО	11,28±2,18	23,08±2,96	Активное
Пример 29	1 мг/кг, ПО	12,17±1,26	22,26±1,05	Активное
Пример 31	0,1 мг/кг, ПО	14,19±1,02	20,18±1,21	Активное

Пример 76: Модель задачи распознавания объекта (комбинированное исследование).

С использованием этой модели определяли способность соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, улучшать распознавание.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс Wistar (в возрасте 8-10 недель). Животных держали по четыре в каждой клетке. За день до проведения эксперимента корм животных сокращали до 20%. Во время эксперимента без ограничений давали воду. Животных держали в цикле 12 ч освещения/затемнение в камере с регулированием температуры и влажности. Эксперимент проводили в открытом поле, изготовленном из акрилового полимера. Крыс приучали к индивидуальным аренам (открытое поле) в день 1 в течение 20 мин при отсутствии любых объектов 1.

Одной группе из 12 крыс давали разбавитель и другой группе животных давали соединение формулы (I) или донепезил или соединение формулы (I) и донепезил до исследований знакомых объектов (T_1) и выбора (T_2). Во время фазы ознакомления, (T_1), крыс по отдельности помещали на 3 мин на арену, на которой на расстоянии 10 см от стенки помещали два одинаковых объекта (a_1 и a_2). Через 24 ч после T_1 , проводили исследование долговременной памяти. Тех же крыс помещали на ту же арену, на которой они находились при исследовании T_1 . Во время фазы выбора (T_2) крысам предоставляли возможность обследования арены 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 нюхание, облизывание, жевание или движения вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали с использованием секундомера.

T_1 означает полное время, затраченное на обследование знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 означает полное время, затраченное на обследование знакомого объекта и нового объекта ($a_3 +b$).

Коэффициент дискриминации=Время, затраченное на обследование нового объекта/(время, затраченное на обследование нового и знакомого объекта).

Исследование распознавания объекта проводили, как описано в Behav. Brain Res., 1988, 31,47-59.

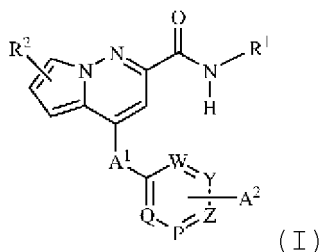
Прокогнитивные эффекты наблюдали при использовании субэффективных доз соединения примера 4 и донепезила. Результаты этого исследования приведены на фиг. 1.

Пример 77: Влияние на прохождение содержимого через толстую кишку.

Самцы мышей Swiss с массой тела ~ 20-30 г голодали в течение 16 ч до проведения эксперимента со свободным доступом к воде. Мышам вводили соединение примера 1 или разбавитель через 30 мин после введения 0,5 мл раствора красителя кармина. Мышей умерщвляли через 3 ч после введения красителя и измеряли расстояние, пройденное красителем от проксимальной части толстой кишки. Прохождение содержимого через толстую кишку выражали в виде: прохождение содержимого через толстую кишку, % = 100×(длина толстой кишки на которую переместился кармин/полная длина толстой кишки). Результаты: Исследуемое соединение (пример 38) в дозах, равных 1 и 3 мг/кг, ПО усиливало прохождение содержимого через толстую кишку.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в которой:

R^1 выбран из 2-гидроксиэтила, 1-гидроксиметилпропила, 1-гидроксиметил-2-метилпропила, 2-гидрокси-2-метилпропила, циклопентила, циклогексила, 2-гидроксициклогексила, 1-гидроксициклогексиметила, тетрагидрофуран-3-ила, тетрагидрофурана-2-илметила, тетрагидрофуран-3-илметила, тетрагидропиран-4-ила, 3-гидрокси-тетрагидропиран-4-ила, 4-гидрокси-тетрагидропиран-4-илметила или 2-гидроксифенила;

A^1 означает CH_2 ;

P означает CH ;

Q означает CH ;

W означает CH ;

Y означает CH;

Z означает CH;

R² означает водород;

A² выбран из водорода, галогена, 4-фторфенила, 2-метоксифенила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 2-фторпиридин-4-илметила и пиридинила; где пиридинил необязательно замещен галогеном, циано, метилом, карбамоилом, метокси или гидроксигруппой;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующих:

- N-[1-гидроксициклогексилметил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-бензилпирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил)]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклогексил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклопентил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклогексил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[циклопентил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидроксиэтил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-(3-фторбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-(4-хлорбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидроксифенил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметилпропил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметил-2-метилпропил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-2-илметил]-4-(4-бромбензил)пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(4-фторфенил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксициклогексилметил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метоксифенил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[2-гидрокси-2-метилпропил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(4-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-ил]-4-[4-(3-пиридил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[тетрагидрофуран-3-илметил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметилпропил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[1-гидроксиметил-2-метилпропил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;
- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-

карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-цианопиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метилпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-карбамоилпиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(3-фторпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-метилпиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-метоксипиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метоксипиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(6-гидроксипиридин-3-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-гидроксипиридин-4-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(5-фторпиридин-2-ил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-фторпиридин-4-илметил)бензил]пирроло[1,2-b]пиридазин-2-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 или 2 и

фармацевтически приемлемые инертные наполнители.

4. Применение фармацевтической композиции по п.3 для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где указанное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из следующих: нарушение познавательной способности, боль, нарушение сна или нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

5. Комбинация, содержащая соединение по п.1 или 2 и ингибиторы ацетилхолинэстеразы для лечения заболевания или нарушения, выбранного из нарушения познавательной способности, боли, нарушения сна или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

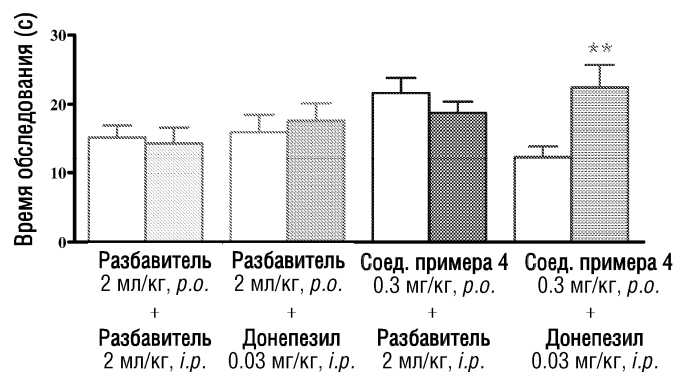
6. Комбинация по п.5, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 или 2 для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредуемого мускариновым рецептором M1, где заболевание или нарушение выбрано из нарушения познавательной способности, боли, нарушения сна или нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

8. Применение по п.7, где нарушение познавательной способности выбрано из группы, состоящей из следующих: 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 инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (HIV), слабоумие при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующее слабоумие, вызванное употреблением психоактивных веществ, слабоумие при болезни Пика, слабоумие при шизофрении, старческое слабоумие и слабоумие при соматических заболеваниях.

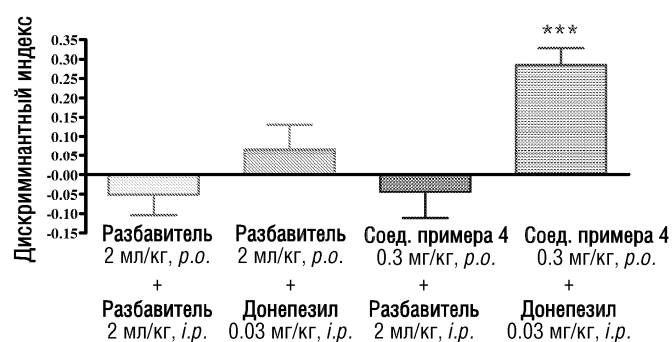
9. Применение соединения формулы (I) по п.1 или 2 для лечения заболевания или нарушения, выбранного из нарушения познавательной способности, боли, нарушения сна и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта.

10. Применение по п.9, где нарушение познавательной способности выбрано из группы, состоящей из следующих: 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 инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (HIV), слабоумие при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующее слабоумие, вызванное употреблением психоактивных веществ, слабоумие при болезни Пика, слабоумие при шизофрении, старческое слабоумие и слабоумие при соматических заболеваниях.



Данные представляют собой среднее значение $\pm$ SEM времени обследования (парный двусторонний t-критерий Стьюдента), ** $p < 0,01$ по сравнению со значениями для знакомого объекта, $n = 10-11$

Фиг. 1a



Данные представляют собой среднее значение $\pm$ SEM коэффициента дискриминации (односторонний ANOVA, затем post hoc критерий Бонферрони) *** $p < 0,001$ по сравнению со значениями для группы, получавшей разбавитель, $n = 10-11$

Фиг. 1b



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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