

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

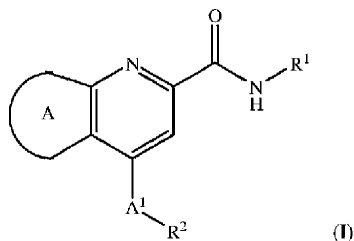
(11) **035599**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|---|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.14</p> <p>(21) Номер заявки
201990534</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2017.08.31</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)</p> |
|---|---|

(54) ПОЗИТИВНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ МУСКАРИНОВЫХ M1-РЕЦЕПТОРОВ

- | | |
|---|---|
| <p>(31) 201641030062; 201741013343</p> <p>(32) 2016.09.02; 2017.04.13</p> <p>(33) IN</p> <p>(43) 2019.05.31</p> <p>(86) PCT/IB2017/055238</p> <p>(87) WO 2018/042362 2018.03.08</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде
Анил Карбхари, Мохаммед Абдул
Рашид, Бадандже Раджеш Кумар,
Джаяраджан Прадип, Бхирапунени
Гопинадх, Джастии Венкатесварлу (IN)</p> <p>(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2017143041
WO-A1-2011084368
WO-A1-2015110370
WO-A1-2016029454
WO-A1-2011159554</p> |
|---|---|

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где значения радикалов R¹ и R² определены в формуле изобретения, или его фармацевтически приемлемым солям в качестве позитивных аллостерических модуляторов мускариновых M1-рецепторов (M1 RAM). Изобретение описывает препарат, фармацевтическую композицию и применение соединения формулы (I)



035599
B1

035599
B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве позитивных аллостерических модуляторов мукариновых M1-рецепторов (M1 PAM). Настоящее изобретение описывает получение, фармацевтическую композицию и применение таких соединений.

Уровень техники

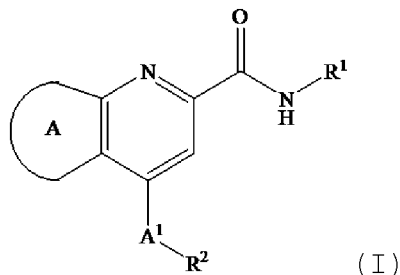
Мукариновые рецепторы ацетилхолина (mAChR), принадлежащие к семейству класса A рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), широко экспрессированы в организме. До настоящего времени было идентифицировано пять подтипов, обозначаемых как M1-M5, которые отвечают на эндогенный нейротрансмиттер ацетилхолин (ACh). Они играют ключевую роль в регулировании активности многих важных функций центральной и периферической нервной системы, включая когнитивные функции. M1, M3 и M5 связываются с Gq, при этом M2 и M4 связываются посредством Gi/o с нисходящими сигнальными путями и соответствующими эффекторными системами (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 232-243). M2 и M3 высоко экспрессируются на периферии и, как известно, участвуют в моторике желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и парасимпатических реакциях, таких как слюноотделение (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Мукариновый M1-рецептор преимущественно экспрессируется в таких областях мозга, как кора, гиппокамп и миндалина, которые участвуют в процессе познания, и, соответственно, ожидается, что селективная активация мукаринового M1-рецептора повысит когнитивные функции. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 13541-13546).

Существует высокая степень консервативности между подтипами мукариновых рецепторов на их сайтах связывания с ортостерическим ацетилхолиновым лигандом, что затрудняет идентификацию селективного агониста мукаринового M1-рецептора. Для устранения этой проблемы был принят альтернативный подход, который заключается в разработке PAM M1, действующие на менее консервативном аллостерическом сайте связывания, который демонстрирует меньшую гомологию последовательности. Сообщается, что M1 PAM, PQCA, (1-([4-циано-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]метил)-4-оксо-4H-хинолизин-3-карбоновая кислота) является высокоселективным в отношении мукаринового M1-рецептора в сравнении с другими подтипами мукариновых рецепторов и эффективен в нескольких доклинических моделях процесса познания (Psychopharmacology, 2013, 225 (1), 21-30) без возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в дозах, равных или меньше чем пятикратный диапазон от минимальной эффективной дозы, необходимой для улучшения процесса познания. В доклинических исследованиях было показано, что активация M1 повышает концентрацию нейротрансмиттера ацетилхолина в головном мозге. Кроме того, активация M1 обладает потенциалом в качестве модифицирующей заболевание терапии болезни Альцгеймера (AD) как путем изменения процессинга белка-предшественника β -амилоида (β APP) относительно неамилоидогенного пути α -секретазы, так и путем снижения гиперфосфорилирования tau-белка. M1 PAM продемонстрировали увеличение синтеза sAPP α в in vitro системе (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Таким образом, M1 PAM обеспечивают подход, направленный как на симптоматическое, так и на модифицирующее заболевание для лечения когнитивных расстройств.

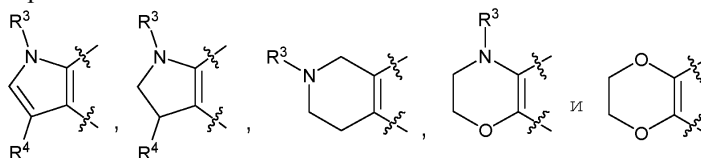
В публикациях патентных заявок PCT, WO 2015/110370, WO 2011/084368, WO 2011/159554 и WO 2011/149801 описаны соединения M1 PAM. Хотя до настоящего времени в литературе было описано несколько M1 PAM, на рынке не было представлено ни одного препарата, действующего как M1 PAM. Соответственно, остается неудовлетворенная потребность в разработке новых и более эффективных M1 PAM, которые модулируют мукариновые M1-рецепторы, для лечения опосредованных M1 заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и другие, описанные в настоящем документе.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к M1 PAM соединения формулы (I)

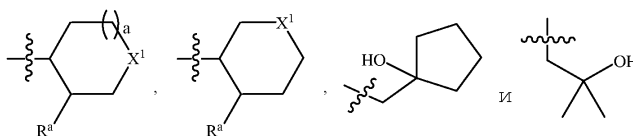


где кольцо А выбирают из



A^1 представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^1 выбирают из

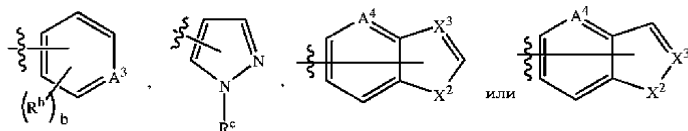


R^a представляет собой OH ;

X^1 независимо выбирают из CH_2 и O ;

a равен 0 или 1;

R^2 выбирают из группы, состоящей из



A^3 представляет собой N или CH ;

A^4 представляет собой CH или CF ;

R^b в каждом случае независимо выбирают из галогена, $-O-(C_{1-4})$ алкила, $-S-(C_{1-4})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-4})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-4}) алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, фенила, пиридила, пирозолила, тиазолила и оксазолила, где фенил, пиридил, пирозолил, тиазолил и оксазолил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-2})$ алкила, $-S-(C_{1-2})$ алкила, $-(C_{1-2})$ алкила или $-(C_{3-6})$ циклоалкила;

R^c представляет собой водород или $-(C_{1-4})$ алкил;

X^2 независимо выбирают из NH , $-N-(C_{1-2})$ алкила, O и S ;

X^3 независимо выбирают из CH и N ;

b равен 0, 1 или 2;

"~" представляет собой место присоединения;

R^3 представляет собой $-(C_{1-4})$ алкил, галоген (C_{1-4}) алкил или водород;

R^4 представляет собой водород, $-(C_{1-4})$ алкил или галоген (C_{1-4}) алкил, или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым $M1$ -рецептором, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, где заболевание или расстройство выбрано из когнитивных расстройств, боли или расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с другими терапевтическими средствами, выбранными из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым $M1$ -рецептором.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым $M1$ -рецептором, где заболевание или расстройство выбрано из когнитивных расстройств, боли и расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройств, связанных с мускариновыми $M1$ -рецепторами, где заболевание выбрано из когнитивных расстройств, боли и расстройства сна.

Краткое описание чертежей

На фигуре показаны результаты влияния совместной обработки соединения примера 1 с донепезилом на свойства, улучшающие процесс познания, с использованием модели выполнения задачи распознавания объектов.

Подробное описание изобретение

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

Используемый в настоящем документе термин " (C_{1-4}) алкил" относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему от 1 до 4 атомов углерода. Примеры (C_{1-4}) алкила включают метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно (C_{1-4}) алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

Используемый в настоящем документе термин " (C_{1-2}) алкил" относится к алифатическому углеводороду с прямой цепью, содержащему от 1 до 2 атомов углерода. Примеры (C_{1-2}) алкила включают метил или этил.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" или "гало" относится к фтору, хлору, бром или йоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Более предпочтительно галоген представляет собой фтор или хлор.

Используемый в настоящем документе термин "галоген(C₁₋₄)алкил" относится к (C₁₋₄)алкилу, как определено выше, где один или несколько атомов водорода одного и того же или другого атома 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", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры (C₃₋₆)циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "(C₅₋₇)циклоалкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от пяти до семи атомов углерода. Примеры (C₅₋₇)циклоалкильной группы включают циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин "(C₆₋₁₀)арил" относится к ароматическим углеводородным кольцам, содержащим от шести до десяти атомов углерода. Примеры (C₆₋₁₀)арильной группы включают фенил или нафтил.

Используемый в настоящем документе термин "(C₅₋₇)гетероциклоалкил" относится к насыщенным углеводородным кольцам, содержащим один или два гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы. Примеры (C₅₋₇)гетероциклоалкильной группы включают тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, пиперидин, азепан, морфолин, тиоморфолин, тетрагидрофуран, пирролидин или ортетрагидротиофен.

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

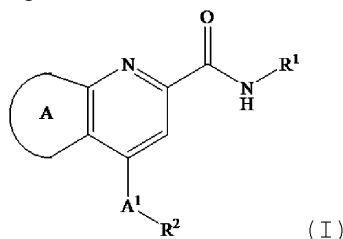
Термин "фармацевтически приемлемая соль", используемый в настоящем документе, относится к солям активного соединения, т.е. соединения формулы (I), которые получают путем взаимодействия с подходящей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе.

Термин "когнитивное расстройство", используемый в настоящем документе, относится к группе психических расстройств, которые в основном оказывают влияние на обучение, память, восприятие и решение задач и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникнуть в результате заболевания, расстройства, болезненного состояния или токсического воздействия. Предпочтительно когнитивное расстройство представляет собой деменцию. Пример деменции включает, но ими не ограничивается, деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующую деменцию, вызванную употреблением психоактивных веществ, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, сенильную деменцию и деменцию при общих расстройствах организма.

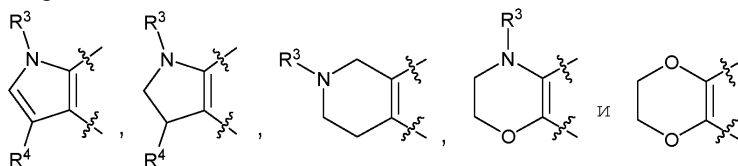
Варианты осуществления изобретения

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

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к M1 PAM соединения формулы (I)

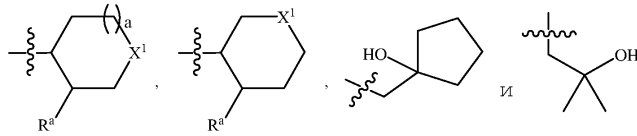


где кольцо А выбирают из



A¹ представляет собой CH₂, CHF или CF₂;

R¹ выбирают из

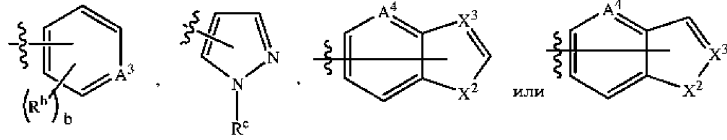


R^a представляет собой OH;

X¹ независимо выбирают из CH₂ и O;

a равен 0 или 1;

R² выбирают из группы, состоящей из



A³ представляет собой N или CH;

A⁴ представляет собой CH или CF;


R^b в каждом случае независимо выбирают из галогена, -O-(C₁₋₄)алкила, -S-(C₁₋₄)алкила, -N(CH₃)₂, -(C₁₋₄)алкила, -(C₃₋₆)циклоалкила, галоген(C₁₋₄)алкила, -OH, -NH₂, -CN, фенила, пиридила, пиразолила, тиазолила и оксазолила, где фенил, пиридил, пиразолил, тиазолил и оксазолил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, -NH₂, -CN, -O-(C₁₋₂)алкила, -S-(C₁₋₂)алкила, -(C₁₋₂)алкила или -(C₃₋₆)циклоалкила;

R^c представляет собой водород или -(C₁₋₄)алкил;

X² независимо выбирают из NH, -N-(C₁₋₂)алкила, O и S;

X³ независимо выбирают из CH и N;

b равен 0, 1 или 2;

"" представляет собой место присоединения;

R³ представляет собой -(C₁₋₄)алкил, галоген(C₁₋₄)алкил или водород;

R⁴ представляет собой водород, -(C₁₋₄)алкил или галоген(C₁₋₄)алкил, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления предпочтительное соединение по изобретению выбрано из группы, состоящей из:

- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-метоксипиридин-5-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-фторпиридин-5-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (4-фторбензил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (4-тиазол-4-илбензил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (4-пиразол-1-илбензил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- [4- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) бензил] -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- [2-фтор-4- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) бензил] -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-хлорпиридин-4-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2, 5-дифторпиридин-4-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (бензотиазол-6-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2'-фтор-[2, 5'] бипиридинил-5-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (пиридин-4-илметил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- [2- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиридин-5-илметил] -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2, 3-дифторбензил) -1-метил-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида ;
- N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4- (2-метилпиридин-4-

илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метилсульфанилпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метилпиридин-3-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(1-метил-1Н-бензимидазол-4-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-(2-фторэтил)-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N-(1-гидроксициклопентилметил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(пиридин-3-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-циклопропилпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-этил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-изопропил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2, 3-дифторфенилметил)-1, 3-диметил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (3, 4-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (3, 4-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2, 3-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2, 3-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2, 3-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2, 3-дифторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (2-

хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-

(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) бензил] -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) бензил] -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид;

транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс*-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

транс-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

цис-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс*-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамид

транс-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

(3*S*, 4*S*)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-фторбензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

(3*S*, 4*S*)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (4-метоксибензил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

(3*S*, 4*S*)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4- (2-метилпиридин-5-илметил) -1-метил-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил] -4- (2-хлорпиридин-5-илметил) -1-метил-2, 3-дигидро-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

N- [(1*S*, 2*S*)-2-гидроксициклогексил] -4- (2-фторпиридин-4-илметил) -1-метил-2, 3-дигидро-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-6-карбоксамида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-1-метил-(6-метилпиридин-3-илметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2'-фтор-[2,5']бипиридинил-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2,3-дифторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метил-4-пиридинилметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-7-этил-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-

ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
гидрохлорида (изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- [4-
(тиазол-4-ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-
карбоксамид гидрохлорида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- [4- (тиазол-4-
ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
гидрохлорида (изомер-I и изомер-II)

рацемического *транс-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4-
[4- (тиазол-4-ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-
карбоксамид гидрохлорида;

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- [4-
(тиазол-4-ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-
карбоксамид;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- [4- (тиазол-4-
ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
(изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4-
[4- (тиазол-4-ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-
карбоксамид;

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- [4- (тиазол-4-
ил) бензил]-5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
(изомер-I и изомер-II);

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-фторбензил) -
5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида
(изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-
фторбензил) -5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
гидрохлорида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-фторбензил) -
5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида
(изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4-
(4-фторбензил) -5, 6, 7, 8-тетрагидро [1, 7] нафтиридин-2-карбоксамид
гидрохлорида;

рацемического *цис-N-* (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -4- (4-

фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;
цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-
 5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид (изомер-I и
 изомер-II);
рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-
 (4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;
транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-
 5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид (изомер-I и
 изомер-II);
транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-пиразол-1-
 илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид
 гидрохлорида (изомер-I и изомер-II);
рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-
 (4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-
 карбоксамид гидрохлорида;
рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-
 пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-
 карбоксамид гидрохлорида;
цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-пиразол-1-
 илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид
 гидрохлорида (изомер-I и изомер-II);
рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-
 (4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-
 карбоксамид;
транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-пиразол-1-
 илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид
 (изомер-I и изомер-II);
рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-
 пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-
 карбоксамид;
цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-пиразол-1-
 илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид
 (изомер-I и изомер-II);
цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-
 5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида
 (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

рацемического *транс*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *транс*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида;

транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорида (изомер-I и изомер-II);

рацемического *цис*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид;

цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид

(изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамида;

транс-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(1-метил-1H-пиразол-4-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-(пиразол-1-ил)бензил]-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-метилпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-4-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида;*

*транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);*

*цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);*

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-

фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(2-метилпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид;

N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид;

N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-8-(3-фторбензил)-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид;

N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)бензил]-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид;

N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-4-илметил)-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид;

рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид;

цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-карбоксамид (изомер-*I*);

рацемического транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-фторбензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-фторбензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

рацемического транс-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

рацемического цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

цис-N- (3-гидрокситетрагидропиран-4-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);

N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -8- (2-хлорпиридин-5-илметил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -8- (2-метилпиридин-5-илметил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -8- [4-пиразол-1-илбензил] -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

N- [(1S, 2S) -2-гидроксициклогексил] -4-метил-8- (1-метил-1Н-пиразол-4-илметил) -2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

рацемического цис-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -8- (4-фторбензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

рацемического цис-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

(3S, 4S)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -8- (4-фторбензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

(3S, 4S)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -8- (4-метоксибензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

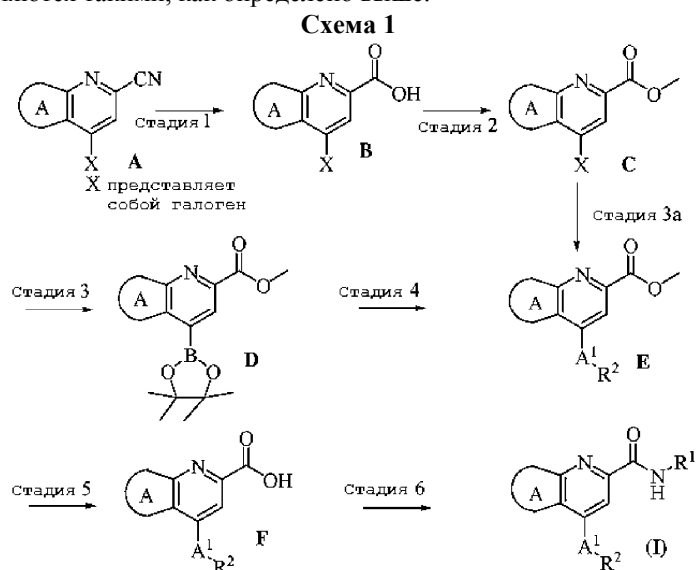
(3S, 4S)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -8- (4-пиразол-1-илбензил) -4-метил-2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида и

(3S, 4S)-N- (4-гидрокситетрагидропиран-3-ил) -4-метил-8- (1-метил-1Н-пиразол-4-илметил) -2Н-пиридо [3, 2-b] [1, 4] оксазин-6-карбоксамида;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Экспериментальная процедура

На схеме 1 изображены способы получения соединения формулы (I), где A^1 представляет собой CH_2 ; R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше.



Стадия 1. Получение соединения формулы В.

Соединение формулы А подвергают взаимодействию с гидроксидом калия в воде при температуре кипения с обратным холодильником в течение 5-8 ч с получением соединения формулы В.

Стадия 2. Получение соединения формулы С.

Соединение формулы В, полученное на стадии 1, подвергают взаимодействию с алкилиодидом, выбранным из метилиодида или этилиодида, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, трет-бутоксид натрия, трет-бутиоксид калия или карбонат цезия, в растворителе, выбранном из ДМФА, ТГФ или ацетонитрила, при температуре в диапазоне 60-70°C в течение 8-10 ч с получением соединения формулы С.

Стадия 3. Получение соединения формулы D.

Соединение формулы С, полученное на стадии 2, подвергают взаимодействию с бис-(пинаколато)-дифороном и комплексом 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном в присутствии ацетата калия в растворителе, выбранном из толуола или 1,4-диоксана, в диапазоне температур 90-110°C в течение 7-9 ч с получением соединения формулы D.

Стадия 3а. Получение соединения формулы E.

Соединение формулы С, полученное на стадии 2, подвергают взаимодействию с 4-фторбензилцинхлоридом в присутствии бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия в растворителе, выбранном из ТГФ, ДМФА или ацетонитрила, при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2-5 ч с получением соединения формулы E.

Стадия 4. Получение соединения формулы E.

Соединение формулы D, полученное на стадии 3, подвергают взаимодействию с соединением формулы 1с, R^2-A^1-X (где X представляет собой галоген; A^1 представляет собой CH_2) в присутствии основания, такого как карбонат цезия, карбонат калия или карбонат натрия; йодида калия, йодида натрия или йодида лития и комплекса [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном 1:1 в смеси растворителей, выбранных из ТГФ, 1,4-диоксана и воды, в микроволновой печи при температуре 70-80°C в течение 1-2 ч с получением соединения формулы E.

Стадия 5. Получение соединения формулы F.

Соединение формулы E, полученное на стадии 3а или стадии 4, гидролизуют с использованием основания, выбранного из гидроксида натрия или гидроксида калия, в растворителе, выбранном из H_2O , ТГФ, этанола и метанола, в диапазоне температур 50-100°C в течение 2-4 ч с получением соединения формулы F.

Стадия 6. Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы F, полученное на стадии 5, конденсируют с амином $R^1-NH_2 \cdot HCl$ в присутствии конденсирующего реагента, HATU, DCC или EDC и основания, такого как триэтиламин, DIPEA или DABCO, в растворителе, выбранном из ДМФ, ТГФ, дихлорметана или 1,4-диоксана, при комнатной температуре в течение 6-16 ч с получением соединения формулы (I) (где A^1 обозначает CH_2). Амины R^1-NH_2 , такие как (1S,2S)-транс-2-аминоциклогексанол гидрохлорид (CAS No. 13374-30-6), (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (CAS No. 931-16-8), 1-амино-2-метил-2-пропанол, 2-амино-3-метил-1-бутанол, 2-аминобензиловый спирт и (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанол (CAS No. 68327-11-7) получили из коммерческих источников.

Получение соединения формулы (I) (где A^1 представляет собой CHF или CF_2).

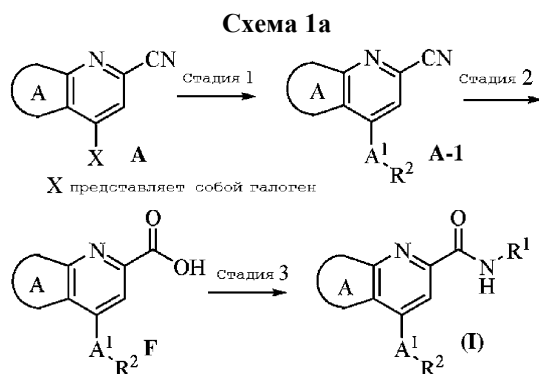
Соединение формулы (I) (где A^1 представляет собой CH_2) подвергают взаимодействию с бромлирующим агентом, таким как N-бромсукцинимид (NBS), в присутствии радикального инициатора, такого как азо-бис-изобутиронитрил (AIBN), с последующим гидролизом в водных условиях с получением промежуточного соединения производного биарилметанола/биарилкетона.

Промежуточное соединение, содержащее гидроксильную группу/оксогруппу, подвергают взаимодействию с фторирующим агентом, выбранным из комплекса HF-амин, например HF-пиридин, DAST или тригидрофторид триэтиламина, и активирующим агентом, таким как 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфонилфторид, в присутствии тригидрофторида триэтиламина с получением соединения формулы (I) (где A^1 представляет собой CHF или CF_2).

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

Соединение формулы (I) может быть необязательно превращено в его фармацевтически приемлемую соль путем взаимодействия с подходящей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны для специалистов в данной области. Соли образуются с неорганическими кислотами, например соляной, бромистоводородной, серной, азотной и фосфорной кислотой, или органическими кислотами, например щавелевой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, уксусной кислотой, фумаровой кислотой, лимонной кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, бензойной кислотой, p-толуиловой кислотой, p-толуолсульфокислотой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой или нафталинсульфоновой кислотой.

Альтернативно, соединение формулы (I) может также быть получено в соответствии со схемой 1a, как указано ниже.



Стадия 1. Получение соединения формулы A-1.

Соединение формулы A подвергают взаимодействию с 4-фторбензилцинкахлоридом в присутствии бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия в растворителе, выбранном из ТГФ, ДМФ или ацетонитрила, при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2-5 ч с получением соединения формулы A-1.

Стадия 2. Получение соединения формулы F.

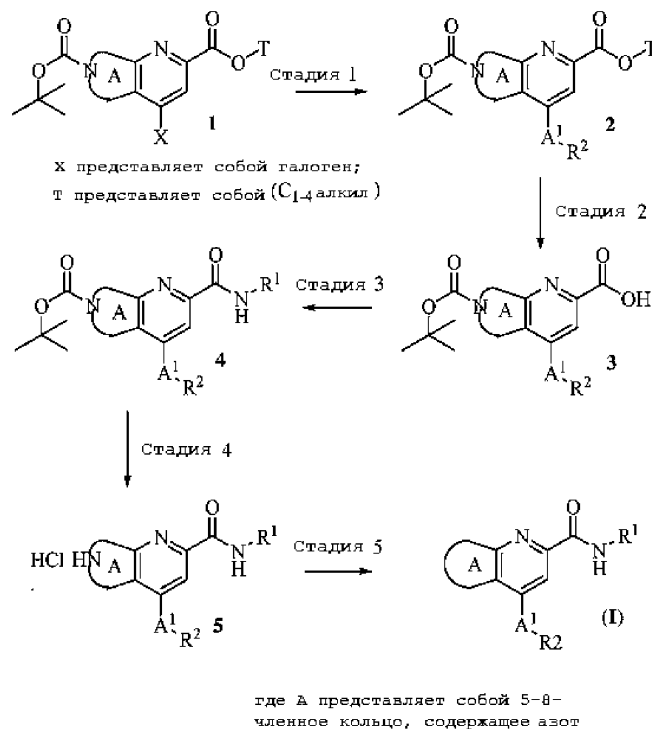
Соединение формулы A-1, полученное на стадии 1, гидролизуют с использованием основания, выбранного из гидроксида натрия или гидроксида калия, в растворителе, выбранном из H_2O , ТГФ, этанола или метанола, в диапазоне температур 50-100°C в течение 2-4 ч с получением соединения формулы F.

Стадия 3. Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы F, полученное на стадии 2, конденсируют с амином $R^1-NH_2 \cdot HCl$ в присутствии конденсирующего реагента, HATU, DCC или EDC и основания DIPEA в растворителе, выбранном из ДМФ, ТГФ, дихлорметана или 1,4-диоксана, при комнатной температуре в течение ночи с получением соединения формулы (I) (где A^1 представляет собой CH_2). Амины R^1-NH_2 , такие как (1S,2S)-транс-2-аминоциклогексанол (CAS No. 13374-30-6), (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (CAS No. 931-16-8), 1-амино-2-метил-2-пропанол, 2-амино-3-метил-1-бутанол, 2-аминобензиловый спирт и (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанол (CAS No. 68327-11-7), получали из коммерческих источников.

На схеме 1b показан альтернативный способ получения соединения формулы (I), где кольцо A представляет собой 5-8-членное насыщенное кольцо, содержащее атом(ы) азота.

Схема 1b



Стадия 1. Получение соединения формулы 2.

Соединение формулы 1 подвергают взаимодействию с 4-фторбензилцинкхлоридом в присутствии бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия в растворителе, выбранном из ТГФ, ДМФ или ацетонитрила, при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2-5 ч с получением соединения формулы 2.

Стадия 2. Получение соединения формулы 3.

Соединение формулы 2, полученное на стадии 2, гидролизуют с использованием основания, выбранного из гидроксида лития, гидроксида натрия или гидроксида калия, в растворителе, выбранном из H₂O, ТГФ, метанола или этанола, в диапазоне температур 50-100°C в течение 2-4 ч с получением соединения формулы 3.

Стадия 3. Получение соединения формулы 4.

Соединение формулы 3, полученное на стадии 2, конденсируется с амином R¹-NH₂·HCl в присутствии конденсирующего реагента, HATU, DCC или EDC и основания, такого как триэтиламин, DIPEA и DABCO, в растворителе, выбранном из ДМФ, ТГФ, дихлорметана или 1,4-диоксана, при комнатной температуре в течение ночи с получением соединения формулы 4 (где А¹ представляет собой CH₂). Амины R¹-NH₂, такие как (1S,2S)-транс-2-аминоциклогексанол (CAS No. 13374-30-6), (1R,2R)-2-аминоциклогексанол (CAS No. 931-16-8), 1-амино-2-метил-2-пропанол, 2-амино-3-метил-1-бутанол, 2-аминобензиловый спирт и (1R,2R)-транс-2-аминоциклопентанол (CAS No. 68327-11-7), получали из коммерческих источников.

Стадия 4. Получение соединения формулы 5.

Соединение формулы 4, полученное на стадии 3, подвергают взаимодействию с IPA·HCl при температуре в диапазоне 25-30°C в течение 4-6 ч с получением соединения формулы 5.

Стадия 5. Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы 5 подщелачивают с использованием оснований, таких как водный раствор аммиака, бикарбонат натрия, гидроксид натрия, с получением соединений формулы (I) (где кольцо А представляет собой 5-8-членное насыщенное кольцо, содержащее атом(ы) азота).

Получение стереоизомеров соединения формулы (I).

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

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

б) В процессе восстановления могут быть использованы оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, индий и т.п. Хиральные лиганды могут предпочтительно представлять собой хиральные фосфины.

в) Смесь стереоизомеров может быть разделена обычными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами или хиральными аминокислотами или хиральными аминокислотами. Затем полученную смесь диастереомеров можно разделить такими способами, как фракционная кристаллизация, хроматография и т.п., после чего следует дополнительная

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройства, опосредованного мускариновым M1-рецептором, выбранного из когнитивного расстройства.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими другими терапевтическими средствами-ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами в лечении заболеваний или расстройств, в отношении которых соединение формулы (I) по настоящему изобретению имеет применение. Примеры комбинаций соединений по настоящему изобретению включают комбинации с терапевтическими средствами для лечения болезни Альцгеймера, например ингибиторами ацетилхолинэстеразы, такими как донепезил.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) по меньшей мере с одним терапевтическим средством, выбранным из донепезила.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими другими терапевтическими средствами - ингибиторами ацетилхолинэстеразы для применения в лечении когнитивного расстройства, шизофрении, боли и расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции соединения формулы (I). Для применения соединения формулы (I) или его стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей в терапии их обычно включают в состав фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей.

Фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами являются разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, полимеры, покрывающие вещества, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие вещества, загустители, противовспенивающие вещества, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие вещества и т.п. Вспомогательные вещества выбраны из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, гликолята крахмала натрия, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, окиси магния, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворов глюкозы или растворов маннита и т.п., или смеси различных вспомогательных веществ.

В еще одном аспекте активные соединения по изобретению могут быть получены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантатов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, настойки и т.п. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 1 до 90%, от 5 до 75% и от 10 до 60% по массе соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активного соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции(композициях) может соответствовать от около 1 до около 500 мг, или от около 5 до около 400 мг, или от около 5 до около 250 мг, или от около 7 до около 150 мг, или любому диапазону, попадающему в более широкий диапазон от 1 до 500 мг.

Доза активных соединений может изменяться в зависимости от таких факторов, как возраст и масса пациента, природы и тяжести заболевания, подлежащего лечению, и других определенных факторов. Соответственно, любая ссылка в отношении фармакологически эффективного количества соединений общей формулы (I), стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей относится к вышеуказанным факторам.

В настоящем документе используются следующие сокращения:

AMP: аденозинмонофосфат,

AUC: площадь под кривой,

СBr₄: тетрабромид углерода,

СCl₄: четыреххлористый углерод,

С_{max}: максимальная концентрация,

CDCl₃: дейтерированный хлороформ,

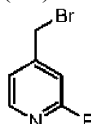
DAST: трифторид диэтиламинсеры,

DABCO: 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан,
 DCM: дихлорметан,
 DCC: N,N'-дициклогексилкарбодиимид,
 DEA: диэтиламин,
 DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин,
 DME: диметоксиэтан,
 ДМФ: N,N-диметилформамид,
 ДМСО: диметилсульфоксид,
 EC50: полумаксимальная эффективная концентрация,
 EDC: этилендихлорид,
 HATU: 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат,
 HCl: соляная кислота,
 H₂O: вода,
 IPA: изопропиловый спирт,
 K₂CO₃: карбонат калия,
 ЖХ-МС/МС: тандемная масс-спектрометрия в сочетании с жидкостной хроматографией,
 MeOH: метанол,
 MeOD: дейтерированный метанол,
 NaBH₄: борогидрид натрия,
 NaOH: гидроксид натрия,
 Na₂SO₄: сульфат натрия,
 PBr₃: трибромид фосфора,
 PCl₃: трихлорид фосфора,
 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂: [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
 PPh₃: трифенилфосфин,
 к.т.: комнатная температура (25-30°C),
 ROA: способ введения,
 S.E.M.: стандартная ошибка среднего,
 SoBr₂: тионилбромид,
 SOCl₂: тионилхлорид,
 T: температура,
 ТГФ: тетрагидрофуран,
 T_{1/2}: период полураспада.

Примеры

Соединения по настоящему изобретению получали в соответствии со следующими экспериментальными процедурами, используя соответствующие вещества и условия. Следующие примеры представлены только для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения.

Получение 1. 4-Бромметил-2-фторпиридин (I-1)



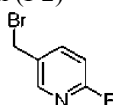
К раствору 2-фтор-4-метилпиридина (2,5 г, 0,022 моль) в CCl₄ (75 мл) в атмосфере N₂ при 25°C добавляли N-бромсукцинимид (4,4 г, 0,024 моль) и бензоилпероксид (0,81 г, 0,003 моль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в течение 5 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали в вакууме и промывали CCl₄ (40 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (02:98) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,1 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,71 (с, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,42-7,43 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,24-8,25 (д, J=5,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 190,0, 192,1 (M+H)⁺.

Получение 2. 5-Бромметил-2-фторпиридин (I-2)

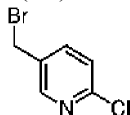


Указанное в заголовке соединение, 5-бромметил-2-фторпиридин, синтезировали из 2-фтор-5-метилпиридина в соответствии с процедурой, описанной в получении 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,75 (с, 2H), 7,18-7,21 (дд, J=2,7, 8,4 Гц, 1H), 8,04-8,09 (м, 1H), 8,32-8,33 (д, J=1,5 Гц, 1H);

Масса (m/z): 190,0, 192,2 (M+H)⁺.

Получение 3. 5-Бромметил-2-хлорпиридин (I-3)



Стадия 1. Раствор 6-хлорникотиновой кислоты (2,0 г, 0,012 моль) в ДМФ (5 мл) добавляли к суспензии гидрида натрия (0,76 г, 0,015 моль) в ДМФ (3 мл) в атмосфере N₂ при 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли метилйодид (1,5 мл, 0,025 моль) при комнатной температуре и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением метил 6-хлорникотината.

Выход: 1,6 г;

Масса (m/z): 172,0, 174,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. К раствору метил 6-хлорникотината (1,08 г, 0,009 моль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям алюмогидрид лития (1 М в ТГФ, 7,5 мл, 0,0075 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли этилацетатом и обрабатывали водой (2 мл). Смесь фильтровали через слой из целита и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси (40:60) с получением 2-хлор-5-гидрокси-метилпиридина.

Выход: 0,55 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,09 (ушир.с, 1H), 4,72 (с, 2H), 7,31-7,34 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,68-7,71 (дд, J=2,2, 8,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H);

Масса (m/z): 144,1, 146,0 (M+H)⁺.

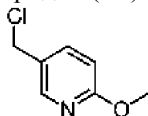
Стадия 3. К раствору 2-хлор-5-гидрокси-метилпиридина (0,45 г, 0,003 моль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям трибромид фосфора (0,44 мл, 0,0037 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (75 мл), обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,49 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,35 (с, 2H), 7,32-7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69-7,71 (дд, J=2,2, 7,9 Гц, 1H), 8,40-8,41 (д, J=1,7 Гц, 1H);

Масса (m/z): 205,9, 208,0 (M+H)⁺.

Получение 4. 5-(Хлорметил)-2-метоксипиридин (I-4)



Стадия 1. 2-Метоксипиридин-5-карбоновую кислоту преобразовывали в 2-метокси-5-гидрокси-метилпиридин в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 3.

Выход: 0,72 г;

Масса (m/z): 140,1 (M+H)⁺.

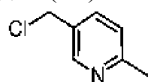
Стадия 2. К раствору 2-метокси-5-гидрокси-метилпиридин (0,71 г, 0,005 моль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям тионилхлорид (0,7 мл, 0,009 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (50 мл) и обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,58 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,94 (с, 3H), 4,55 (с, 2H), 6,75-6,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,61-7,64 (дд, J=2,2, 8,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H);

Масса (m/z): 158,0-160,0 (M+H)⁺.

Получение 5. 5-Хлорметил-2-метилпиридин (I-5)



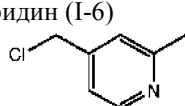
Указанное в заголовке соединение, 5-хлорметил-2-метилпиридин, синтезировали из 6-метил-никотиновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной в получении 4.

Выход: 1,7 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,58 (с, 3H), 4,56 (с, 2H), 7,16-7,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,61-7,64 (дд, J=1,6, 7,8 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H);

Масса (m/z): 142,0, 144,1 (M+H)⁺.

Получение 6. 4-Хлорметил-2-метилпиридин (I-6)



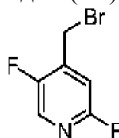
Указанное в заголовке соединение, 4-хлорметил-2-метилпиридин, синтезировали из 2-метилизоникотиновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной в получении 4.

Выход: 0,47 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,58 (с, 3H), 4,51 (с, 2H), 7,12-7,13 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 8,48-8,50 (д, J=5,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 142,0, 144,0 (M+H)⁺.

Получение 7. 4-Бромметил-2,5-дифторпиридин (I-7)



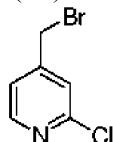
Указанное в заголовке соединение, 4-бромметил-2,5-дифторпиридин, синтезировали из 2,5-дифторпиридин-4-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной в получении 3.

Выход: 0,23 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,68 (с, 2H), 7,20 (с, 1H), 8,16 (с, 1H);

Масса (m/z): 208,1, 210,1 (M+H)⁺.

Получение 8. 4-Бромметил-2-хлорпиридин (I-8)



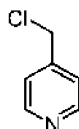
Указанное в заголовке соединение, 4-бромметил-2-хлорпиридин, синтезировали из 2-хлоризоникотиновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной в получении 3.

Выход: 0,49 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,35 (с, 2H), 7,36 (с, 1H), 8,37-8,38 (д, J=4,9 Гц, 1H);

Масса (m/z): 205,9, 208,0 (M+H)⁺.

Получение 9. 4-Хлорметилпиридин (I-9)



Стадия 1. Тионилхлорид (0,7 мл, 0,009 моль) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии изоникотиновой кислоты (5 г, 0,04 моль) в метаноле (50 мл) в атмосфере N₂ при 0-5°C. Затем реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч с получением прозрачного раствора. Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением остатка, который разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органические экстракты объединяли, промывали водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (40:60) с получением метилизоникотината.

Выход: 2,82 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,96 (с, 3H), 7,83-7,85 (д, J=5,3 Гц, 2H), 8,77-8,78 (д, J=5,2 Гц, 2H);

Масса (m/z): 138,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил изоникотинат подвергали взаимодействию с алюмогидридом лития способом, описанным на стадии 2 получения 3 с получением сырого 4-гидрокси-метилпиридина, который дополнительно очищали хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (80:20) с получением чистого соединения.

Выход: 3,05 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,74 (с, 2H), 7,29-7,30 (д, J=5,3 Гц, 2H), 8,51-8,52 (д, J=5,5 Гц, 2H);

Масса (m/z): 110,0 (M+H)⁺.

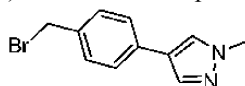
Стадия 3. 4-Гидрокси-метилпиридин подвергали взаимодействию с тионилхлоридом способом, описанным на стадии 2 получения 4, с получением указанного в заголовке соединения, 4-хлорметилпиридина.

Выход: 0,35 г;

¹H-ЯМР (MeOH, 400 МГц) δ м.д.: 4,71 (с, 2H), 7,51-7,53 (д, J=5,7 Гц, 2H), 8,56-8,58 (д, J=5,9 Гц, 2H);

Масса (m/z): 128,0, 130,0 (M+H)⁺.

Получение 10. 4-(4-Бромметилфенил)-1-метил-1Н-пиразол (I-10)



Стадия 1. К раствору 4-бромбензальдегида (0,50 г, 0,0027 моль) в смеси 1,4-диоксана (18 мл) и воды (5 мл) в атмосфере N₂ добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,12 г, 0,0054 моль), карбонат натрия (0,85 г, 0,0081 моль) и комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлор-палладия(II) с дихлорметаном 1:1 (0,043 г, 0,00013 моль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (40:60) с получением 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегида.

Выход: 0,49 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,96 (с, 3H), 7,60-7,62 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,84-7,87 (м, 3H), 9,97 (с, 1H);

Масса (m/z): 187,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. К охлажденному раствору 4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензальдегида (0,49 г, 0,0026 моль) в метаноле (10 мл) в атмосфере N₂ добавляли частями боргидрид натрия (0,12 г, 0,0032 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в ледяной воде (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 4-(4-гидроксиметилфенил)-1-метил-1Н-пиразола.

Выход: 0,45 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,85 (с, 3H), 4,46-4,47 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,11-5,14 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,27-7,29 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,49-7,51 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,09 (с, 1H);

Масса (m/z): 189,1 (M+H)⁺.

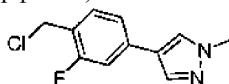
Стадия 3. 4-(4-Гидроксиметилфенил)-1-метил-1Н-пиразол преобразовали в указанное в заголовке соединение, используя процедуру, аналогичную описанной на стадии 3 получения 3.

Выход: 0,17 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,85 (с, 3H), 5,27 (с, 2H), 7,41-7,43 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,53-7,55 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,15 (с, 1H);

Масса (m/z): 251,0, 253,0 (M+H)⁺.

Получение 11. 4-(4-Хлорметил-3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол (I-11)



Стадия 1. 4-(4-Гидроксиметил-3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол синтезировали из 2-фтор-4-бромбензальдегида в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 и стадии 2 получения 10. Полученное неочищенное соединение дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии, используя смесь этилацетат:н-гексан (70:30) с получением чистого соединения.

Выход: 0,95 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,94 (с, 3H), 4,75 (с, 2H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,23-7,24 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,37-7,41 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,74 (с, 1H);

Масса (m/z): 207,2 (M+H)⁺.

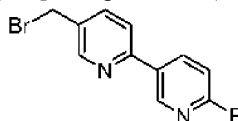
Стадия 2. 4-(4-Гидроксиметил-3-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол преобразовали в указанное в заголовке соединение, используя процедуру, аналогичную описанной на стадии 2 получения 4.

Выход: 0,13 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,95 (с, 3H), 4,64 (с, 2H), 7,15-7,17 (м, 1H), 7,23-7,24 (м, 1H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,74 (с, 1H);

Масса (m/z): 225,2 (M+H)⁺.

Получение 12. 5-Бромметил-2'-фтор[2,5']бипиридинил (I-12)



Стадия 1. Метилйодид (1,06 г, 0,007 моль) добавляли при 0-5°C к перемешиваемой суспензии 6-бромникотиновой кислоты (1,0 г, 0,004 моль) и K₂CO₃ (2,06 г, 0,014 моль) в ДМФ (15 мл) при 25-30°C и затем реакционную массу нагревали до 55°C в течение 4 ч. Реакционную смесь вылили в холодную воду (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Объединенные органические слои про-

мывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил 6-бромникотината.

Выход: 0,909 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,89 (с, 3H), 7,83-7,85 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,18-8,21 (дд, $J=2,3$, 8,2 Гц, 1H), 8,87-8,88 (д, $J=2,3$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 216,1 (M+H) $^+$.

Стадия 2. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ добавляли к перемешиваемой смеси метил 6-бромникотината (0,70 г, 0,003 моль), 6-фторпиридин-3-бороновой кислоты (0,505 г, 0,003 моль) и K_2CO_3 (0,9 г, 0,006 моль) в смеси DME и воды (12 мл, 5:1) и реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил 2'-фтор[2,5']бипиридинил-5-карбоксилата.

Выход: 0,38 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,9 (с, 3H), 7,36-7,39 (м, 1H), 8,23-8,25 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,39-8,42 (м, 1H), 8,72-8,73 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,02-9,02 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 9,18-9,19 (д, $J=1,5$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 233,2 (M+H) $^+$.

Стадия 3. Метил 2'-фтор[2,5']бипиридинил-5-карбоксилат подвергали взаимодействию с алюмогидридом лития в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 3, с получением 5-гидроксиметил-2'-фтор[2,5']бипиридина.

Выход: 0,294 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 4,59 (с, 2H), 5,38-5,41 (т, 1H), 7,29-7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84-7,86 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,02-8,04 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,61-8,65 (м, 2H), 8,92-8,92 (д, $J=1,8$, 1H);

Масса (m/z): 205,1 (M+H) $^+$.

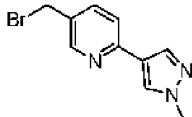
Стадия 4. 5-Гидроксиметил-2'-фтор[2,5']бипиридин подвергали взаимодействию с трибромидом фосфора в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 получения 3, с получением указанного в заголовке соединения, 5-бромметил-2'-фтор[2,5']бипиридина.

Выход: 0,150 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 4,53 (с, 2H), 7,04-7,07 (м, 1H), 7,72-7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,86-7,88 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,47-8,50 (м, 1H), 8,773 (с, 1H), 8,80-8,80 (д, $J=1,84$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 267,0, 269,0 (M+H) $^+$.

Получение 13. 5-Бромметил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин (I-13)



Стадия 1. $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,13 г, 0,0001 моль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-бромпиридин-3-карбоксальдегида (0,6 г, 0,003 моль), карбоната натрия (1,02 г, 0,0096 моль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,34 г, 0,006 моль) в смеси 1,4-диоксана и воды (25 мл, 4:1). Реакционную смесь нагревали до 70-80°C и температуру поддерживали в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O (10 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (3x25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (60:40) с получением 6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксальдегида.

Выход: 0,54 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 3,98 (с, 3H), 7,57-7,59 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,03-8,04 (д, $J=3,44$ Гц, 2H), 8,11-8,14 (м, 1H), 8,96-8,96 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 10,04 (с, 1H);

Масса (m/z): 188,0 (M+H) $^+$.

Стадия 2. 6-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-карбоксальдегид подвергали взаимодействию с NaBH_4 в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 3, с получением 5-гидроксиметил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридина.

Выход: 0,50 г;

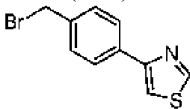
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,87 (с, 3H), 4,48-4,50 (д, $J=5,52$ Гц, 2H), 5,24-5,27 (м, 1H), 7,58-7,60 (д, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,68-7,69 (д, $J=1,56$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,43 (с, 1H);

Масса (m/z): 190,1 (M+H) $^+$.

Стадия 3. Раствор 5-гидроксиметил-2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиридина (0,4 г, 0,002 моль) в DCM (20 мл) добавляли к перемешиваемому раствору тетрабромид углерода (0,84 г, 0,0025 моль) и трифенилфосфина (1,6 г, 0,006 моль) в DCM (25 мл) при 0-5°C и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и органический слой отделяли. Органический слой промывали водным раствором бикарбоната натрия (25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно

очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (60:40) с получением 5-бромметил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридина, который непосредственно использовали для дальнейшей реакции.

Получение 14. 4-(4-Бромметилфенил)тиазол (I-14)



Стадия 1. Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,65 г, 0,0008 моль) добавляли в герметичный сосуд, содержащий смесь 4-бромбензальдегида (1,51 г, 0,008 моль), ацетата калия (1,96 г, 0,02 моль) и бис-(пинаколато)дибора (2,6 г, 0,01 моль) в толуоле (20 мл), и содержимое нагревали до 90-100°C в течение 6 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную массу фильтровали через пад из целита и промывали этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексаны (10:90) с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензальдегида.

Выход: 1,77 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,36 (с, 12H), 7,85-7,89 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,95-7,97 (д, J=7,8 Гц, 2H), 10,04 (с, 1H).

Стадия 2. К перемешиваемой смеси 4-бромтиазола (0,7 г, 0,004 моль), карбоната натрия (1,3 г, 0,012 моль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (1,89 г, 0,008 моль) в смеси 1,4-диоксана и воды (25 мл, 4:1) добавляли Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,17 г, 0,0002 моль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и температуру поддерживали в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (3×25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-(тиазол-4-ил)бензальдегида, который использован без дополнительной очистки для дальнейшей реакции.

Стадия 3. 4-(Тиазол-4-ил)бензальдегид подвергали взаимодействию с NaBH₄ с получением 4-(4-гидроксиметилфенил)тиазола в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 10.

Выход: 0,58 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,76-1,79 (м, 1H), 4,73-4,74 (д, J=5,0 Гц, 2H), 7,43-7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,54-7,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,92-7,94 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,87-8,88 (д, J=1,5 Гц, 1H);

Масса (m/z): 192,1 (M+H)⁺.

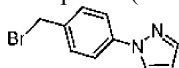
Стадия 4. 4-(4-Гидроксиметилфенил)тиазол подвергали взаимодействию с трибромидом фосфора в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 получения 3, с получением указанного в заголовке соединения, 4-(4-бромметилфенил)тиазола.

Выход: 0,42 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,54 (с, 2H), 7,46-7,48 (д, J=8,02 Гц, 2H), 7,56-7,56 (д, J=1,44 Гц, 1H), 7,90-7,92 (д, J=8,24 Гц, 2H), 8,89-8,89 (д, J=1,36 Гц, 1H);

Масса (m/z): 253,8, 255,9 (M+H)⁺.

Получение 15. 1-(4-Бромметилфенил)-1Н-пиразол (I-15)



Стадия 1. К раствору 4-бромбензальдегида (2,0 г, 0,010 моль) в ДМФ 20 мл в атмосфере N₂ при 25°C добавляли 1Н-пиразол (0,668 г, 0,0098 моль), йодид меди (0,185 г, 0,0009 моль), L-proline (0,224 г, 0,0019 моль) и карбонат цезия (6,4 г, 0,0196 моль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 20 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (40:60) с получением 4-(пиразол-1-ил)бензальдегид.

Выход: 1,0 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,62 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,01-8,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,67 (с, 1H), 10,00 (с, 1H);

Масса (m/z): 173,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 1-(4-Гидроксиметилфенил)-1Н-пиразол синтезировали из 4-(пиразол-1-ил)бензальдегид в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 10.

Выход: 0,5 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,52-4,53 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,23-5,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,41-7,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,77-7,79 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H);

Масса (m/z): 175,1 (M+H)⁺.

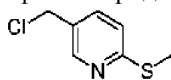
Стадия 3. Указанное в заголовке соединение синтезировали из 1-(4-гидроксиметилфенил)-1Н-пиразол в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 получения 3.

Выход: 0,33 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 4,76 (с, 2H), 6,55 (с, 1H), 7,56-7,58 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,82-7,84 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 8,51-8,52 (д, $J=2,4$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 237,0 (M+H) $^+$, 238,9 (M+H) $^+$.

Получение 16. 5-Хлорметил-2-метилсульфанилпиридин (I-16)



Стадия 1. К раствору 6-хлорникотиновой кислоты (0,5 г, 0,0031 моль) в ДМСО (10 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли метантиолат натрия (0,55 г, 0,0079 моль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 2,2 мл HCl и перемешивали в течение 15 мин. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и концентрировали в вакууме с получением 6-метилсульфанилникотиновой кислоты.

Выход: 0,46 г;

Масса (m/z): 168,3 (M-H) $^-$.

Стадия 2. К раствору 6-метилсульфанилникотиновой кислоты (0,53 г, 0,0031 моль) в смеси DCM (10 мл) и метанола (5 мл) в атмосфере N_2 при 25°C добавляли (триметилсилил)диазометан (2,0 М в н-гексане, 16 мл, 0,0314 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 26 ч при комнатной температуре, гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением метил 6-метилсульфанил никотината.

Выход: 0,56 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 2,58-2,60 (с, 3H), 3,73-3,77 (с, 3H), 7,42-7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,06-8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H);

Масса (m/z): 184,3 (M+H) $^+$.

Стадия 3. К раствору метил 6-метилсульфанилникотината (0,76 г, 0,00415 моль) в смеси диэтилового эфира (8 мл) и DCM (8 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям боргидрид лития (2,0 М в н-гексане, 4,1 мл, 0,008 моль), затем метанол (0,25 мл, 0,008 моль). Массу перемешивали в течение 5 мин и затем нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 ч, добавляли дополнительное количество боргидрида лития (2,0 М в н-гексане, 4,1 мл, 0,008 моль) и метанола (0,25 мл, 0,008 моль) и дополнительно перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Потом реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2-метилсульфанилпиридин-5-ил)метанола.

Выход: 0,47 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 2,44-2,48 (с, 3H), 4,50-4,55 (с, 2H), 4,88-4,91 (т, 1H), 7,26-7,28 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,53-7,56 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,35 (с, 1H);

Масса (m/z): 156,0 (M+H) $^+$.

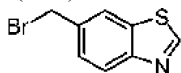
Стадия 4. (2-Метилсульфанилпиридин-5-ил)метанол преобразовывали в 5-хлорметил-2-метилсульфанилпиридин в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 4.

Выход: 0,17 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,25-3,27 (с, 3H), 4,76 (с, 2H), 7,30-7,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,69-7,71 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,47 (с, 1H);

Масса (m/z): 173,9, 176,2 (M+H) $^+$.

Получение 17. 6-Бромметилбензотиазол (I-17)



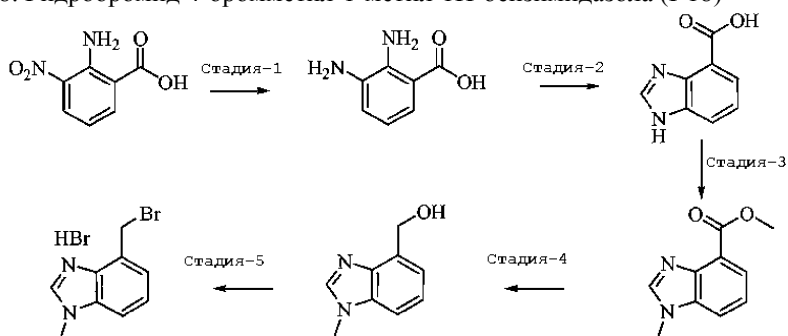
Указанное в заголовке соединение синтезировали из бензотиазол-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной в получении 3.

Выход: 0,19 г;

^1H -ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц) δ м.д.: 4,65 (с, 2H), 7,54-7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,0 (с, 1H), 8,10-8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 9,02 (с, 1H);

Масса (m/z): 228,0, 229,8 (M+H) $^+$.

Получение 18. Гидробромид 4-бромметил-1-метил-1Н-бензимидазола (I-18)



Стадия 1. К раствору 2-амино-3-нитробензойной кислоты (2,0 г, 0,01092 моль) в метаноле (30 мл) при 25°C, добавляли Pd/C (2,0 г) и перемешивали в течение 15 ч в атмосфере газообразного H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали метанолом (50 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 2,3-диаминобензойной кислоты.

Выход: 1,5 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,92-5,22 (м, 4H), 6,34-6,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,66-6,68 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,08-7,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,12 (м, 1H);

Масса (m/z): 153,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. К раствору 2,3-диаминобензойной кислоты (1,4 г, 0,0092 моль) в бн. HCl (18,2 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,2 мл, 0,028 моль), температуру повышали до 105°C и поддерживали в течение 18 ч. Реакционную смесь обрабатывали водным раствором аммиака до pH ~4,5, фильтровали через целит, промывали водой (50 мл), н-гексаном (50 мл), растворяли в метаноле и концентрировали в вакууме с получением 1H-бензимидазол-4-карбоновой кислоты.

Выход: 1,37 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,00-4,10 (м, 1H), 7,27-7,46 (м, 1H), 7,90-7,91 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,38 (м, 1H), 13,5 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 163,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 1-Метил-1H-бензимидазол-4-карбоксилат синтезировали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 получения 3.

Выход: 0,38 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,88 (с, 6H), 7,35-7,39 (т, 1H), 7,78-7,80 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85-7,87 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H);

Масса (m/z): 191,1 (M+H)⁺.

Стадия 4. 4-Гидроксиметил-1-метил-1H-бензимидазол синтезировали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 3.

Выход: 0,40 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,84 (с, 3H), 4,90-4,91 (д, 2H), 5,13-5,15 (т, 1H), 7,24-7,25 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,41-7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H);

Масса (m/z): 163,0 (M+H)⁺.

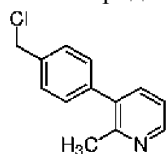
Стадия 5. К раствору 4-гидроксиметил-1-метил-1H-бензимидазола (0,45 г, 0,003 моль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям тионилбромид (0,44 мл, 0,0037 моль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,18 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,99 (с, 3H), 5,05 (с, 2H), 7,56-7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,65-7,67 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,89-7,91 (д, J=8,2 Гц, 1H), 9,43 (с, 1H);

Масса (m/z): 225,0, 226,9 (M+H)⁺.

Получение 19. 3-(4-Хлорметилфенил)-2-метилпиридин (I-19)



Стадия 1. В герметически закрытый сосуд, содержащий смесь 4-бромбензальдегида (1 г, 0,005 моль), ацетата калия (1,31 г, 0,013 моль) и бис-(пинаколато)дибора (1,6 г, 0,006 моль) в толуоле (20 мл), добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (0,48 г, 0,0005 моль) и содержимое нагревали при 90-100°C в течение 6 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную массу фильтровали через пад из целита и промывали этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием сме-

си этилацетат:гексаны (10:90) с получением 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензальдегида.

Выход: 1,12 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,36 (с, 12H), 7,85-7,87 (д, $J=7,72$ Гц, 2H), 7,95-7,97 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 10,05 (с, 1H);

Масса (m/z): 233,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. 4-(4,4,5,5-Тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензальдегид подвергали взаимодействию с 3-бром-2-метилпиридином в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 14, с получением указанного в заголовке соединения, 4-(2-метилпиридин-3-ил)бензальдегида.

Выход: 0,19 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 2,52 (с, 3H), 7,06 (с, 1H), 7,50-7,53 (м, 3H), 7,96-7,98 (д, $J=8,04$ Гц, 2H), 8,56-8,57 (д, $J=1,24$ Гц, 1H), 10,09 (с, 1H);

Масса (m/z): 198,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 3. 4-(2-Метилпиридин-3-ил)бензальдегид подвергали взаимодействию с NaBH_4 с получением 3-(4-гидрокси-метилфенил)-2-метилпиридина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 10.

Выход: 0,17 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,97 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 4,77 (с, 2H), 7,17-7,20 (м, 1H), 7,31-7,33 (д, $J=7,96$ Гц, 2H), 7,46-7,46 (д, $J=7,86$ Гц, 2H), 7,50-7,52 (м, 1H), 8,48-8,50 (м, 1H);

Масса (m/z): 200,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

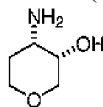
Стадия 4. 3-(4-Гидрокси-метилфенил)-2-метилпиридин подвергали взаимодействию с тионилхлоридом в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 получения 4, с получением указанного в заголовке соединения, 3-(4-хлорметилфенил)-2-метилпиридина.

Выход: 0,14 г;

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 2,51 (с, 3H), 4,65 (с, 2H), 7,18-7,21 (м, 1H), 7,31-7,33 (д, $J=8,04$ Гц, 2H), 7,46-7,52 (м, 3H), 8,50-8,52 (м, 1H);

Масса (m/z): 217,9, 220,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Получение 20. цис-4-Аминотетрагидропиран-3-ол (I-20)



Стадия 1. К раствору KOH (23,5 г, 0,419 моль) в метаноле (230 мл) при 5°C добавляли тетрагидропиран-4-он в течение 20 мин, раствор йода в метаноле (300 мл) в течение 1 ч. Через 30 мин реакционную массу нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 ч, разбавляли толуолом и концентрировали до 1/3 ее объема. Вновь добавляли толуол и концентрировали до 1/3 ее объема, фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 4,4-диметокситетрагидропиран-3-ола.

Выход: 17,5 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,57-1,60 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 1H), 3,09-3,10 (с, 6H), 3,21-3,31 (м, 1H), 3,43-3,45 (м, 1H), 3,48-3,51 (с, 1H), 3,56-3,59 (м, 2H), 4,47-4,75 (м, 1H).

Стадия 2. К раствору вышеуказанного соединения (17,5 г, 0,108 моль) в ТГФ (170 мл) при 5°C в атмосфере N_2 добавляли одной порцией буюксид натрия (11,8 г, 0,123 моль). Реакционную массу нагревали до 35°C в течение 1 ч и охлаждали до комнатной температуры в течение 1 ч. Добавляли йодид трет-бутил аммония (1,99 г, 0,005 моль) и бензилбромид при комнатной температуре и нагревали до 50°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (5:95) с получением 3-бензилокси-4,4-диметокситетрагидропирана.

Выход: 15,5 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,76 (м, 2H), 3,08-3,11 (д, 6H), 3,40-3,44 (м, 3H), 3,63-3,66 (м, 1H), 3,92-3,95 (м, 1H), 4,47-4,49 (м, 1H), 4,61-4,64 (м, 1H), 7,27-7,35 (м, 5H).

Стадия 3. К раствору вышеуказанного соединения (14,1 г, 0,056 моль) в ТГФ (75 мл) при 25°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям 2н. HCl (75 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором K_2CO_3 и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:гексан (15:85) с получением 3-бензилокситетрагидропиран-4-она.

Выход: 9,9 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 2,32-2,37 (м, 1H), 2,61-2,67 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 1H), 4,02-4,06 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,75-4,50 (м, 1H), 4,69-4,72 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 5H).

Стадия 4. К раствору полученного выше соединения (2,5 г, 0,012 моль) в DCM (50 мл) при 25°C в атмосфере N₂ добавляли одной порцией бензиламин (1,4 г, 0,013 моль) и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,7 г, 0,022 моль) при 10°C и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали DCM (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием метанол:хлороформ (2:98) с получением N-бензил(3-бензилокситетрагидропиран-4-ил)амина.

Выход: 2,6 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,49-1,53 (м, 1H), 1,59-1,62 (м, 1H), 1,84-1,87 (м, 1H), 2,73-2,75 (м, 1H), 3,24-3,32 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 3H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,88-3,92 (м, 1H), 4,41-4,44 (м, 1H), 4,55-4,58 (м, 1H), 7,20-7,33 (м, 10P);

Масса (m/z): 298,2 (M+H)⁺.

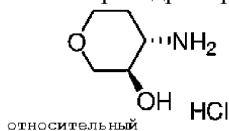
Стадия 5. К раствору вышеуказанного соединения (1,8 г, 0,06 моль) в метаноле (50 мл) добавляли одной порцией 10% Pd/C (1,8 г) и перемешивали в течение 6 ч при барботировании газа H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,65 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,45-1,48 (м, 1H), 1,56-1,60 (м, 1H), 1,87 (м, 3H), 2,89-2,90 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,27-3,34 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 1H), 3,69-3,72 (м, 1H);

Масса (m/z): 118,1 (M+H)⁺.

Получение 21. Гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (I-21)



В соответствии с процедурой, указанной в WO 2013/055577, получали транс-4-аминотетрагидропиран-3-ол. Это соединение преобразовывали в хлористоводородную соль, используя следующую процедуру.

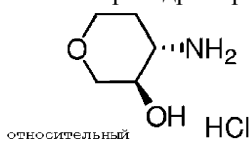
К раствору вышеуказанного соединения (1,2 г, 0,01 моль) в DCM (10 мл) при 0-10°C в атмосфере N₂ медленно добавляли IPA·HCl (17% мас./мас., 2,9 г, 0,08 моль). После добавления реакцию массу оставляли нагреваться до 25°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме. Реакционную массу растирали с диэтиловым эфиром (2×10), растворитель декантировали и твердые вещества сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,5 г;

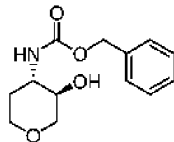
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,53-1,64 (м, 1H), 1,89-1,93 (м, 1H), 2,94-2,99 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,76-3,80 (м, 2H), 5,62-5,64 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,17 (ушир.с, 3H);

Масса (m/z): 118,1 (M+H)⁺.

Получение 22. Гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (изомер-II) (I-22)



Стадия 1. 4-Бензилоксикарбониламино-3-гидрокситетрагидропиран



К раствору транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола гидрохлорида (получение 21, 2,0 г, 0,013 моль) в воде (50 мл) при 0°C добавляли карбонат натрия (6,9 г, 0,06 моль) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли бензилхлороформиат (6,7 г, 0,03 моль) при 0°C, реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,4 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,34-1,44 (м, 1H), 1,74-1,78 (м, 1H), 2,91-2,99 (м, 1H), 3,23-3,30 (м, 3H), 3,34-3,37 (м, 1H), 3,72-3,76 (м, 2H), 4,86-4,89 (д, J=4,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 7,20-7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,35-7,38 (м, 3H);

Масса (m/z): 252,1 (M+H)⁺.

Энантиомеры разделяли хиральной хроматографией.

Изомер-I: Хиральная ВЭЖХ: 99,70%; Условия: CHIRALPAK AD-H, 250×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель = 0,1% DEA в МЕОН; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,8 мл/мин; T=25°C, время удерживания = 7,64 мин, длина волны = 210 нм.

Изомер-II: Хиральная ВЭЖХ: 99,06%; Условия: CHIRALPAK AD-H, 250×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель = 0,1% DEA в МЕОН; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,8 мл/мин; T=25°C, время удерживания = 7,99 мин, длина волны = 210 нм.

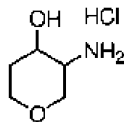
Стадия 2. Гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (изомер-II).

К раствору 4-бензилоксикарбониламино-3-гидрокситетрагидропирана (изомер-II, 0,52 г, 0,0009 моль) в метаноле (25 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,03 г, 0,00002 моль) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч и фильтровали массу через целит. Фильтрат подкисляли IPA·HCl (5 объемов) и концентрировали в вакууме с получением транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола гидрохлорида.

Выход: 0,15 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,54-1,58 (м, 1H), 1,88-1,92 (м, 1H), 2,92-3,01 (м, 2H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,78-3,83 (м, 2H), 5,60 (ушир.с, 1H), 8,03 (ушир.с, 3H).

Получение 23. Гидрохлорид цис-3-аминотетрагидропиран-4-ола (I-23)



Стадия 1. 4,4-Диметоксидигидропиран-3-он синтезировали в соответствии с PCT/US2010/060007, используя 4,4-диметокситетрагидропиран-3-ол (получение 20, стадия 1).

Выход: 4,1 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 2,11-2,14 (м, 2H), 3,14 (с, 6H), 3,82-3,84 (м, 2H), 3,99 (с, 2H).

Стадия 2. N-Бензил-(4,4-диметокситетрагидропиран-3-ил)амин синтезировали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 получения 20, используя 4,4-диметоксидигидропиран-3-он (стадия 1) и EDC в качестве растворителя. Сырой остаток дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:DCM (1:99).

Выход: 3,4 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,61-1,65 (м, 1H), 1,75-1,82 (м, 1H), 3,12 (с, 6H), 3,35-3,39 (м, 1H), 3,62-3,67 (м, 2H), 3,76-3,85 (м, 2H), 4,23-4,24 (д, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 3H), 8,33 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 252,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. К раствору вышеуказанного соединения (3,4 г, 0,014 моль) в ТГФ (50 мл) при 10-15°C в атмосфере N₂ по каплям добавляли HCl (102 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором K₂CO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (4×100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения, 3-бензиламинотетрагидропиран-4-она.

Выход: 2,4 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,49-1,55 (м, 1H), 1,71-1,78 (м, 1H), 3,39-3,45 (м, 2H), 3,62-3,66 (м, 2H), 3,76-3,78 (м, 2H), 4,47-4,49 (м, 1H), 7,23-7,25 (м, 2H), 7,30-7,33 (м, 3H), 8,34 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 206,2 (M+H)⁺.

Стадия 4. К раствору 3-бензиламинотетрагидропиран-4-она (3,5 г, 0,165 моль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляли алюмогидрид лития (1 M в ТГФ, 20 мл, 0,02 моль), перемешивали в течение 30 мин при этой температуре и нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:хлороформ (2:98) с получением 3-бензиламинотетрагидропиран-4-ола.

Выход: 0,85 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,36-1,39 (м, 1H), 1,73-1,78 (м, 1H), 2,86-2,92 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 2H), 3,35-3,37 (м, 2H), 3,71-3,74 (м, 2H), 3,82-3,85 (м, 1H), 4,88-4,90 (м, 1H), 7,21-7,22 (м, 2H), 7,27-7,32 (м, 3H), 8,33 (ушир.с, 1H);

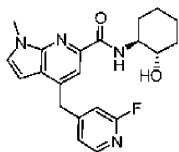
Масса (m/z): 208,2 (M+H)⁺.

Стадия 5. К раствору 3-бензиламинотетрагидропиран-4-ола (0,42 г, 0,002 моль) в метаноле (50 мл) добавляли одной порцией 10% палладий на угле (0,42 г, 0,002 моль) и перемешивали в течение 6 ч при барботировании газом H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме до 1/3 его объема, медленно добавляли IPA·HCl (17% мас./мас., 0,58 г, 0,16 моль) при 0°C и концентрировали в вакууме. Реакционную массу растирали с диэтиловым эфиром (2×10), растворитель декантировали и твердые вещества сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

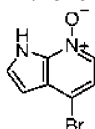
Выход: 0,16 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,43-1,53 (м, 1H), 1,89-1,91 (м, 1H), 2,82-2,85 (м, 1H), 3,18-3,32 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,80-3,83 (м, 1H), 3,89-3,93 (м, 1H), 5,52-5,54 (ушир.с, 1H), 7,99 (ушир.с, 3H).

Пример 1. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. 4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид



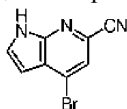
К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,1 г, 0,52 моль) в DCM (120 мл) при 0-5°C в атмосфере N₂ добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (13,5 г, 0,59 моль), нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси DCM:метанол (98:2) с получением 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида.

Выход: 8,3 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,50-6,51 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,32-7,33 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,56-7,57 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,07-8,08 (д, J=6,5 Гц, 1H), 12,88 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 213,1 (M+H)⁺, 215,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



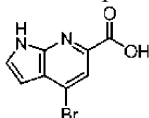
К раствору 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида (8,1 г, 0,038 моль) в ацетонитриле (80 мл) при 20-25°C в атмосфере N₂ добавляли триметилсилилцианид (56,4 г, 0,57 моль), нагревали до 85°C и перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (30:70) с получением 4-бром-6-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.

Выход: 4,96 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,60-6,61 (м, 1H), 7,97-7,98 (м, 1H), 8,02-8,3 (м, 1H), 12,67 (с, 1H);

Масса (m/z): 222,0 (M+H)⁺, 223,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



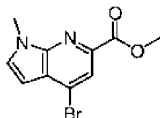
К раствору гидроксид калия (10,1 г, 0,18 моль) в воде (130 мл) при 25°C добавляли 4-бром-6-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (2 г, 0,009 моль) и нагревали до 100°C в течение 7 ч. Реакционную массу охлаждали до 2-5°C, подкисляли разбавленной HCl, фильтровали твердые вещества, растворяли в 200 мл смеси DCM:метанол (80:20) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты.

Выход: 2,0 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,53 (с, 1H), 7,86-7,88 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 12,45 (с, 1H), 13,14 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 241,1 (M+H)⁺, 243,0 (M+H)⁺.

Стадия 4. Метил 4-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



К суспензии гидрида натрия (0,99 г, 0,024 моль) в ДМФ (10 мл) добавляли раствор 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (2,0 г, 0,0083 моль) в ДМФ (10 мл) в атмосфере N₂ при 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли метилйодид (1,6 мл, 0,025 моль) при комнатной температуре и нагревали до 65°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (75 мл) и экстрагиро-

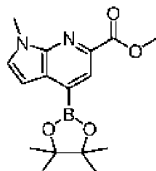
вали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (30:70) с получением метил 4-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата.

Выход: 1,51 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,89 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 6,56-6,57 (д, J=3,45 Гц, 1H), 7,93-7,94 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H);

Масса (m/z): 269,0, 271,1 (M+H)⁺.

Стадия 5. Метил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилат



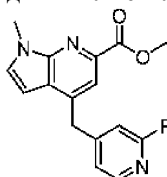
К раствору метил 4-бром-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата (0,49 г, 0,0018 моль) в толуоле (15 мл) в герметически закрытом сосуде в атмосфере N₂ при 25°C добавляли ацетат калия (0,57 г, 0,0058 моль), бис-(пинаколато)дистор (0,57 г, 0,0023 моль) и комплекс дихлорида 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (0,10 г, 0,00012 моль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через пад из целита и промывали толуолом (2×10). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (30:70) с получением метил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата.

Выход: 0,4 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,36 (с, 12H), 3,88 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 6,74-6,75 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,85-7,86 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H);

Масса (m/z): 317,2 (M+H)⁺.

Стадия 6. Метил 1-метил-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилат



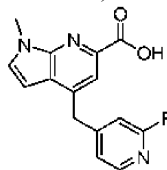
К раствору метил 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата (0,45 г, 0,0014 моль) в смеси 8 мл ТГФ и 0,8 мл воды в атмосфере N₂ добавляли 4-бромметил-2-фторпиридин (I-1, 0,3 г, 0,0017 моль), карбонат цезия (1,85 г, 0,0056 моль) и комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладия(II) с дихлорметаном 1:1 (0,116 г, 0,00014 моль). Смесь облучали в микроволновом реакторе при 75°C в течение 60 мин, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (30:70) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,32 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,85 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 6,70-6,71 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,25-7,26 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,77-7,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 300,0 (M+H)⁺.

Стадия 7. 1-Метил-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоновая кислота



К раствору метил 1-метил-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата (0,25 г, 0,856 моль) в ТГФ (6 мл) при 25°C добавляли 2н. водный раствор гидроксида натрия (2,6 мл, 0,005 моль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1н. HCl и экстрагировали с помощью этилацетата (3×30 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,05 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,86 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 6,69-6,70 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,25-7,26 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,74-7,75 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,11-8,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 12,83 (ушир.с, 1H);
Масса (m/z): 286,0 (M+H)⁺.

Стадия 8. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид.

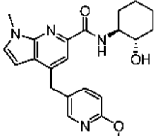
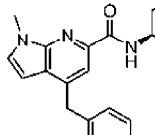
К раствору 1-метил-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,23 г, 0,00081 моль) в ДМФ (10 мл) при 25°C в атмосфере N₂ добавляли HATU (0,372 г, 0,00009 моль), перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид (1S,2S)-2-аминоциклогексанола (0,136 г, 0,00089 моль) и DIPEA (0,6 мл, 0,0032 моль) в течение 10 мин и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×30 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (65:35) с получением указанного в заголовке соединения.

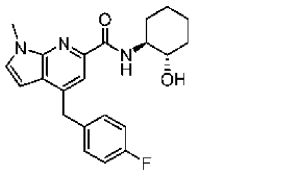
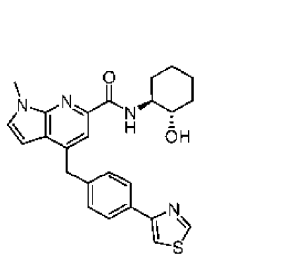
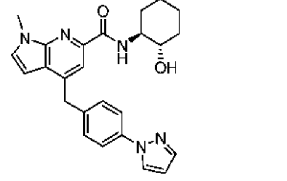
Выход: 0,25 г;

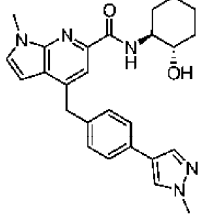
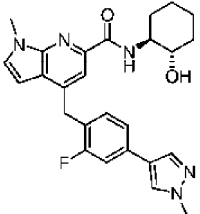
¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4H), 1,64-1,67 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 2H), 3,47-3,48 (м, 1H), 3,60-3,62 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,71-4,72 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,23-7,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,28-8,30 (д, J=7,9 Гц, 1H);

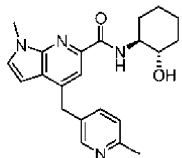
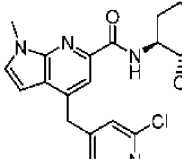
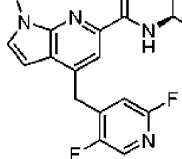
Масса (m/z): 383,4 (M+H)⁺.

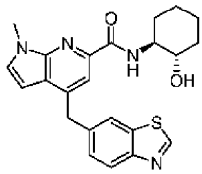
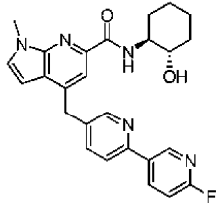
Примеры 2-26. Соединения примеров 2-26 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 1, с некоторыми не критическими изменениями.

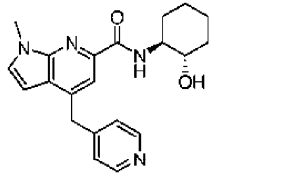
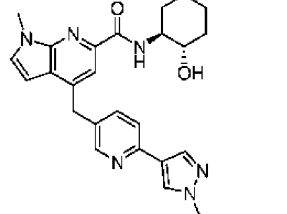
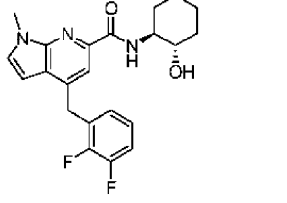
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
2	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метоксипиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,39 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 2,01-2,11 (м, 2H), 3,41-3,53 (м, 1H), 3,77-3,86 (м, 2H), 3,89 (с, 6H), 4,18 (с, 2H), 6,43-6,45 (м, 1H), 6,62-6,64 (м, 1H), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,36-7,38 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,02-8,04 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H); Масса (m/z): 395,3 (M+H) ⁺ .
3	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,39 (м, 4H), 1,78-1,80 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 2H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 1H), 3,82-3,88 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 6,41-6,42 (д, J=3,3 Гц, 1H), 6,80-6,83 (м, 1H), 7,29-7,30 (д, J=3,30 Гц, 1H), 7,55-7,59 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,02-8,04 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,15 (м, 1H); Масса (m/z): 383,4 (M+H) ⁺ .

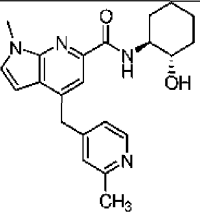
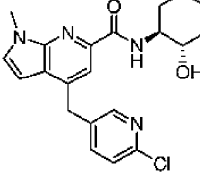
4	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- (4-фторбензил)-1-метил- 1H-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,48 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 2,08-2,15 (м, 2H), 3,51-3,53 (м, 1H), 3,78-3,80 (м, 1H), 3,82-3,85 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,24 (с, 2H), 6,41-6,42 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,92-6,99 (м, 2H), 7,16-7,19 (м, 2H), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,04- 8,05 (д, $J=6,7$ Гц, 1H); Масса (m/z): 382,3 (M+H) ⁺ .
5	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- (4-тиазол-4-илбензил)-1- метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 2H), 1,29-1,36 (м, 2H), 1,62 -1,66 (м, 2H), 1,89-1,95 (м, 2H), 3,46-3,48 (м, 1H), 3,58-3,67 (м, 1H), 3,89-3,98 (с, 3H), 4,32 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, 1H), 6,66-6,67 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 7,35-7,37 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,65-7,76 (д, $J=3,32$ Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,89-7,91 (д, $J=8,04$ Гц, 2H), 8,09-8,09 (д, $J=1,36$ Гц, 1H), 8,26-8,28 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 9,16-9,16 (д, $J=1,32$ Гц, 1H); Масса (m/z): 447,0 (M+H) ⁺ .
6	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,45 (м, 4H), 1,77-1,80 (м, 2H), 2,09-2,15 (м, 2H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,80-3,83 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 6,43-6,44 (д, $J=2,1$

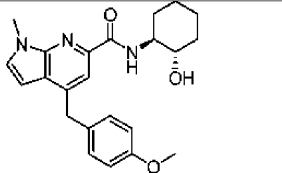
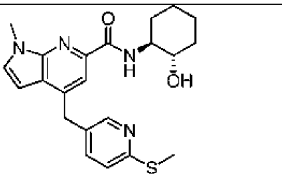
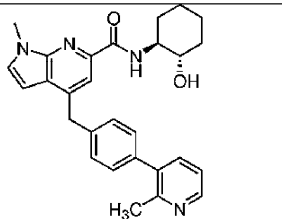
	(4-пиразол-1-илбензил)- 1-метил-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид	Гц, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,29-7,31 (д, J=7,98 Гц, 2H), 7,57-7,59 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,05-8,06 (м, 1H); Масса (m/z): 430,5 (M+H) ⁺ .
7	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- [4-(1-метил-1Н-пиразол- 4-ил) бензил]-1-метил- 1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,29 (м, 4H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,89-1,93 (м, 2H), 3,37-3,41 (м, 1H), 3,46-3,47 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,70-4,72 (м, 1H), 6,66- 6,67 (д, J=3,25 Гц, 1H), 7,25-7,27 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,44-7,46 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,63-7,65 (с, 2H), 7,87 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,26-8,28 (д, J=8,0 Гц, 1H); Масса (m/z): 444,2 (M+H) ⁺ .
8	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- [2-фтор-4-(1-метил-1Н- пиразол-4-ил) бензил]-1- метил-1Н-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,28 (м, 4H), 1,68-1,70 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,82-3,84 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,75-4,78 (м, 1H), 6,51- 6,52 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,11- 7,18 (м, 3H), 7,27-7,28 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,55-7,57 (м, 1H), 7,78-7,79 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,04-8,05 (д, J=6,9 Гц, 1H); Масса (m/z): 462,4 (M+H) ⁺ .

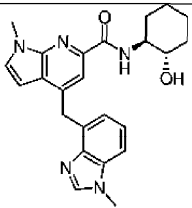
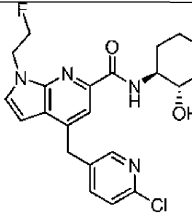
9	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,18-1,37 (м, 4H), 1,75-1,80 (м, 2H), 2,01-2,11 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 3,52-3,53 (м, 1H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 6,42-6,43 (д, $J=3,40$ Гц, 1H), 7,03-7,05 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,27-7,28 (д, $J=3,50$ Гц, 1H), 7,38-7,40 (дд, $J=1,7, 7,7$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,03-8,05 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H); Масса (m/z): 379,2 (M+H) ⁺ .
10	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4H), 1,64-1,67 (м, 2H), 1,90-1,92 (м, 2H), 3,46-3,48 (м, 1H), 3,51-3,62 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,36 (с, 2H), 4,70-4,72 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,30-7,32 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,28-8,30 (м, 2H); Масса (m/z): 399,2 (M+H) ⁺ .
11	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-</p>	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,91-1,94 (м, 2H), 3,47-3,49 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,42 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,66-6,66 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H),

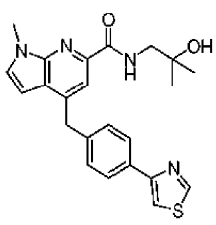
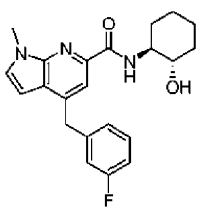
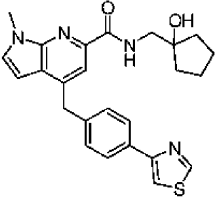
	(2,5-дифторпиридин-4-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	7,65 (с, 1Н), 7,70 -7,71 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,28-8,30 (д, J=7,9 Гц, 1Н); Масса (m/z): 401,2 (M+H) ⁺ .
12	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(бензотиазол-6-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,26 (м, 4Н), 1,62 -1,66 (м, 2Н), 1,89-1,94 (м, 2Н), 3,48-3,49 (м, 1Н), 3,58-3,60 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 4,44 (с, 2Н), 4,71-4,72 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 6,69-6,70 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 7,45 7,47 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 7,65-7,66 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,97-7,99 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,10 (с, 1Н), 8,27-8,29 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 9,31 (с, 1Н); Масса (m/z): 421,0 (M+H) ⁺ .
13	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2'-фтор-[2,5']бипиридинил-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4Н), 1,63 -1,66 (м, 2Н), 1,89-1,95 (м, 2Н), 3,43-3,47 (м, 1Н), 3,59-3,61 (м, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 4,38 (с, 2Н), 4,70-4,71 (д, J=5,3 Гц, 1Н), 6,73-6,74 (д, J=3,2 Гц, 1Н), 7,27-7,30 (дд, J=2,1, 8,4 Гц, 1Н), 7,68-7,69 (д, J=3,1 Гц, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,80-7,82 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,95-7,97 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,27-8,29 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,56-8,60 (м, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н); Масса (m/z): 460,0 (M+H) ⁺ .

14	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(пиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,29 (м, 4H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,90-1,95 (м, 2H), 3,46-3,50 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,32 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, J=5,49 Гц, 1H), 6,64-6,65 (д, J=3,44 Гц, 1H), 7,28-7,29 (д, J=5,36 Гц, 2H), 7,67-7,68 (м, 2H), 8,26-8,28 (д, J=7,96 Гц, 1H), 8,44-8,45 (д, J=5,56 Гц, 2H); Масса (m/z): 365,1 (M+H) ⁺ .
15	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[2-(1-метил-1H-пирразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,17-1,27 (м, 4H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 3,33-3,48 (м, 1H), 3,59-3,60 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,29 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, J=5,32 Гц, 1H), 6,68-6,69 (д, J=3,08 Гц, 1H), 7,52-7,54 (д, J=8,04 Гц, 1H), 7,61-7,63 (д, J=8 Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,26-8,28 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H); Масса (m/z): 445,0 (M+H) ⁺ .
16	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2,6-дифторфенилметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,26 (м, 4H), 1,62-1,66 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 3,46-3,50 (м, 1H), 3,58-3,60 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,63-6,63 (д,

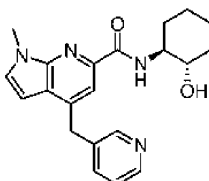
	гидроксициклогексил]-4-(2,3-дифторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид	$J=3,12$ Гц, 1Н), 7,15-7,18 (м, 2Н), 7,30-7,32 (м, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,68-7,69 (д, $J=3,32$ Гц, 1Н), 8,27-8,29 (д, $J=7,88$ Гц, 1Н); Масса (m/z): 400,4 (M+H) ⁺ .
17	 <p>N-[(1S,2S)-2-(4-(2-метилпиридин-4-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4Н), 1,60-1,67 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 2,38 (с, 3Н), 3,46-3,49 (м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 4,24 (с, 2Н), 4,70-4,71 (д, $J=5,4$ Гц, 1Н), 6,64-6,65 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,07-7,08 (д, $J=4,5$ Гц, 1Н), 7,15 (с, 1Н), 7,61-7,67 (м, 3Н), 8,27-8,31 (м, 1Н); Масса (m/z): 379,10 (M+H) ⁺ .
18	 <p>N-[(1S,2S)-2-(4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,26 (м, 4Н), 1,61-1,65 (м, 2Н), 1,88-1,94 (м, 2Н), 3,46-3,47 (м, 1Н), 3,58-3,60 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 4,32 (с, 2Н), 4,68-4,69 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 6,66-6,66 (д, $J=3,2$ Гц, 1Н), 7,39-7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,66-7,67 (д, $J=2,9$ Гц, 1Н), 7,70-7,73 (м, 1Н), 8,25-8,29 (м, 2Н), 8,43 (с, 1Н); Масса (m/z): 399,6 (M+H) ⁺ .

19	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- (4-метоксибензил)-1- метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,26 (м, 4H), 1,61-1,65 (м, 2H), 1,88-1,94 (м, 2H), 3,40-3,46 (м, 1H), 3,57-3,59 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,19 (с, 2H), 4,68-4,70 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 6,62-6,63 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,81-6,83 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,17-7,19 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,59-7,61 (м, 2H), 8,23- 8,25 (д, $J=7,8$ Гц, 1H); Масса (m/z): 394,3 (M+H) ⁺ .
20	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- (2- метилсульфанилпиридин- 5-илметил)-1-метил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин- 6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д.: 1,21-1,24 (м, 4H), 1,61-1,66 (м, 2H), 1,92-1,94 (м, 2H), 3,46-3,47 (м, 1H), 3,57-3,61 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,06 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,69-4,70 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,65-7,66 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 7,97-8,00 (м, 1H), 8,24-8,26 (м, 1H), 8,39-8,40 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H); Масса (m/z): 411,3 (M+H) ⁺ .
21	 <p>N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-4- (2- метилсульфанилпиридин- 5-илметил)-1-метил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин- 6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,90-1,92 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 3,34- 3,37 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 4,35 (с, 2H), 4,71-4,72 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 6,73-6,73 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 6,73-6,73 (д, $J=5,52$ Гц, 1H); Масса (m/z): 411,3 (M+H) ⁺ .

	гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метилпиридин-3-ил)бензил]-1-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	$J=3,4$ Гц, 1Н), 7,26-7,29 (м, 1Н), 7,29-7,31 (д, $J=8,04$ Гц, 2Н), 7,38-7,40 (д, $J=8,04$ Гц, 2Н), 7,57-7,57 (д, $J=1,12$ Гц, 1Н), 7,68-7,72 (м, 2Н), 8,27-8,29 (д, $J=8,16$ Гц, 1Н), 8,42-8,42 (д, $J=1,2$ Гц, 1Н); Масса (m/z): 454,9 (M+H) ⁺ .
22	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(1-метил-1Н-бензимидазол-4-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,26 (м, 4Н), 1,61-1,65 (м, 2Н), 1,89-1,98 (м, 2Н), 3,43-3,48 (м, 1Н), 3,56-3,58 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,88 (с, 3Н), 4,62 (с, 2Н), 4,69 (ушир.с, 1Н), 6,70-6,71 (д, $J=3,3$ Гц, 1Н), 7,04-7,05 (д, $J=6,8$ Гц, 1Н), 7,16-7,18 (т, $J=6,8$ Гц, 1Н), 7,42-7,44 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,61-7,62 (д, $J=3,1$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 8,23-8,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н); Масса (m/z): 418,2 (M+H) ⁺ .
23	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-(2-фторэтил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-</p>	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4Н), 1,61-1,65 (м, 2Н), 2,03-2,05 (м, 2Н), 3,46-3,48 (м, 1Н), 3,58-3,60 (м, 1Н), 4,33 (с, 2Н), 4,64-4,67 (м, 2Н), 4,68-4,76 (м, 2Н), 4,87-4,89 (м, 1Н), 6,17-6,72 (д, $J=3,3$ Гц, 1Н), 7,40-7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,73-7,74 (д, $J=3,5$ Гц, 1Н), 8,26-8,28 (д, $J=7,9$ Гц, 1Н), 8,44-8,45

	6-карбоксамид	(д, J=1,6 Гц, 2H); Масса (m/z): 431,4 (M+H) ⁺ .
24	 <p>N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ м.д.: 1,31 (с, 6H), 2,87 (ушир.с, 1H), 3,52-3,53 (д, J=6,37 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 6,45-6,46 (д, J=3,35 Гц, 1H), 7,27-7,28 (д, J=3,14 Гц, 1H), 7,30-7,32 (д, J=8,01 Гц, 2H), 7,47-7,47 (д, J=1,64 Гц, 1H), 7,81-7,83 (д, J=8,04 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H), 8,44 (м, 1H), 8,85-8,85 (д, J=1,58 Гц, 1H); Масса (m/z): 421,2 (M+H) ⁺ .
25	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,15 (м, 4H), 1,63-1,66 (м, 2H), 1,90-1,98 (м, 2H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 4,70-4,72 (д, J=5,33 Гц, 1H), 6,68-6,67 (д, J=3,22 Гц, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 7,12-7,15 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,66 (с, 2H), 8,26-8,28 (д, J=7,89 Гц, 1H); Масса (m/z): 382,4 (M+H) ⁺ .
26	 <p>N-(1-гидроксициклопентилметил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,61-1,69 (м, 4H), 3,41-3,42 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,33 (с, 2H), 4,70 (с, 1H), 6,68 6,69 (д, J=3,36 Гц, 1H), 7,37-7,39 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,67-7,69 (д, J=5,44 Гц, 2H), 7,89-7,91 (д, J=8,08 Гц, 2H), 8,09-8,10 (д, J=1,68 Гц, 1H), 8,49-8,52 (м, 1H), 9,16-9,16 (д, J=1,64 Гц, 1H); Масса (m/z): 447,4 (M+H) ⁺ .

Пример 27. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(пиридин-3-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



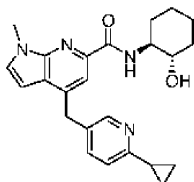
К раствору N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (пример 18, 0,064 г, 0,06 моль) в смеси этанола (1,5 мл), ДМФ (1,5 мл) и ТЕА (0,1 мл) при 25°C добавляли одной порцией 10% Pd/C (0,064 г) и перемешивали в течение 8 ч при барботировании газа H₂. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанольный аммиак:хлороформ (3:97) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,027 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,25 (м, 4H), 1,61-1,65 (м, 2H), 1,88-1,90 (м, 2H), 3,46-3,47 (м, 1H), 3,57-3,60 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 4,69-4,70 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,64-7,67 (м, 3H), 8,25-8,27 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,39-8,40 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H);

Масса (m/z): 365,3 (M+H)⁺.

Пример 28 N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-циклопропилпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



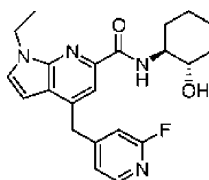
К суспензии N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (пример 18, 0,2 г, 0,0005 моль) в 5 мл при 25°C в атмосфере N₂ добавляли эфир пинакола циклопропилбороновой кислоты (0,15 г, 0,0009 моль), Pd₂dba₃ (0,0046 г), PCy₃ (0,0035 г), водный раствор K₃PO₄ (1,7 М, 0,373 г, 0,0017 моль). Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанольный аммиак:хлороформ (1,4:98,6) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,050 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,21-1,26 (м, 8H), 1,62-1,65 (м, 2H), 1,74-1,91 (м, 3H), 3,45-3,46 (м, 1H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 4,31 (с, 2H), 4,68-4,70 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,17-7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,73 (м, 3H), 8,24-8,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H);

Масса (m/z): 405,3 (M+H)⁺.

Пример 29: N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-этил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



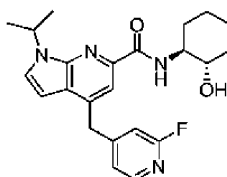
Это соединение синтезировали с использованием процедуры, аналогичной, описанной в примере 1, за исключением стадии 4, в которой метилйодид заменен на этилйодид.

Выход: 0,054 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,27 (м, 4H), 1,41-1,44 (т, 3H), 1,63-1,67 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 3,53-3,55 (м, 1H), 3,59-3,61 (м, 1H), 4,35-4,41 (т, 2H), 4,72-4,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 6,68-6,69 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,48-7,50 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,65-7,66 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,26-8,27 (д, J=3,7 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H);

Масса (m/z): 397,3 (M+H)⁺.

Пример 30. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-изопропил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



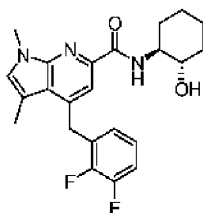
Это соединение синтезировали с использованием процедуры, аналогичной, описанной в примере 1, за исключением стадии 4, в которой метилйодид заменен на изопропилйодид.

Выход: 0,027 г;

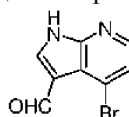
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,47-1,49 (т, 6H), 1,63-1,67 (м, 2H), 1,90-1,97 (м, 2H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,49-3,50 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,69-4,70 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,25-5,29 (м, 1H), 6,70-6,71 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,25-7,26 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,85-7,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,11-8,13 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,24-8,25 (д, J=7,9 Гц, 1H);

Масса (m/z): 411,2 (M+H)⁺.

Пример 31. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2,3-дифторфенилметил)-1,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. 4-Бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксальдегид



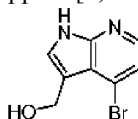
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методикой, описанной в литературе, приведенной в US 2009/0298820 A1.

Выход: 0,21 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 7,58-7,59 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,20-8,21 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,48-10,49 (д, J=6,2 Гц, 1H), 13,16 (с, 1H);

Масса (m/z): 225,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-Бром-3-гидроксиметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



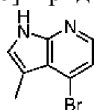
К перемешиваемой суспензии 4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксальдегида (0,4 г, 0,0017 моль) в метаноле (15 мл) добавляли частями боргидрид натрия 0,098 г, 0,0026 моль) с получением прозрачного раствора. После завершения взаимодействия, реакцию смесь концентрировали с получением остаточной массы, которую разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×25 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,35 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,76-4,77 (д, J=4,82 Гц, 2H), 4,86- (ушир.с, 1H), 7,28-7,29 (д, J=5,04 Гц, 1H), 7,46-7,48 (д, J=8 Гц, 1H), 8,02-8,03 (д, J=5 Гц, 1H), 11,82 (с, 1H);

Масса (m/z): 227,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. 4-Бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



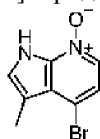
К раствору 4-бром-3-гидроксиметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,46 г, 0,002 моль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) добавляли триэтилсилан (0,51 г, 0,004 моль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 65-70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в холодную воду (20 мл), нейтрализовали NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (3×25 мл). Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,4 г;

^1H -ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ м.д.: 2,53 (с, 3H), 7,30-7,32 (д, $J=9,68$ Гц, 1H), 7,40-7,41 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,02-8,03 (д, $J=5,47$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 211,0 (M+H) $^+$.

Стадия 4. 4-Бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид



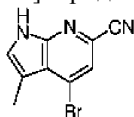
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 1.

Выход: 1,4 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 2,4 (с, 3H), 7,23-7,25 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,30-7,32 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,9-8,0 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 12,43 (с, 1H);

Масса (m/z): 227,0 (M+H) $^+$.

Стадия 5. 4-Бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



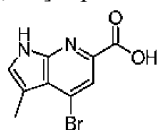
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксида в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 1.

Выход: 0,55 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 2,53 (с, 3H), 7,38 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 9,53 (с, 1H);

Масса (m/z): 236, 237,9 (M+H) $^+$.

Стадия 6. 4-Бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



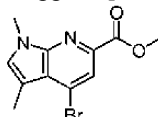
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 примера 1.

Выход: 0,073 г;

^1H -ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 2,46 (с, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 13,06 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 255,0, 256,8 (M+H) $^+$.

Стадия 7. Метил 4-бром-1,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



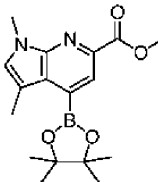
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 1.

Выход: 0,061 г;

^1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,5 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 7,17 (с, 1H), 8,06 (с, 1H);

Масса (m/z): 282,8 (M+H) $^+$.

Стадия 8. Метил 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



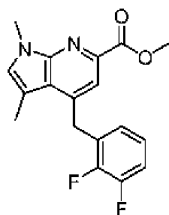
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 4-бром-1,3-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 примера 1.

Выход: 0,047 г;

^1H -ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,39 (с, 12H), 2,44 (с, 3H), 3,9 (с, 3H), 4,0 (с, 3H), 7,20 (с, 1H), 8,2 (с, 1H);

Масса (m/z): 331 (M+1) $^+$.

Стадия 9. Метил 4-(2,3-дифторбензил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилат



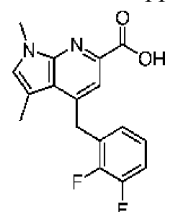
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 примера 1.

Выход: 0,028 г (62%);

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,43 (с, 3Н), 3,88 (с, 6Н), 4,02 (с, 2Н), 6,95 (с, 1Н), 7,13-7,17 (м, 2Н), 7,28-7,33 (м, 1Н), 7,49 (с, 1Н);

Масса (m/z): 330,9 (M+1)⁺.

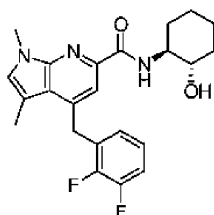
Стадия 10. 4-(2,3-Дифторбензил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 4-(2,3-дифторбензил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 1. Выход: 0,019 г (70%);

Масса (m/z): 317,1 (M+1)⁺.

Стадия 11. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2,3-дифторбензил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид



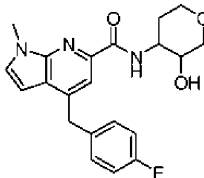
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-(2,3-дифторбензил)-1,3-диметил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1.

Выход: 0,010 г (40%);

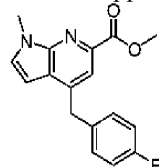
¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,29-1,43 (4Н, т), 1,77-1,80 (2Н, т), 2,03-2,11 (2Н, т), 2,27 (3Н, s), 3,51-3,53 (1Н, т), 3,67-3,70 (1Н, т), 3,84 (с, 3Н), 4,46 (с, 2Н), 6,60-6,62 (ушир.с, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 7,04-7,16 (м, 2Н), 7,28-7,32 (м, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 8,05-8,07 (ушир.с, 1Н);

Масса (m/z): 414,0 (M+1)⁺.

Пример 32. Рацемический транс-N-(3-гидрокси-тетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. Метил 4-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилат



Метил 4-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксилат синтезировали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 примера 1. Полученное неочищенное соединение допол-

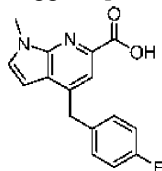
нительно очищали с помощью флэш-хроматографии, используя смесь этилацетат:н-гексан (20:80) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,29 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 6,67-6,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (т, 2H), 7,32-7,38 (т, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,73-7,74 (д, J=3,2 Гц, 1H);

Масса (m/z): 299,0 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-(4-Фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



Метил 4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат преобразовывали в 4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновую кислоту в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 1.

Выход: 0,35 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,86 (с, 3H), 4,27 (с, 2H), 6,66-6,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-7,13 (т, 2H), 7,33-7,35 (дд, J=2,4, 8,2 Гц, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,71-7,72 (д, J=3,4 Гц, 1H), 12,02 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 285,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. Рацемический транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1, используя гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (I-21). Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (1:99) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,36 г (62%);

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,71 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 1H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,80-3,85 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,99-5,02 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,65-6,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64-7,67 (м, 2H), 8,42-8,44 (д, J=8,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Пример 33. транс-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I).

Выход: 0,12 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,70 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 2H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,99-5,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,65-6,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64-7,67 (м, 2H), 8,42-8,44 (д, J=8,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Хиральная ВЭЖХ: 99,46%, Условия: CHIRALPAK AD-H 250×4,6 мм 5 мкм; Растворитель А=70,0% МЕОН, В=30,0% IPA, С=0,1% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,70 мл/мин; Т=25°C, время удерживания = 7,25 мин, длина волны = 245 нм.

Пример 34. транс-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II).

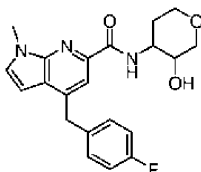
Выход: 0,12 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,71 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 2H), 3,58-3,64 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 4,99-5,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,65-6,66 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64-7,67 (м, 2H), 8,42-8,44 (д, J=8,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Хиральная ВЭЖХ: 97,41%, Условия: CHIRALPAK AD-H 250×4,6 мм 5 мкм; Растворитель А=70,0% МЕОН, В=30,0% IPA, С=0,1% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,70 мл/мин; Т=25°C, время удерживания = 9,36 мин, длина волны = 245 нм.

Пример 35. Рацемический цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с экспериментальной процедурой, опи-

санной в примере 32, используя цис-4-аминотетрагидропиран-3-ол (I-20).

Выход: 0,092 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,62 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,02-4,05 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 5,25-5,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,36-8,38 (д, J=8,3 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Пример 36. цис-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I).

Выход: 0,033 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,62 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,02-4,05 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 5,25-5,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,36-8,38 (д, J=8,3 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Хиральная ВЭЖХ: 99,58%, Условия: CHIRALPAK AD-H, 250×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% МЕОН, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,7 мл/мин; Т=25°С, время удерживания = 8,37 мин, длина волны = 245 нм.

Пример 37. цис-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II).

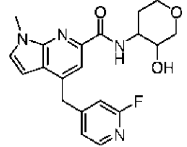
Выход: 0,031 г;

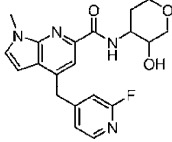
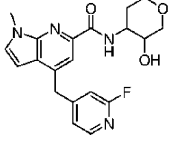
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,59-1,62 (м, 1H), 1,87-1,91 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,04-4,06 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 5,25-5,26 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,36-8,38 (д, J=8,3 Гц, 1H);

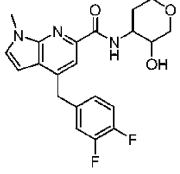
Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

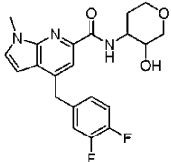
Хиральная ВЭЖХ: 98,88%, Условия: CHIRALPAK AD-H, 25×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% МЕОН, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,7 мл/мин; Т=25°С, время удерживания = 10,31 мин, длина волны = 245 нм.

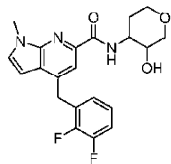
Примеры 38-63. Соединения примеров 38-63 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примерах 32-37, с некоторыми некритическими изменениями.

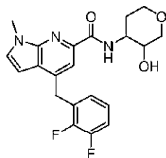
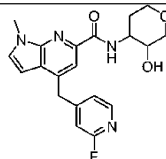
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
38	 <p>Рацемический транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,71 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 3,05-3,13 (м, 1H), 3,58-3,65 (м, 1H), 3,80-3,84 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 5,01-5,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,23-7,24 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,69-7,69 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,45-8,47 (д, J=8,1 Гц, 1H); Масса (m/z): 385,3 (M+H) ⁺ .

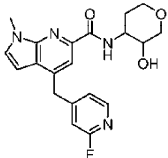
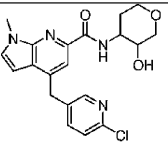
39	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,71 (м, 1H), 1,86 -1,89 (м, 1H), 2,89-2,94 (м, 1H), 3,03-3,08 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 1H), 3,82-3,85 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,39 (с, 2H), 4,99-5,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,68-6,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,24-7,25 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,69 - 7,70 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,45-8,47 (д, J=8,1 Гц, 1H); Масса (m/z): 385,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,94%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=60,0% MeOH, В=40,0% IPA, С=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,50 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=13,13 мин, длина волны=300 нм.
40	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,71 (м, 1H), 1,86 -1,89 (м, 1H), 2,88-2,93 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,82-3,85 (м,

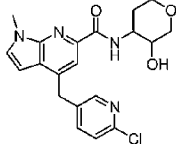
	ил)-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)	3Н), 3,93 (с, 3Н), 4,39 (с, 2Н), 4,99-5,01 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 6,68-6,69 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,24-7,25 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 7,69 - 7,70 (д, J=3,3 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 8,11-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 8,45-8,47 (д, J=8,1 Гц, 1Н); Масса (m/z): 385,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,44%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=60,0% MeOH, В=40,0% IPA, С=0,10% DEА; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,50 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=15,54 мин, длина волны=300 нм.
41	 <p>дис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,60-1,62 (м, 1Н), 1,84-1,94 (м, 1Н), 3,37-3,43 (м, 1Н), 3,45-3,53 (м, 1Н), 3,65 (м, 1Н), 3,74-3,82 (м, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 4,02-4,07 (м, 1Н), 4,30 (с, 2Н), 5,28 (м, 1Н), 6,69-6,69 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 7,14 (м, 1Н), 7,30-7,43 (м, 2Н), 7,69-7,70 (м, 2Н),

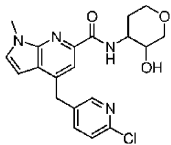
		<p>8,36-8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H); Масса (m/z): 401,9 (M+H)⁺.</p> <p>Хиральная ВЭЖХ: 96,12%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% MeOH, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,7 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=8,65 мин, длина волны=245 нм.</p>
42	 <p>цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	<p>¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,60-1,62 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 3,35-3,43 (м, 1H), 3,51-3,53 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 6,69-6,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,14-7,14 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30-7,43 (м, 2H), 7,67-7,70 (м, 2H), 8,36-8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H); Mass(m/z): 402,0 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 99,01%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% MeOH,</p>

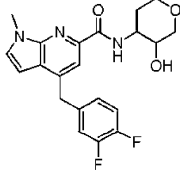
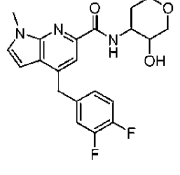
		<p>C=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,7 мл/мин; T=25°C, время удерживания=11,21 мин, длина волны=245 нм.</p>
43	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2,3-дифторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	<p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,67 (м, 1H), 1,85-1,89 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 2H), 3,61 (м, 1H), 3,79-3,85 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,37 (с, 2H), 4,99 (с, 1H), 6,63-6,64 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,30-7,33 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,43-8,45 (д, J=8,2 Гц, 1H); Масса (m/z): 402,0 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 95,96%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель A=30,0% н-гептан, B=40,0% MeOH, C=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; T=25°C, время удерживания=6,82 мин, длина волны=245 нм.</p>

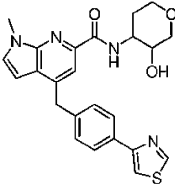
44	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2,3-дифторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,68 (м, 1H), 1,86-1,88 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 2H), 3,59-3,62 (м, 1H), 3,81-3,85 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,38 (с, 2H), 4,99-5,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,63-6,64 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 2H), 7,30-7,32 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,43-8,45 (д, J=8,1 Гц, 1H); Масса (m/z): 402,0 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,84%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% MeOH, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=9,70 мин, длина волны=245 нм.
45	 <p>Рацемический цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-фторпиридин-4-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,62 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 3,43-3,43 (м, 2H), 3,57-3,58 (м, 1H), 3,66-3,80 (м, 2H), 3,87 (м, 3H), 4,05 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 5,25-5,27 (д, J=5,2 Гц, 1H),

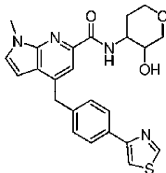
		удерживания=16,43 мин, длина волны=245 нм.
47	 <p>цис-N-(3- гидрокситетрагидропиран-4- ил)-4-(2-фторпиридин-4- илметил)-1-метил-1H- пирроло[2,3-b]пиридин-6- карбоксамид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,60-1,62 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 3,48-3,53 (м, 2H), 3,57- 3,58 (м, 1H), 3,66-3,82 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,05 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 5,27-5,28 (д, J=4,04 Гц, 1H), 6,69- 6,69 (д, J=3,04 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,24-7,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,70- 7,71 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,37- 8,39 (д, J=8,2 Гц, 1H); Масса (m/z): 385,1 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 98,87%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=60,0% н- гептан, В=30,0% этанол, С=10,0% IPA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=18,43 мин, длина волны=245 нм.
48		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,61 (м, 1H), 1,84 -1,93 (м, 1H), 3,30-3,44 (м, 1H), 3,49-

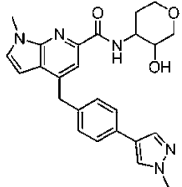
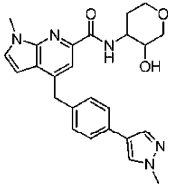
	<p>Рацемический <i>цис</i>-<i>N</i>-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	<p>3,52 (м, 1H), 3,54-3,64 (м, 1H), 3,73-3,81 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,01-4,03 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 5,22-5,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,23-7,25 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56-7,61 (м, 3H), 8,34-8,36 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H); Масса (m/z): 401,2 (M+H)⁺.</p>
49	 <p><i>цис</i>-<i>N</i>-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1<i>H</i>-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,59-1,62 (м, 1H), 1,85-1,93 (м, 1H), 3,39-3,45 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,05-4,07 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 5,25-5,27 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,69-6,70 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,41-7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70-7,74 (м, 3H), 8,36-8,38 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H); Масса (m/z): 401,2 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 99,83%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% этанол, С=30,0% IPA; Скорость потока подвижной фазы с</p>

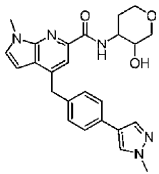
		<p>постоянным составом=0,50 мл/мин; T=25°C, время удерживания=17,02 мин, длина волны=245 нм.</p>
50	 <p>цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	<p>¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,59-1,62 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,34 (с, 2H), 5,25-5,27 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,69-6,70 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,41-7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,70-7,75 (м, 3H), 8,36-8,38 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,45-8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H); Масса (m/z): 401,2 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 93,41%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% этанол, С=30,0% IPA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,50 мл/мин; T=25°C, время удерживания=22,98 мин, длина волны=245 нм.</p>

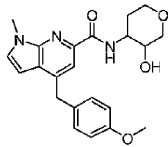
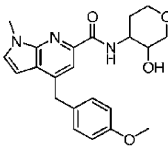
51	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,87-1,89 (м, 1H), 3,02-3,08 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,36-3,38 (м, 1H), 3,59-3,63 (м, 1H), 3,80-3,87 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,29 (с, 2H), 4,99-5,00 (д, J=5,72 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, 1H, J=3,2 Гц), 7,14 (м, 1H), 7,29-7,41 (м, 2H), 7,67 (с, 2H), 8,43-8,45 (м, J=8,15 Гц, 1H); Mass(m/z): 401,9 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 95,32%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н-гептан, В=40,0% MeOH, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=7,04 мин, длина волны=245 нм.
52	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-1-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,62-1,68 (м, 1H), 1,70-1,72 (м, 1H), 3,05-3,08 (т, J=10,4 Гц, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,58-3,64 (м, 1H), 3,79-3,87 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,29 (с, 2H), 5,01

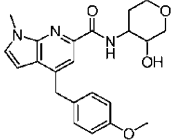
	метил-1Н-пирроло [2, 3- b] пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)	(ушир.с, 1Н), 6,67-6,68 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 7,14- 7,15 (м, 1Н), 7,29-7,42 (м, 2Н), 7,67 (с, 2Н), 8,43-8,45 (м, J=8,2 Гц, 1Н); Mass (m/z): 402,0 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 97,10%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=30,0% н- гептан, В=40,0% MeOH, С=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=9,40 мин, длина волны=245 нм.
53	 <p>Рацемический транс-N-(3- гидрокситетрагидропиран-4- ил)-4-[4-(тиазол-4- ил) бензил]-1-метил-1Н- пирроло [2, 3-<i>b</i>] пиридин-6- карбоксамид</p>	¹ Н-ЯМР (DMCO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1Н), 1,86-1,89 (м, 1Н), 3,02-3,07 (м, 1Н), 3,34- 3,36 (м, 1Н), 3,61 (м, 1Н), 3,78-3,85 (м, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 4,32 (с, 2Н), 4,99-5,01 (д, J=5,52 Гц, 1Н), 6,67- 6,69 (м, 1Н), 7,36-7,38 (д, J=8,08 Гц, 2Н), 7,66-7,68 (м, 2Н), 7,89- 7,91 (д, J=8,04 Гц, 2Н), 8,09-8,09 (д, J=1,40 Гц, 1Н), 8,43-8,45 (д, J=8,16 Гц, 1Н), 9,16-

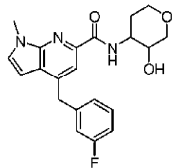
55	 <p>транс-N-(3- гидрокситетрагидропиран-4- ил)-4-[4-(тиазол-4- ил)бензил]-1-метил-1H- пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6- карбоксамид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,70 (м, 1H), 1,88-1,90 (м, 1H), 3,02-3,08 (м, 1H), 3,35- 3,38 (м, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,81-3,84 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,32 (с, 2H), 4,99 (ушир.с, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,23 Гц, 1H), 7,36- 7,38 (д, J=7,94 Гц, 2H), 7,66-7,67 (д, J=3,26 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,89- 7,91 (д, J=7,97 Гц, 2H), 8,08-8,09 (д, J=1,74 Гц, 1H), 8,41-8,43 (д, J=8,13 Гц, 1H), 9,16- 9,16 (д, J=1,77 Гц, 1H); Масса (m/z): 449,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 90,82%, Метод: CHIRAL PAK AD-H, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=55,0% MeOH, В=45,0% IPA, С=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,50 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=28,34 мин, длина волны=250 нм.
----	--	--

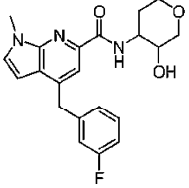
56	 <p>Рацемический транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,87-1,90 (м, 1H), 3,02-3,07 (м, 2H), 3,59-3,62 (м, 1H), 3,80-3,81 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 4,99-5,01 (д, J=5,76 Гц, 1H), 6,66-6,68 (м, 1H), 7,25-7,27 (д, J=7,98 Гц, 2H), 7,44-7,46 (д, J=8,02 Гц, 2H), 7,66-7,67 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, J=8,17 Гц, 1H); Масса (m/z): 446,3 (M+H) ⁺ .
57	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,61-1,71 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 2,89-3,02 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,81 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 5,00-5,01 (д, J=5,72, 1H), 6,67-6,67 (д, J=3,36 Гц, 1H), 7,25-7,27 (д, J=7,92 Гц, 2H), 7,44-7,46 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,66 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, J=8,14 Гц, 1H); Масса (m/z): 446,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,51%.

		<p>Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=90,0% МеОН, В=10,0% IPA, С=0,10% DEА; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,80 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=11,61 мин, длина волны=250 нм.</p>
58	 <p>транс-N-(3- гидрокситетрагидропиран-4- ил)-4-[4-(1-метил-1H- пиразол-4-ил)бензил]-1- метил-1H-пирроло[2,3- b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	<p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,61-1,71 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 2,89-3,02 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,81 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 5,00-5,01 (д, J=5,72, 1H), 6,67- 6,67 (д, J=3,36 Гц, 1H), 7,25-7,27 (д, J=7,92 Гц, 2H), 7,44-7,46 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,66 (с, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,42-8,44 (д, J=8,14 Гц, 1H); Масса (m/z): 446,3 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 94,53%, Метод: CHIRAL PAK IC, 250 × 4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=90,0% МеОН, В=10,0% IPA, С=0,1% DEА; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,80</p>

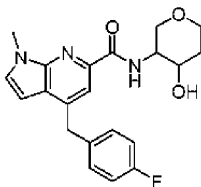
		мл/мин; T=25°C, время удерживания=13,14 мин, длина волны=250 нм.
59	 <p>Рацемический транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ м.д.: 1,73-1,89 (м, 2H), 3,21-3,26 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,65-3,66 (м, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,00-4,08 (м, 2H), 4,22 (с, 2H), 4,65 (м, 1H), 6,46-6,47 (д, J=3,24 Гц, 1H), 6,79-6,81 (д, J=8,48 Гц, 2H), 7,13-7,15 (д, J=8,46 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,11-8,12 (д, J=5,30 Гц, 1H); Масса (m/z): 396,45 (M+H) ⁺ .
60	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,86-1,88 (м, 1H), 3,05-3,07 (м, 1H), 3,58-3,64 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,81-3,83 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 4,21 (с, 2H), 5,00-5,01 (д, J=5,73 Гц, 1H), 6,64-6,65 (д, J=3,31 Гц, 1H), 6,83-6,85 (д, J=8,46 Гц, 2H), 7,91-7,21 (д, J=8,53 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,64-7,65 (д, J=3,34 Гц, 1H), 8,41-8,43 (д, J=8,18 Гц, 1H);

		<p>Масса (m/z): 396,2 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 98,31%, Метод: CHIRAL PAK AD-H 250 × 4,6 мм 5 мкм; Растворитель А=70,0% MeOH, В=30,0% IPA, С=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=8,86 мин, длина волны=245 нм.</p>
61	 <p>транс-N-(3- гидрокситетрагидропиран-4- ил)-4-(4-метоксибензил)-1- метил-1H-пирроло [2,3- b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	<p>¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,86-1,88 (м, 1H), 3,05-3,07 (м, 1H), 3,58- 3,64 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,81-3,83 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 4,21 (с, 2H), 5,00-5,01 (д, J=5,73 Гц, 1H), 6,64- 6,65 (д, J=3,31 Гц, 1H), 6,83-6,85 (д, J=8,46 Гц, 2H), 7,91-7,21 (д, J=8,53 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,64 -7,65 (д, J=3,34 Гц, 1H), 8,41- 8,43 (д, J=8,18 Гц, 1H); Масса (m/z): 396,2 (M+H)⁺. Хиральная ВЭЖХ: 95,68%, Метод: CHIRAL PAK AD-H 250 × 4,6 мм 5 мкм; Растворитель А=70,0%</p>

		MeOH, V=30,0% IPA, C=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,70 мл/мин; T=25°C, время удерживания=11,36 мин, длина волны=245 нм.
62	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 3,04-3,07 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 4,30 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=5,64 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,34 Гц, 1H), 7,02-7,04 (м, 1H), 7,12-7,13 (м, 2H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,66 (с, 2H), 8,45-8,47 (д, J=8,18 Гц, 1H); Масса (m/z): 384,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,66%, Метод: CHIRAL PAK AD-H 250 × 4,6 мм 5 мкм; Растворитель A=100,0% MeOH, V=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,80 мл/мин; T=25°C, время удерживания=6,11 мин, длина волны=245 нм.

63	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(3-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 3,04-3,07 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,81-3,83 (м, 4H), 3,91 (с, 3H), 4,30 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=5,64 Гц, 1H), 6,67-6,68 (д, J=3,34 Гц, 1H), 7,02-7,04 (м, 1H), 7,12-7,13 (м, 2H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,66 (с, 2H), 8,45-8,47 (д, J=8,18 Гц, 1H); Масса (m/z): 384,3 (M+H) ⁺ . Хиральная ВЭЖХ: 99,72%, Метод: CHIRAL PAK AD-H 250 × 4,6 мм 5 мкм; Растворитель А=100,0% MeOH, В=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом=0,80 мл/мин; Т=25°С, время удерживания=8,07 мин, длина волны=245 нм.
----	---	---

Пример 64. Рацемический *цис*-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с экспериментальной процедурой, описанной на стадии 8 примера 1, используя гидрохлорид *цис*-3-аминотетрагидропиран-4-ола (I-23).

Выход: 0,11 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,52 (м, 1H), 1,88-1,91 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,75-3,86 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,67-7,68 (д, J=3,3 Гц, 2H), 8,31-8,33 (д, J=7,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Пример 65. *цис*-N-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I).

Выход: 0,056 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,52 (м, 1H), 1,88-1,91 (м, 1H), 3,22-3,24 (м, 1H), 3,31-3,39 (м, 1H), 3,74-3,76 (м, 2H), 3,81-3,87 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 5,03-5,04 (м, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (т, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,67-7,68 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,31-8,33 (д, J=7,5 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Хиральная ВЭЖХ: 96,53%, Условия: CHIRALPAK AD-H, 250×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=70,0% MeOH, В=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,6 мл/мин; Т=25°С, время удерживания = 7,92 мин, длина волны = 245 нм.

Пример 66. *цис*-N-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II).

Выход: 0,046 г;

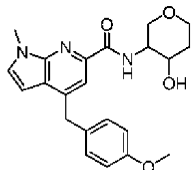
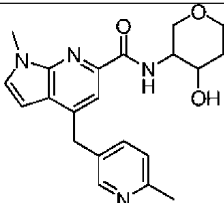
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,52 (м, 1H), 1,88-1,91 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 1H), 3,37-3,42 (м, 1H), 3,75-3,81 (м, 2H), 3,84-3,87 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,66-6,67

(д, J=3,3 Гц, 1H), 7,08-7,12 (т, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,67-7,68 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,31-8,33 (д, J=7,0 Гц, 1H);

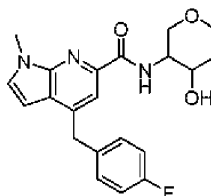
Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Хиральная ВЭЖХ: 99,19%, Условия: CHIRALPAK AD-H, 250×4,6 мм, 5 мкм; Растворитель А=70,0% МЕОН, В=30,0% IPA, D=0,10% DEA; Скорость потока подвижной фазы с постоянным составом = 0,6 мл/мин; T=25°C, время удерживания = 11,2 мин, длина волны = 245 нм.

Примеры 67, 68. Соединения примеров 67, 68 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 64, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
67	 <p>Рацемический <i>цис</i>-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,52 (м, 1H), 1,88-1,91 (д, J=11,1, 1H), 3,26-3,27 (м, 1H), 3,38-3,41 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 4,2 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=4,43 Гц, 1H), 6,65-6,66 (д, J=3,19 Гц, 1H), 6,83-6,85 (п, J=8,33 Гц, 2H), 7,19-7,21 (д, J=8,33 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,66 (д, J=3,19 Гц, 1H), 8,30-8,32 (д, J=7,07 Гц, 1H); Масса (m/z): 396,2 (M+H) ⁺ .
68	 <p>Рацемический <i>цис</i>-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 381,3 (M+H) ⁺

Пример 69. (3S,4S)-N-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид

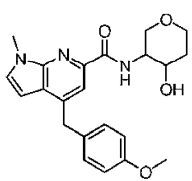
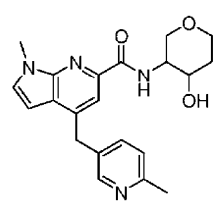


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной на стадии 8 примера 1, используя коммерчески доступный (3S,4S)-3-аминотетрагидро-2H-пиран-4-ол.

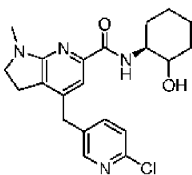
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,52 (м, 1H), 1,88-1,91 (м, 1H), 3,15-3,25 (м, 1H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,75-3,86 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,28 (с, 2H), 5,03-5,04 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,67-7,68 (д, J=3,3 Гц, 2H), 8,31-8,33 (д, J=7,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,2 (M+H)⁺.

Примеры 70, 71. Соединения примеров 70-71 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 69, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
70	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,48-1,51 (м, 1H), 1,85-1,88 (м, 1H), 3,18-3,26 (м, 1H), 3,38-3,52 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,77-3,84 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 4,26 (с, 2H), 5,04-5,05 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,65-6,66 (д, 1H), 7,26-7,28 (д, 2H), 7,42-7,44 (д, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,68-7,69 (д, J=3,4 Гц, 2H), 8,30-8,32 (д, J=7,3 Гц, 1H); Масса (m/z): 396,2 (M+H) ⁺
71	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,51-1,53 (м, 1H), 1,82-1,86 (м, 1H), 3,16-3,24 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,37-3,49 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,73-3,80 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,32 (с, 2H), 5,01-5,03 (д, J=4,3 Гц, 1H), 6,61-6,63 (д, 1H), 7,50-7,55 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,70-7,71 (д, J=3,4 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,28-8,30 (д, J=7,3 Гц, 1H); Масса (m/z): 381,3 (M+H) ⁺

Пример 72. N-[(1*S*,2*S*)-2-Гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид



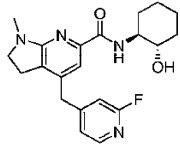
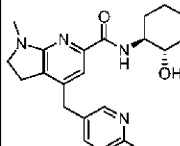
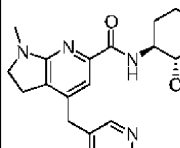
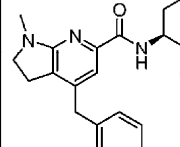
К раствору N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид (пример 18, 0,38 г, 0,0009 моль) в ледяной уксусной кислоте (25 мл) при 25°C добавляли частями цианоборогидрид натрия (0,73 г, 0,0011 моль) при 5-10°C и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остаточной массы, которую гасили ледяной водой (50 мл), подщелачивали раствором щелочи pH ~9 и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (1,5:98,5) с получением указанного в заголовке соединения.

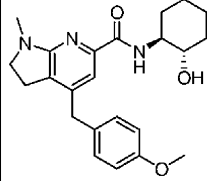
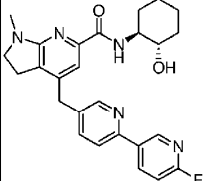
Выход: 0,15 г;

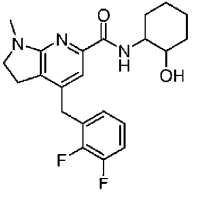
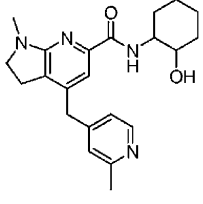
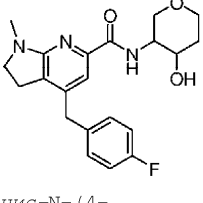
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,25 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,88 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,94-2,96 (т, 2H), 3,36-3,45 (м, 2H), 3,46-3,50 (т, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,68-4,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 7,44-7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,69 (д, J=2,2, 8,1 Гц, 1H), 8,07-8,09(д, J=7,8 Гц, 1H), 8,33-8,33 (д, J=2,0 Гц, 1H);

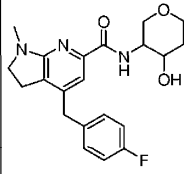
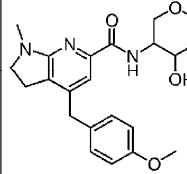
Масса (m/z): 400,9 (M+H)⁺.

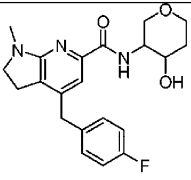
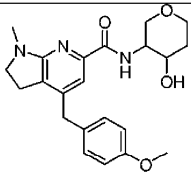
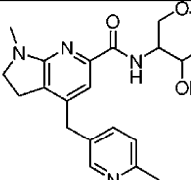
Примеры 73-86. Соединения примеров 73-86 получали из соответствующих соединений предыдущих примеров в соответствии с экспериментальными процедурами, описанными в примере 72, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
73	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,24 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,88 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,92-2,96 (т, 2H), 3,36-3,45 (м, 2H), 3,47-3,51 (т, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,68-4,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,18-7,19 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,08-8,10 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,14-8,15 (д, J=5,1 Гц, 1H); Масса (m/z): 385,0 (M+H) ⁺ .
74	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,24 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,90 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,93-2,97 (т, 2H), 3,35-3,45 (м, 2H), 3,46-3,48 (т, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,67-4,68 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,10-7,13 (д, J=2,7,8,4 Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H); Масса (m/z): 385,0 (M+H) ⁺ .
75	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-1-метил-(6-метилпиридин-3-илметил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,25 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,88 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,94-2,96 (т, 2H), 3,36-3,45 (м, 2H), 3,46-3,49 (т, 2H), 3,82 (с, 2H), 4,67-4,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 7,17-7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,07-8,09 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H); Масса (m/z): 381,0 (M+H) ⁺ .
76	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторфенилметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,27 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,91 (м, 2H), 2,90-2,95 (м, 5H), 3,45-3,49 (м, 4H), 3,84 (м, 2H), 4,68-4,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,97 (с,

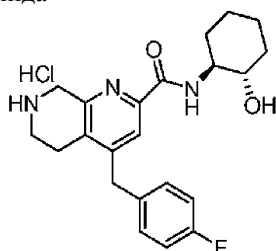
	(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид	^1H , 7,10-7,14 (дд, $J=5,5$, 8,0 Гц, 2H), 7,22-7,26 (дд, $J=5,5$, 8,0 Гц, 2H), 8,07-8,09 (д, $J=7,7$ Гц, 1H); Масса (m/z): 384,2 (M+H) ⁺ .
77	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,85-1,89 (м, 2H), 2,88-2,94 (м, 5H), 3,45-3,49 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 3,77 (с, 2H), 4,68-4,69 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 6,84-6,87 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,10-7,12 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 8,06-8,08 (д, $J=7,7$ Гц, 1H); Масса (m/z): 396,1 (M+H) ⁺ .
78	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2'-фтор-[2,5']бипиридинил)-5-илметил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,58-1,64 (м, 2H), 1,87-1,91 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,97-3,01 (т, 2H), 3,33-3,41 (м, 2H), 3,48-3,52 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 4,67-4,69 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,29-7,31 (дд, $J=2,2$, 8,4 Гц, 1H), 7,74-7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,98-8,00 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,08-8,09 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,59-8,61 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 8,89 (с, 1H); Масса (m/z): 462,2 (M+H) ⁺ .

79	 <p>N-[(1S,2S)-2-(4-(2,3-дифторбензил)-4-гидроксициклогексил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,28 (м, 4H), 1,69-1,75 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,26-3,27 (м, 2H), 3,47-3,48 (м, 1H), 3,50-3,52 (м, 1H), 3,70-3,73 (м, 2H), 3,86-3,90 (м, 2H), 4,32 (ушир.с, 1H), 6,89-6,91 (м, 1H), 6,96-7,06 (м, 2H), 7,23-7,26 (с, 1H), 7,97-7,98 (ушир.с, 1H); Масса (m/z): 402,1 (M+H) ⁺ .
80	 <p>N-[(1S,2S)-2-(4-(2-метил-4-пиридинилметил)-4-гидроксициклогексил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,56-1,60 (м, 2H), 1,79-1,87 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,91-2,95 (м, 2H), 3,18-3,21 (м, 2H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,48-3,55 (м, 1H), 3,95 (с, 2H), 4,51-4,53 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,79-6,81 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,61-7,63 (м, 1H), 8,01 (ушир.с, 1H); Масса (m/z): 381,2 (M+H) ⁺ .
81	 <p>дис-N-(4-гидрохситетрагидропиран-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,47-1,50 (м, 1H), 1,83-1,87 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,92-2,96 (т, 2H), 3,25-3,28 (м, 1H), 3,37-3,39 (м, 1H), 3,48-3,51 (т, 2H), 3,52-3,65 (м, 2H), 3,68-3,79 (м, 2H), 3,90 (с,

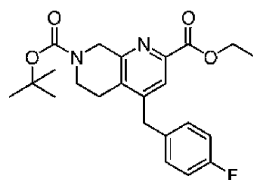
	3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-I)	2H), 5,00-5,03 (м, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 8,31-8,33 (д, J=6,9 Гц, 1H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
82	 <p>цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,47-1,50 (м, 1H), 1,83-1,91 (м, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,92-2,96 (т, 2H), 3,16-3,22 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,46-3,50 (т, 2H), 3,52-3,66 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 5,00-5,03 (м, 1H), 7,08-7,14 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 8,31-8,33 (д, J=6,9 Гц, 1H); Масса (m/z): 386,0 (M+H) ⁺ .
83	 <p>Рацемический цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксibenзил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,27 (м, 2H), 1,49-1,51 (м, 1H), 1,83-1,87 (м, 1H), 3,33-3,37 (м, 1H), 3,38-3,39 (м, 1H), 3,48-3,50 (м, 2H), 3,66-3,68 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,80-3,82 (м, 2H), 4,03 (с, 2H), 5,01-5,02 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,85-6,87 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,97 (с, 1H), 7,11-7,13 (д, J=8,2 Гц, 2H), 8,12-8,14 (д, J=7,5 Гц, 1H); Масса (m/z): 398,3

		(M+H) ⁺ .
84	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 386,4 (M+H) ⁺ .
85	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-метоксибензил)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 398,3 (M+H) ⁺ .
86	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-2,3-</p>	Масса (m/z): 383,3 (M+H) ⁺ .
	дигидро-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	

Пример 87. Гидрохлорид N-[(1*S*,2*S*)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. Этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4-фторбензил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилат



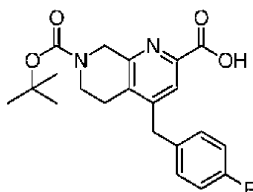
К раствору этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-хлор-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилата

(0,2 г, 0,0005 моль, полученного в соответствии с патентной публикацией WO 2016/029454 A1), в сухом ТГФ (12 мл) в атмосфере N₂ добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,015 г, 0,000029 моль) и дегазировали в течение 5 мин. Хлорид 4-фторбензилцинка (1,5 мл, 0,5 М в ТГФ, 0,0007 моль) перемешивали в течение 2 ч, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой (30 мл), насыщенным соевым раствором (30 мл) и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,2 г;

Масса (m/z): 415,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 7-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(4-фторбензил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2-карбоновая кислота



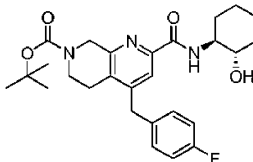
К раствору трет-бутил 2-этил 4-(4-фторбензил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2,7-дикарбоксилата (0,2 г, 0,0004 моль) в 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C добавляли 10 мл насыщенного водного раствора гидроксида лития (0,1 г, 0,002 моль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме с получением остатка, который разбавляли ледяной водой (50 мл), подкисляли 1н. HCl, экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,18 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,42 (с, 9H), 2,84 (м, 2H), 3,67 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,84 (м, 2H), 7,13-7,26 (м, 4H), 8,02 (с, 1H);

Масса (m/z): 387,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. трет-Бутил 4-(4-фторбензил)-2-(2-гидроксициклогексилкарбамоил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-7-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4-фторбензил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1. Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (1:99) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,2 г;

¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,32 (м, 4H), 1,42 (с, 9H), 1,60-1,64 (м, 2H), 1,87-1,89 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,61 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,60 (м, 2H), 4,66 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H), 7,19-7,23 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 8,20-8,22 (д, J=7,6 Гц, 1H);

Масса (m/z): 484,3 (M+H)⁺.

Стадия 4. Гидрохлорид N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамида.

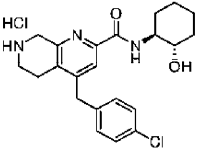
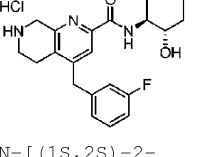
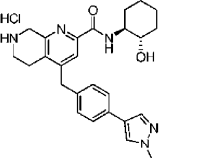
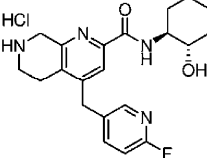
В трет-бутил 4-(4-фторбензил)-2-(2-гидроксициклогексилкарбамоил)-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-7-карбоксилате удаляли защитную группу с помощью IPA·HCl в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 получения 21, с получением указанного в заголовке соединения в виде хлористоводородной соли.

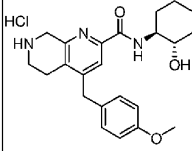
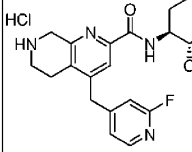
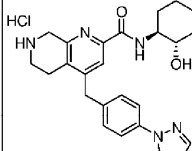
Выход: 0,08 г;

¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,28 (м, 4H), 1,61-1,66 (м, 2H), 1,87-1,89 (м, 2H), 2,96 (т, 2H), 3,39-3,44 (м, 2H), 3,61 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,36 (м, 3H), 7,14-7,18 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,19-8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 9,25 (ушир.с, 2H);

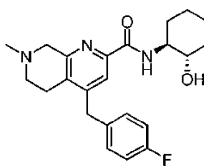
Масса (m/z): 384,3 (M+H)⁺.

Примеры 88-94. Соединения примеров 88-94 получали в соответствии с экспериментальными процедурами, описанными в примере 87, с некоторыми не критическими изменениями.

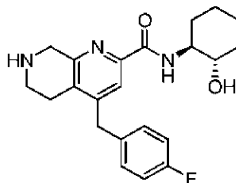
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
88	 <p data-bbox="555 461 858 658">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-хлорбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО;400 МГц) δ м.д.: 1,231,26 (м, 4H), 1,61-1,66 (м, 2H), 1,87 - 1,89 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,95 (м, 2H), 3,38-3,43 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,36- 4,39 (м, 3H), 7,20-7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,38-7,40 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,20-8,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 9,19 (с, 2H); Масса (m/z): 400,0 (M+H) ⁺ .
89	 <p data-bbox="555 909 858 1106">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО;400 МГц) δ м.д.: 1,24 1,26 (м, 4H), 1,61-1,65 (м, 2H), 1,87 - 1,89 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 3,44 (м, 2H), 4,14 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,36 (м, 3H), 7,02-7,09 (м, 2H), 7,37-7,38 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 8,21-8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 9,40 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 384,0 (M+H) ⁺ .
90	 <p data-bbox="555 1357 858 1599">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО;400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,59-1,65 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 2H), 3,00 -3,01 (м, 2H), 3,39-3,44 (м, 4H), 3,84-3,86 (м, 3H), 4,08 (с, 2H), 4,36-4,38 (м, 3H), 7,15-7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49-7,51 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,81- 7,82(д, J=1,2 Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,20-8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 9,32 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 446,0 (M+H) ⁺ .
91	 <p data-bbox="555 1827 858 1915">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО;400 МГц) δ м.д.: 1,24 1,26 (м, 4H), 1,59- 1,66 (м, 2H), 1,87 -1,99 (м, 2H), 2,97-3,00 (с, 2H), 3,36-3,44 (м, 2H), 3,52-3,54(м, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,36 (м, 3H), 7,16-7,18 (м, 1H),

	илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид	7,77-7,81 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,21-8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 9,29 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 385,0 (M+H) ⁺ .
92	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,25 (м, 4H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,86-1,88 (м, 2H), 2,98-3,01 (м, 2H), 3,35-3,39 (м, 2H), 3,54-3,56 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 4,32 4,34 (ушир.с, 3H), 6,88-6,90 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,11 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,20-8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 9,46 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 396,1
93	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,25 (м, 4H), 1,62-1,66 (д, 2H), 1,88-1,91 (д, 2H), 2,93-2,96 (т, 2H), 3,50-3,54 (м, 2H), 3,56-3,58 (м, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,37 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 7,15-7,17 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,18-8,19 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23-8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 9,33 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 385,2 (M+H) ⁺ .
94	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,26 (м, 4H), 1,61-1,65 (м, 2H), 1,87-1,89 (м, 2H), 3,00-3,02 (м, 2H), 3,39-3,44 (м, 2H), 4,15 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,36 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 7,29-7,31 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,78-7,80 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,21-8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,47-8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,35 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 432,5 (M+H) ⁺ .

Пример 95. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид



Стадия 1. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид



В трет-бутил 4-(4-фторбензил)-2-(2-гидроксициклогексилкарбамоил)-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-7-карбоксилате удаляли защитную группу с помощью IPA·HCl в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 получения 21, подщелачивали водным раствором аммиака до pH ~9 и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,05 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,27 (м, 4H), 1,59-1,64 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 2H), 2,67-2,68 (м, 2H), 2,98-2,99 (м, 2H), 3,35-3,38 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,67-4,68 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12-7,22 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 8,12-8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H);

Масса (m/z): 384,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]-нафтиридин-2-карбоксамид.

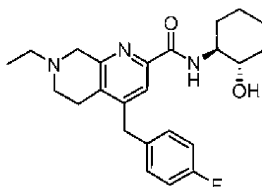
К раствору N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]-нафтиридин-2-карбоксамид (0,034 г, 0,00008 моль) в 1,2-дихлорэтане (5 мл) при 25°C добавляли параформальдегид (0,0034 г, 0,00001 моль), ледяную уксусную кислоту (0,008 мл, 0,00013 моль) и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли триацетоксигоридрид натрия (0,056 г, 0,00026 моль) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (5:95) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,012 г;

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,59-1,64 (м, 2H), 1,88-1,91 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 4,02-4,16 (м, 2H), 4,67-4,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,13-7,24 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 8,12-8,14 (д, J=7,8 Гц, 1H);

Масса (m/z): 398,1 (M+H)⁺.

Пример 96: N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-7-этил-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]-нафтиридин-2-карбоксамид



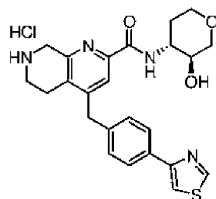
Указанное в заголовке соединение синтезировали из N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 95, используя ацетальдегид вместо параформальдегида. Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (4:96).

Выход: 0,014 г;

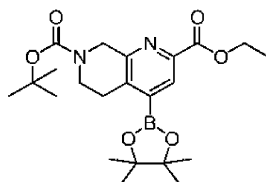
¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,28-1,32 (т, 3H), 1,59-1,64 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 2H), 2,42-2,48 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 3,34-3,43 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 4,35-4,41 (т, 2H), 4,67-4,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,12-7,22 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 8,12-8,14 (д, J=7,8 Гц, 1H);

Масса (m/z): 412,0 (M+H)⁺.

Пример 97. Гидрохлорид транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид (изомер-II)



Стадия 1. Этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-5,8-дигидро-6Н[1,7]нафтиридин-2-карбоксилат



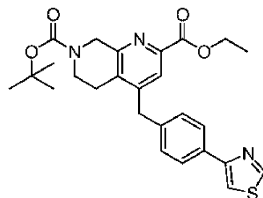
К раствору этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-хлор-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилата (1,0 г, 0,003 моль), полученному в соответствии с патентом WO 2016/029454 А1), в 1,4-диоксане (20 мл) в герметичном сосуде в атмосфере N₂ при 25°C добавляли бис-(пинаколато)дибор (1,1 г, 0,004 моль) и комплекс дихлорида 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) с дихлорметаном (0,24 г, 0,0003 моль) и ацетат калия (1,0 г, 0,011 моль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 22 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), фильтровали через пад из целита и промывали этилацетатом (50 мл×2). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,5 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,15 (с, 12H), 1,29-1,34 (т, 3H), 1,43 (с, 9H), 3,07 (м, 2H), 3,59-3,60 (м, 2H), 4,34-4,36 (кв, 2H), 4,59 (м, 2H), 7,94 (с, 1H);

Масса (m/z): 433,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилат



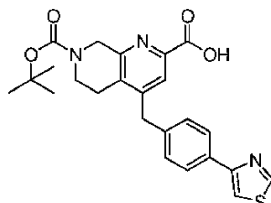
К раствору этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилата (0,4 г, 0,0009 моль) в ТГФ (18 мл) в атмосфере N₂ добавляли 4-(4-бромметилфенил)тиазол (I-14, 0,3 г, 0,0012 моль), карбонат цезия (0,9 г, 0,0027 моль) и дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли бис-(три трет-бутил фосфин)палладий(0) (0,094 г, 0,00018 моль). Реакционную смесь медленно нагревали до 40°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (30:70) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,1 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,29-1,31 (т, 3H), 1,41-1,43 (м, 9H), 2,67 (м, 2H), 2,81 (т, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,30-4,32 (кв, 2H), 4,58 (м, 2H), 7,25-7,27 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,93-7,95 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,13-8,14 (м, J=1,4 Гц, 1H), 9,24 (м, 1H);

Масса (m/z): 480,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 7-(трет-Бутоксикарбонил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-2-карбоновая кислота



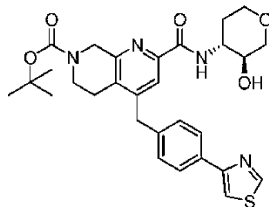
Этил 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6Н-[1,7]нафтиридин-2-карбоксилат преобразовывали в 7-(трет-бутоксикарбонил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6Н-

[1,7]нафтиридин-2-карбоновую кислоту в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 87.

Выход: 0,05 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,41 (с, 9H), 2,81 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,58 (м, 2H), 7,26-7,27 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,93-7,95 (д, J=7,8 Гц, 2H), 8,13 (с, 1H), 9,18 (с, 1H).

Стадия 4. транс трет-Бутил 2-(3-гидрокситетрагидропиран-4-илкарбамоил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-7-карбоксилат (изомер-II)



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-2-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 примера 87, используя гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (изомер-II, I-22). Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (3:97).

Выход: 0,05 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,41-1,43 (с, 9H), 1,55-1,62 (м, 1H), 1,65-1,88 (м, 1H), 2,81 (м, 2H), 3,42-3,62 (м, 4H), 3,78-3,80 (м, 4H), 4,10 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,78 (м, 1H), 7,24-7,26 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,93-7,95 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,12-8,13 (м, J=1,7 Гц, 1H), 8,41-8,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 9,18-9,19 (с, J=1,5 Гц, 1H);

Масса (m/z): 550,9 (M+H)⁺.

Стадия 5. транс-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамида гидрохлорид (изомер-II).

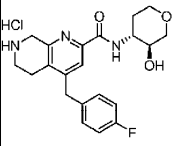
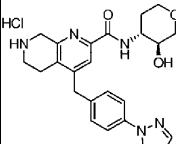
В транс трет-бутил 2-(3-гидрокситетрагидропиран-4-илкарбамоил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-5,8-дигидро-6H-[1,7]нафтиридин-7-карбоксилате (изомер-II) удаляли защитную группу с помощью IPA·HCl в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 87, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,04 г;

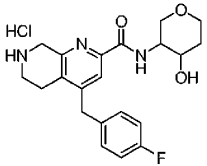
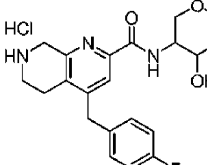
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,62 (м, 1H), 1,65-1,88 (м, 1H), 2,99-3,03 (м, 2H), 3,37-3,57 (м, 4H), 3,78-63,82 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 4,38 (м, 2H), 4,39 (с, 1H), 7,26-7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,94-7,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,13-8,14 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,41-8,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 9,18-9,19 (д, J=1,4 Гц, 1H), 9,21 (ушир.с, 2H);

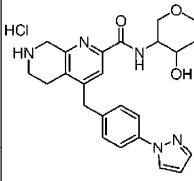
Масса (m/z): 450,9 (M+H)⁺.

Пример 98, 99. Соединения примеров 98 и 99 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 97, с некоторыми некритическими изменениями.

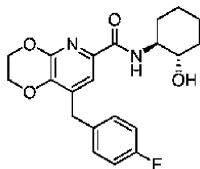
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
98	 <p><i>транс</i>-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтириди-н-2-карбоксамид гидрохлорид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,59-1,63 (м, 1H), 1,79-1,83 (м, 1H), 2,96-2,98 (т, 2H), 3,00-3,05 (м, 2H), 3,42-3,59 (м, 2H), 3,78-3,83 (м, 4H), 4,10 (с, 2H), 4,36 (м, 3H), 7,14-7,19 (м, 2H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 8,40-8,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 9,26 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 386,0 (M+H) ⁺ .
99	 <p><i>транс</i>-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтириди-н-2-карбоксамид гидрохлорид (изомер-II)</p>	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,58- 1,67 (м, 1H), 1,80-1,84 (м, 1H), 3,00-3,05 (м, 2H), 3,30-3,33 (м, 2H), 3,55-3,59 (м, 2H), 3,78-3,83 (м, 4H), 4,15 (с, 2H), 4,35-4,37 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 7,30-7,32 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,78- 7,83 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H), 8,41-8,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,46-8,47 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,41 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 434,2 (M+H) ⁺ .

Примеры 100-102. Соединения примеров 100 и 102 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной на стадии 8 примера 1, используя гидрохлорид цис-3-аминотетрагидропиран-4-ола (I-23), с последующим разделением методом препаративной хиральной ВЭЖХ.

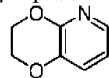
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
100	 <p data-bbox="528 506 906 707">цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид (изомер-I)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,48-1,50 (м, 1H), 1,85-1,88 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 3,18-3,20 (м, 2H), 3,43-3,45 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 3,80-3,82 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,37 (м, 3H), 7,14-7,24 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,28-8,30 (д, J=6,6 Гц, 1H), 9,24 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
101	 <p data-bbox="528 994 906 1196">цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-фторбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид (изомер-II)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,47-1,50 (м, 1H), 1,85-1,88 (м, 1H), 2,98 (м, 2H), 3,16-3,20 (м, 2H), 3,42-3,46 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,80-3,82 (м, 2H), 4,10 (с, 2H), 4,37 (м, 3H), 7,14-7,24 (м, 4H), 7,79 (с, 1H), 8,28-8,30 (д, J=6,8 Гц, 1H), 9,21 (ушир.с,

		2H); Масса (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
102	 <p>Рацемический <i>цис</i>-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-(4-пиразол-1-илбензил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,7]нафтиридин-2-карбоксамид гидрохлорид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,41-1,51 (м, 1H), 1,85-1,88 (м, 1H), 2,99-3,00 (м, 2H), 3,14-3,21 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,71 (м, 3H), 3,80-3,82 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,36-4,38 (м, 3H), 6,54 (с, 1H), 7,29-7,31 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,78-7,81 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,29-8,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,46-8,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,41 (ушир.с, 2H); Масса (m/z): 434,2 (M+H) ⁺ .

Пример 103. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. 2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин



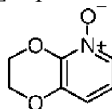
Раствор 2,3-дигидроксипиридина (10,0 г, 0,09 моль) в ацетонитриле (200 мл) в атмосфере N₂ при 25°C добавляли карбонат калия (99,4 г, 0,72 моль), 1-бром-2-хлорэтан (25,7 г, 0,18 моль), йодид натрия (1,3 г, 0,009 моль) и нагревали до 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 6,9 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,22-4,24 (д, 2H), 4,37-4,39 (д, 2H), 6,90-6,95 (м, 1H), 7,26-7,28 (д, J=0,9, 7,8 Гц, 1H), 7,72-7,73 (д, J=1,0, 4,4 Гц, 1H);

Масса (m/z): 137,9 (M+H)⁺.

Стадия 2. 2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-5-оксид



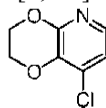
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 1.

Выход: 3,6 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,31-4,33 (дд, J=2,3, 7,9 Гц, 2H), 4,50-4,52 (дд, J=3,6, 7,9 Гц,

2H), 6,85-6,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,93-6,95 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,83-7,85 (д, J=6,4 Гц, 1H);
 Масса (m/z): 154,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-Хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин



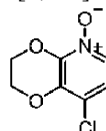
Оксихлорид фосфора (45 мл, 8 объем) добавляли к 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-5-оксиду (3,5 г, 0,02 моль) в атмосфере N₂ при 0°C и затем нагревали до 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остаточного соединения, которое нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия pH ~8 и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (25:75) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,9 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,35-4,36 (д, J=2,1, 4,1 Гц, 2H), 4,44-4,45 (д, J=1,4, 4,0 Гц, 2H), 7,12-7,14 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,69-7,70 (д, J=5,2 Гц, 1H);

Масса (m/z): 171,9 (M+H)⁺.

Стадия 4. 8-Хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-5-оксид



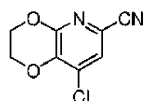
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 1.

Выход: 1,9 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,43-4,44 (д, J=2,0, 4,2 Гц, 2H), 4,55-4,56 (д, J=2,6, 4,1 Гц, 2H), 7,12-7,14 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,87-7,89 (д, J=7,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 188,0 (M+H)⁺.

Стадия 5. 8-Хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



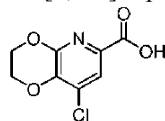
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 1.

Выход: 1,6 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,47-4,54 (м, 4H), 7,97 (с, 1H);

Масса (m/z): 197,0 (M+H)⁺.

Стадия 6. 8-Хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



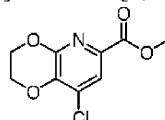
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 примера 1.

Выход: 1,2 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 4,44-4,51 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 13,17 (с, 1H);

Масса (m/z): 216,0 (M+H)⁺.

Стадия 7. Метил 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



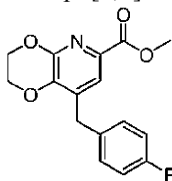
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 1, с использованием карбоната калия в качестве основания, и реакционную смесь перемешивали в течение в течение ночи при 25°C.

Выход: 1,2 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,83 (с, 3H), 4,45-4,52 (м, 4H), 7,76 (с, 1H);

Масса (m/z): 230,0 (M+H)⁺.

Стадия 8. Метил 8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



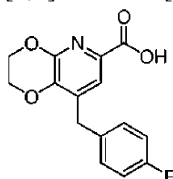
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 87.

Выход: 0,19 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,77 (с, 3Н), 3,95 (с, 2Н), 4,38-4,46 (м, 4Н), 7,10-7,15 (т, 2Н), 7,27-7,30 (т, 2Н), 7,49 (с, 1Н);

Масса (m/z): 304,0 (M+H) $^+$.

Стадия 9. 8-(4-Фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 87.

Выход: 0,18 г;

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,94 (с, 2Н), 4,37-4,38 (м, 2Н), 4,44-4,45 (м, 2Н), 7,11-7,15 (т, 2Н), 7,27-7,30 (т, 2Н), 7,45 (с, 1Н);

Масса (m/z): 290,1 (M+H) $^+$.

Стадия 10. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид.

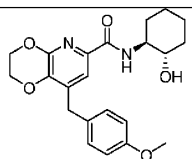
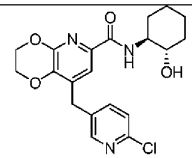
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1. Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (1,5:98,5).

Выход: 0,07 г;

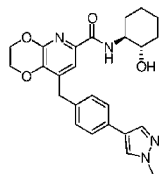
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,21-1,25 (м, 4Н), 1,57-1,63 (м, 2Н), 1,87-1,89 (м, 2Н), 3,35-3,41 (м, 2Н), 3,96 (м, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 4,45 (с, 2Н), 4,65-4,66 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,10-7,15 (м, 2Н), 7,26-7,29 (м, 2Н), 7,41 (с, 1Н), 7,87-7,89 (д, J=7,7 Гц, 1Н);

Масса (m/z): 386,8 (M+H) $^+$.

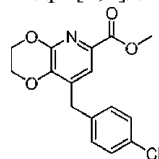
Примеры 104-105. Соединения примеров 104-105 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 103, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по	Характеристические
	номенклатуре IUPAC	
104	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ м.д.: 1,20-1,23 (м, 4H), 1,57-1,62 (м, 2H), 1,84-1,86 (м, 2H), 2,67-2,69 (м, 1H), 3,41-3,42 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 4,37 (д, 2H, J=2,59 Гц), 4,45 (д, 2H, J=2,53 Гц), 4,65-4,67 (д, 1H, J=5,30 Гц), 6,86-6,88 (д, 2H, J=8,36 Гц), 7,14-7,16 (д, 2H, J=8,34 Гц), 7,37 (с, 1H), 7,86-7,88 (д, 1H, J=7,7 Гц); Масса (m/z): 399,2 (M+H) ⁺ .
105	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксидино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 404,80 (M+H) ⁺

Пример 106. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксидино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид



Стадия 1. Метил 8-(4-хлорбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксидино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



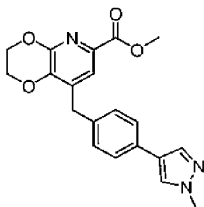
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 87, с некоторыми не критическими изменениями.

Выход: 0,19 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,78 (с, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,36-4,46 (дд, J=3,0, 5,8 Гц, 4H), 7,26-7,28 (д, 2H), 7,35-7,37 (д, 2H), 7,51 (с, 1H);

Масса (m/z): 320,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил 8-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксидино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат



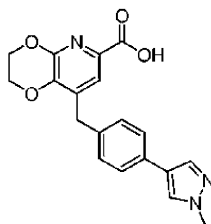
К раствору метил 8-(4-хлорбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата (0,05 г, 0,00015 моль) в ТГФ (8 мл) в атмосфере N₂ добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,14 г, 0,0007 моль), 1н. карбонат цезия (0,4 мл, 0,0007 моль) и дегазировали в течение 10 мин. Затем добавляли бис-(три трет-бутил фосфин)палладий(0) (0,016 г, 0,00003 моль). Реакционную смесь медленно нагревали до 90°C в течение 30 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:этилацетат (2:98) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,06 г;

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,77-3,84 (т, 6Н), 3,94 (с, 2Н), 4,39-4,46 (д, J=2,6 Гц, 4Н), 7,21-7,23 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,47-7,50 (м, 2Н), 7,56 (с, 1Н), 7,80-7,81 (д, J=4,1 Гц, 2Н), 8,08 (с, 1Н);

Масса (m/z): 366,3 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-[4-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 8-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 87.

Выход: 0,043 г;

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,84 (с, 3Н), 3,93 (с, 2Н), 4,39-4,45 (м, 4Н), 7,21-7,23 (м, 2Н), 7,43-7,49 (м, 3Н), 7,81 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 12,80 (ушир.с, 1Н);

Масса (m/z): 352,3 (M+H)⁺.

Стадия 4. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид

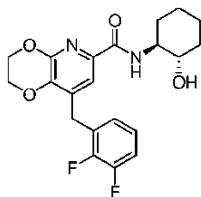
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1. Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (3,5:96,5) с получением чистого соединения.

Выход: 0,03 г;

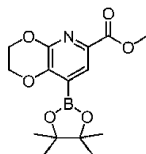
¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,21-1,23 (м, 4Н), 1,57-1,62 (м, 2Н), 1,82-1,84 (м, 2Н), 3,41-3,50 (м, 2Н), 3,84 (с, 3Н), 3,94 (с, 2Н), 4,38-4,58 (д, 4Н), 4,65-4,67 (м, 1Н), 7,20-7,22 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 7,47-7,49 (д, J=7,8 Гц, 2Н), 7,80 (с, 1Н), 7,87-7,89 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н);

Масса (m/z): 449,4 (M+H)⁺.

Пример 107. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид



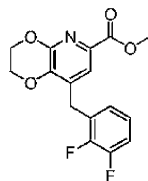
Стадия 1. Метил 8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилат



К перемешиваемой смеси метил 8-хлор-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксилата (50 мг, 0,21 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (82,8 мг, 0,32 ммоль) и ацетата калия (40,60 мг, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) в герметически закрытом сосуде добавляли комплекс дихлор [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) с дихлорметаном (17,75 мг, 0,02 ммоль) и смесь нагревали при 110°C (температура масляной бани) в течение 7 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), фильтровали через целит, промывали насыщенным соевым раствором

(10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением сырой массы указанного в заголовке соединения. Масса (m/z): 322,3 ($M+H$)⁺

Стадия 2. Метил 8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилат

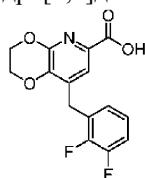


К раствору метил 8-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (50 мг, 0,15 ммоль) в смеси 8 мл ТГФ и 0,8 мл воды в атмосфере N_2 добавляли 2,3-дифторбензилбромид (38,6 мг, 0,18 ммоль), карбонат цезия (152,01 мг, 0,46 ммоль) и комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий (II) с дихлорметаном 1:1 (15,26 мг, 0,01 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (2×30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (40:60) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 56 мг;

Масса (m/z): 322,1 ($M+H$)⁺.

Стадия 3. 8-(2,3-Дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновая кислота



К перемешиваемой смеси метилового эфира 8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (50 мг, 0,15 ммоль) в смеси ТГФ:вода (10 мл: 1 мл) добавляли частями чешуйки NaOH (62,3 мг, 1,5 ммоль) и затем кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли концентрированной HCl ($\text{pH} \sim 2$) и продукт экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл×4). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 27 мг;

Масса (m/z): 308,0 ($M+H$)⁺.

Стадия 4. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид.

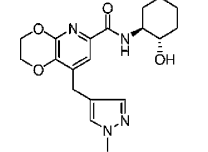
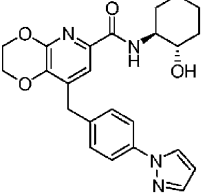
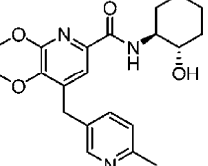
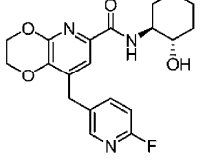
К раствору 8-(2,3-дифторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (0,01 г, 0,00003 моль) в ДМФ (5 мл) при 25°C в атмосфере N_2 добавляли HATU (0,016 г, 0,00004 моль) перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид (1S,2S)-2-амино циклогексанола (0,0041 г, 0,00003 моль) и DIPEA (0,023 мл, 0,0001 моль) в течение 10 мин и перемешивали в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (15 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

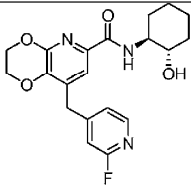
Выход: 0,007 г;

¹H-ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,30 (м, 4H), 1,64-1,67 (м, 2H), 2,00-2,04 (м, 2H), 2,77-2,80 (м, 1H), 3,42-3,44 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 4,42-4,43 (д, $J=2,52$ Гц, 2H), 4,47-4,48 (д, $J=2,22$ Гц, 2H), 4,40-4,51 (д, $J=4,38$ Гц, 1H), 6,87-6,90 (м, 1H), 6,91-7,08 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 8,41-8,43 (д, $J=8,43$ Гц, 1H);

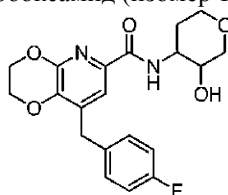
Масса (m/z): 405,1 ($M+H$)⁺.

Примеры 108-112. Соединения примеров 108-112 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 107, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
108	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 373,4 (M+H) ⁺
	метил-1Н-пиразол-4-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	
109	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-(пиразол-1-ил)бензил]-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 435,3 (M+H) ⁺
110	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-метилпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 384,4 (M+H) ⁺
111	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-5-илметил)-2,3-</p>	Масса (m/z): 388,3 (M+H) ⁺

	дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид	
112	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-4-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 388,3 (M+H) ⁺

Пример 113. транс-N-(3-Гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид (изомер-II)



В соответствии с процедурой, описанной на стадии 10 примера 103, синтезировали транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид, используя гидрохлорид транс-4-аминотетрагидропиран-3-ола (изомер-II, I-22). Полученное сырое соединение дополнительно очищали флэш-хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (2,5:97,5) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,06 г;

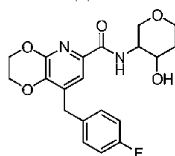
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,61 (м, 1H), 1,76-1,89 (м, 1H), 3,36-3,39 (м, 2H), 3,44-3,57 (м, 2H), 3,69-3,78 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,37-4,38 (д, J=2,8 Гц, 2H), 4,38-4,46 (д, J=2,9 Гц, 2H), 4,93-4,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,10-7,15 (т, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,08-8,10 (д, J=8,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 389,0 (M+H)⁺.

Пример 114-117. Соединения примеров 114-117 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 113, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
114	<p>(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z) : 401,3 (M+H) ⁺ .
115	<p>(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z) : 389,3 (M+H) ⁺ .
116	<p>(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-</p>	Масса (m/z) : 406,7 (M+H) ⁺ .
	[1,4]диоксино[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид	
117	<p>(3<i>S</i>,4<i>S</i>)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(2-метилпиридин-5-илметил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z) : 386,3 (M+H) ⁺ .

Пример 118. Рацемический цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-6-карбоксамид

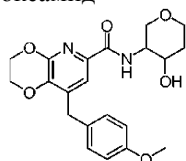


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с экспериментальной процедурой, описанной на стадии 10 примера 103, используя промежуточное соединение, гидрохлорид цис-3-аминотетрагидропиран-4-ола (I-23), и промежуточное соединение, полученное на стадии 9 примера 103.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,47-1,57 (м, 1H), 1,81-1,84 (м, 1H), 3,11-3,19 (м, 1H), 3,44-3,50 (м, 1H), 3,61-3,69 (м, 2H), 3,76-3,79 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,98-4,99 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,10-7,15 (т, 2H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,09-8,11 (д, J=8,1 Гц, 1H);

Масса (m/z): 389,3 (M+H)⁺.

Пример 119. Рацемический цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-6-карбоксамид

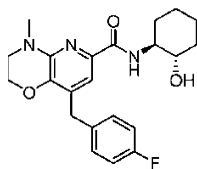


Это соединение получали в соответствии с экспериментальными процедурами, описанными в примере 18, с некоторыми некритическими изменениями.

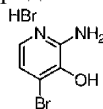
¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ м.д.: 1,44-1,49 (м, 1H), 1,82-1,84 (м, 1H), 2,67-2,69 (м, 1H), 3,11-3,16 (м, 1H), 3,60-3,69 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,76-3,79 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,380-4,385 (д, 2H, J=2,02 Гц), 4,45-4,46 (д, 2H, J=2,30 Гц), 4,98-4,99 (д, 1H, J=4,86 Гц), 6,86-6,88 (д, 2H, J=8,35 Гц), 7,15-7,17 (д, 2H, J=8,26 Гц), 7,38 (с, 1H), 7,96-7,98 (д, 1H, J=7,76 Гц);

Масса (m/z): 401,2 (M+H)⁺.

Пример 120. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Стадия 1. Гидробромид 2-амино-4-бромпиридин-3-ола

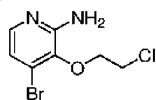


К механически перемешиваемой суспензии 2-аминопиридин-3-ола (20 г, 0,18 моль) в уксусной кислоте (300 мл) при 5-10°C добавляли по каплям бром (11,2 мл, 0,21 моль) и температуру доводили до значения комнатной температуры. Реакционную смесь нагревали при 120-125°C, температуру поддерживали в течение 12 ч и смесь концентрировали с получением неочищенной массы, которую растирали с диэтиловым эфиром (3×50 мл) и сушили в вакууме с получением гидробромид 2-амино-4-бромпиридин-3-ола в виде соединения темно-коричневого цвета, которое использовали как таковое без какой-либо очистки.

Выход: 48,5 г;

Масса (m/z): 189,3, 191,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. 4-Бром-3-(2-хлорэтокси)пиридин-2-иламин



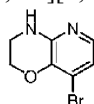
К перемешиваемой суспензии гидробромид 2-амино-4-бромпиридин-3-ола (48 г, 0,17 моль), карбонат калия (85,8 г, 0,62 моль) и йодид натрия (3,9 г, 0,026 моль) в ацетонитриле (500 мл) добавляли бромхлорэтан (63,5 г, 0,44 моль) при комнатной температуре и затем реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением остаточной массы, которую разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (20:80) с получением 4-бром-3-(2-хлорэтокси)пиридин-2-иламина.

Выход: 9,3 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,84-3,88 (т, J=5,21 Гц, 2H), 4,24-4,27 (т, J=4,99 Гц, 2H), 4,97 (ушир.с, 2H), 6,79-6,81 (д, J=5,32 Гц, 1H), 7,63-7,65 (д, J=5,36 Гц, 1H);

Масса (m/z): 251,0, 253,0 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-Бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин



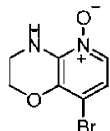
Раствор 4-бром-3-(2-хлорэтокси)пиридин-2-иламина (9,2 г, 0,036 моль) в ДМФ (50 мл) добавляли по каплям к перемешиваемой суспензии гидроксида натрия (2,6 г, 0,065 моль, 60% масляная суспензия) в ДМФ (10 мл) при 15-25°C, затем добавляли йодид натрия (0,5 г, 0,0036 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь добавляли к воде (250 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (60:40) с получением 8-бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазина.

Выход: 6,3 г;

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,56-3,59 (м, 2Н), 4,31-4,33 (м, 2Н), 4,96 (ушир.с, 1Н), 6,77-6,78 (д, J=5,44 Гц, 1Н), 7,46-7,47 (д, J=5,48 Гц, 1Н);

Масса (m/z): 215,1, 217,0 (M+H)⁺.

Стадия 4. 8-Бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-5-оксид



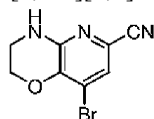
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазина в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 1.

Выход: 5,2 г;

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,48-3,51 (м, 2Н), 4,24-4,26 (м, 2Н), 6,77-6,79 (д, J=7,16 Гц, 1Н), 7,56 (ушир.с, 1Н), 7,66-7,68 (д, J=6,96 Гц, 1Н);

Масса (m/z): 231,1, 233,0 (M+H)⁺.

Стадия 5. 8-Бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбонитрил



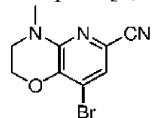
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-5-оксида в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 1.

Выход: 1,9 г;

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,50-3,52 (т, J=4,16 Гц, 2Н), 4,25-4,27 (т, J=4,20 Гц, 2Н), 7,17 (с, 1Н);

Масса (m/z): 240,1, 242,0 (M+H)⁺.

Стадия 6. 8-Бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбонитрил



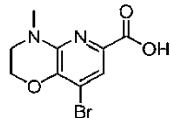
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-бром-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 1.

Выход: 0,39 г;

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,13 (с, 3Н), 3,51-3,53 (т, J=4,34 Гц, 2Н), 4,37-4,39 (т, J=4,30 Гц, 2Н), 7,12 (с, 1Н);

Масса (m/z): 254,0, 256,1 (M+H)⁺.

Стадия 7. 8-Бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



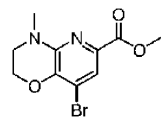
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 примера 1.

Выход: 0,89 г;

¹Н-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,06 (с, 3Н), 3,48 (м, 2Н), 4,33 (м, 2Н), 7,33 (с, 1Н);

Масса (m/z): 273,0, 275,0 (M+H)⁺.

Стадия 8. Метил 8-бром-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксилат



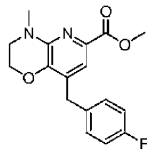
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 1.

Выход: 0,6 г;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 3,21 (с, 3H), 3,49-3,52 (т, $J=4,38$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,37-4,39 (т, $J=4,36$ Гц, 2H), 7,60 (с, 1H);

Масса (m/z): 287,0, 289,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 9. Метил 8-(4-фторбензил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат



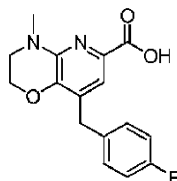
Перемешиваемый раствор метил 8-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата (0,39 г, 0,0013 моль) в сухом ТГФ (15 мл) дегазировали в течение 2 мин и обратно заполняли N_2 , затем добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий (0,034 г, 0,000067 моль) и раствор 4-фторбензилцинкхлорида (4,1 мл, 0,002 моль, 0,5 М в ТГФ). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (50:50) с получением метил 8-(4-фторбензил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата.

Выход: 0,39 г;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 3,19 (с, 3H), 3,45-3,47 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 4,28-4,30 (т, $J=4,44$ Гц, 2H), 6,93-6,97 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, $J=7,29$ Гц, 2H);

Масса (m/z): 317,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 10. 8-(4-Фторбензил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



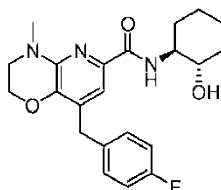
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 8-(4-фторбензил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 1.

Выход: 0,38 г;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 3,04 (с, 3H), 3,42-3,44 (т, $J=3,80$ Гц, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,27-4,29 (т, $J=3,84$ Гц, 2H), 7,04-7,12 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H);

Масса (m/z): 303,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 11. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-(4-фторбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



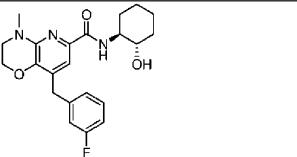
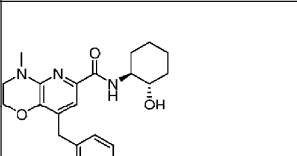
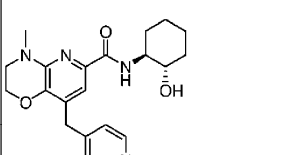
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 8-(4-фторбензил)-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1.

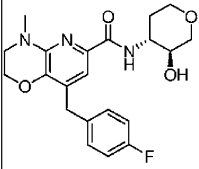
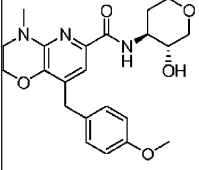
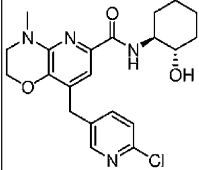
Выход: 0,40 г;

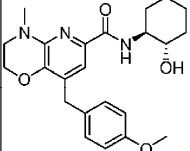
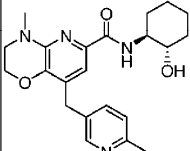
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,39 (м, 4H), 1,73-1,76 (м, 2H), 2,00-2,02 (м, 1H), 2,07-2,11 (м, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,41-3,48 (м, 3H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 4,01-4,02 (д, $J=3,26$, 1H), 4,28-4,30 (т, $J=4,47$ Гц, 2H), 6,90-6,95 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,75-7,77 (д, $J=6,68$ Гц, 1H);

Масса (m/z): 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

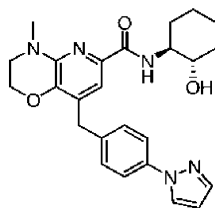
Примеры 121-128. Соединения примеров 121-128 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 120, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
121	 <p data-bbox="544 427 842 633">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(3-фторбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,33 (м, 4H), 1,57-1,64 (м, 2H), 1,84-1,90 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,33-3,35 (м, 2H), 3,47-3,48 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 4,29-4,31 (т, $J=4,08$, 2H), 4,68-4,69 (д, $J=5,37$ Гц, 1H), 7,01-7,06 (м, 4H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,89-7,91 (д, $J=7,72$
		Гц, 1H); Масса (m/z): 400,1 (M+H) ⁺ .
122	 <p data-bbox="544 878 842 1218">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,35 (м, 2H), 1,56-1,57 (м, 2H), 1,83 - 1,84 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 3,27-3,30 (м, 1H), 3,37-3,47 (м, 3H), 3,84 (с, 5H), 4,29-4,31 (м, 2H), 4,68-4,69 (д, $J=5,40$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,16 - 7,18 (д, $J=7,90$ Гц, 2H), 7,44-7,46 (д, $J=8,01$ Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,89-7,91 (д, $J=7,71$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H); Масса (m/z): 462,4 (M+H) ⁺ .
123	 <p data-bbox="544 1393 842 1695">N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-фторпиридин-4-илметил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид</p>	$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,58-1,75 (4H, м), 1,84-1,97 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,39-3,40 (м, 1H), 3,46-3,50 (м, 3H), 3,96 (с, 2H), 4,27-4,29 (м, 2H), 4,68-4,70 (д, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,16-7,17 (д, $J=4,79$ Гц, 1H), 7,90-7,92 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,12-8,13 (д, $J=5,09$ Гц, 1H); Масса (m/z): 401,0 (M+H) ⁺ .

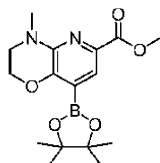
124	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,56-1,57 (м, 1H), 1,59-1,60 (м, 1H), 2,99- 3,14 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,36-3,37 (м, 1H), 3,46-3,53 (м, 3H), 3,74- 3,83 (м, 3H), 3,85 (с, 2H), 4,28-4,30 (м, 2H), 4,97-4,98 (д, $J=5,70$ Гц, 1H), 7,05-7,12 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 2H), 8,00- 8,02 (д, $J=7,98$ Гц, 1H); Масса (m/z): 401,9 (M+H) ⁺ .
125	 <p>транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид (изомер-II)</p>	Масса (m/z): 414,2 (M+H) ⁺ .
126	 <p>N-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-4-метил-2Н-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,33 (м, 2H), 1,57-1,64 (м, 2H), 1,84- 1,97 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,28-3,29 (м, 1H), 3,37-3,38 (м, 1H), 3,42- 3,44 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,28-4,29 (м, 2H), 4,68-4,69 (д, $J=5,45$ Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,41-

	пиридо[3,2- b][1,4]оксазин-6- карбоксамид	7,44 (д, J=8,17 Гц, 1H), 7,65-7,68 (дд, J=2,09, 8,12 Гц, 1H), 7,89-7,91 (д, J=7,66 Гц, 1H), 8,30- 8,31 (д, J=1,85 Гц, 1H); Масса (m/z): 417,4, 419,3 (M+H) ⁺ .
127	 N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-8- (4-метоксибензил)-4- метил-2H-пиридо[3,2- b][1,4]оксазин-6- карбоксамид	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,28-1,38 (м, 2H), 1,57-1,64 (м, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,67-2,69 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,37- 3,38 (м, 2H), 3,47 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 4,30 (м, 2H), 4,68-4,69 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,83-6,85 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,10-7,12 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,88-7,90 (д, J=7,5 Гц, 1H); Масса (m/z): 412,1 (M+H) ⁺ .
128	 N-[(1S,2S)-2- гидроксициклогексил]-8- (2-метилпиридин-5- илметил)-4-метил-2H- пиридо[3,2- b][1,4]оксазин-6- карбоксамид	¹ H-ЯМР (DMCO-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,57-1,64 (м, 2H), 1,84- 1,86 (м, 1H), 1,88-1,97 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 3,46-3,48 (м, 3H), 3,83 (с, 2H), 4,35-4,37 (м, 2H), 4,68- 4,69 (д, J=5,24 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,89-7,91 (д, J=7,56 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H); Масса (m/z): 397,1 (M+H) ⁺ .

Пример 129. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-[4-пирозол-1-илбензил]-4-метил-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамид



Стадия 1. Метил 4-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

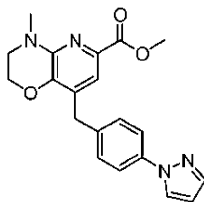


Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 8-бром-4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 5 примера 1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,27 (с, 12H), 3,21 (с, 3H), 3,50-3,52 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,37-4,40 (м, 2H), 7,60 (с, 1H);

Масса (m/z): 335,4 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил 8-[4-пиразол-1-илбензил]-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксилат



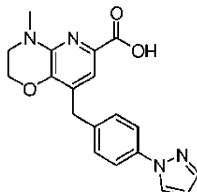
Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 4-метил-8-(4-пиразол-1-ил-бензил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 6 примера 1.

Выход: 0,14 г;

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,20 (с, 3Н), 3,46-3,48 (т, J=4,5 Гц, 2Н), 3,88 (с, 3Н), 3,91 (с, 2Н), 4,29-4,31 (т, J=4,5 Гц, 2Н), 6,44-6,45 (м, 1Н), 7,28-7,28 (м, 3Н), 7,58-7,60 (м, 2Н), 7,70-7,70 (м, 1Н), 7,88-7,88 (д, J=2,3 Гц, 1Н);

Масса (m/z): 365,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-[4-Пиразол-1-илбензил]-4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение синтезировали из метил 4-метил-8-(4-пиразол-1-ил-бензил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксилата в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 1.

Выход: 0,12 г;

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,08 (с, 3Н), 3,47-3,49 (м, 2Н), 4,02 (с, 2Н), 4,32-4,34 (м, 2Н), 6,52 (м, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 7,32-7,34 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,20-7,61 (м, 3Н), 8,43-8,44 (д, J=2,1 Гц, 1Н);

Масса (m/z): 351,2 (M+H)⁺.

Стадия 4. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-8-[4-пиразол-1-илбензил]-4-метил-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксамид

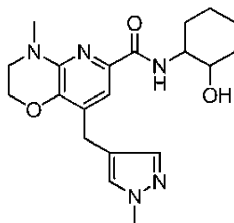
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 4-метил-8-(4-пиразол-1-ил-бензил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1.

Выход: 0,075 г;

¹Н-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,35 (м, 2Н), 1,58-1,64 (м, 2Н), 1,85-1,99 (м, 3Н), 2,33-2,67 (м, 2Н), 3,11 (с, 3Н), 3,33-3,49 (м, 3Н), 3,90 (с, 2Н), 4,31 (м, 2Н), 4,68-4,70 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 6,52 (с, 1Н), 7,09 (с, 1Н), 7,33-7,31 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 7,75-7,71 (м, 3Н), 7,90-7,92 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 8,44 (с, 1Н);

Масса (m/z): 448,1 (M+H)⁺.

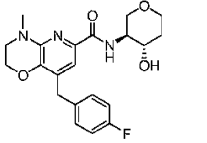
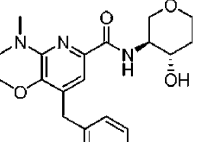
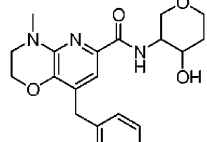
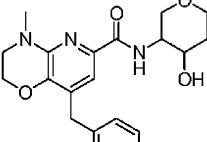
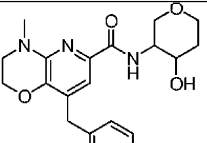
Пример 130. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-4-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-карбоксамид

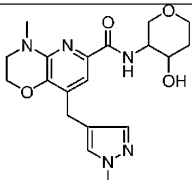


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с экспериментальными процедурами, описанными в примере 129, с некоторыми некритическими изменениями.

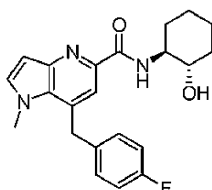
Масса (m/z): 386,3 (M+H)⁺.

Примеры 131-136. Соединения примеров 131-136 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 120, 125, 120, 125, 129 и 130 соответственно, с некоторыми некритическими изменениями.

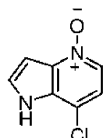
Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
131	 <p>Рацемический <i>цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид</i></p>	<p>Масса (m/z): 402,2 (M+H)⁺.</p>
132	 <p>Рацемический <i>цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-</i></p>	<p>Масса (m/z): 414,3 (M+H)⁺.</p>
	карбоксамид	
133	 <p><i>(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид</i></p>	<p>Масса (m/z): 402,4 (M+H)⁺.</p>
134	 <p><i>(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид</i></p>	<p>Масса (m/z): 414,7 (M+H)⁺.</p>
135	 <p><i>(3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-пиразол-1-илбензил)-4-метил-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид</i></p>	<p>Масса (m/z): 450,4 (M+H)⁺.</p>

136	 <p>(3<i>S</i>, 4<i>S</i>)-<i>N</i>-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-метил-8-(1-метил-1H-пиразол-4-илметил)-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-карбоксамид</p>	Масса (m/z): 388,4 (M+H) ⁺ .
-----	--	--

Пример 137. N-[(1*S*,2*S*)-2-Гидроксициклогексил]-7-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбоксамид



Стадия 1. 7-Хлор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин 4-оксид



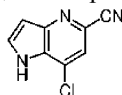
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-хлор-4-азаиндола в соответствии с процедурой, описанной на стадии 1 примера 1.

Выход: 2,36 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,74-6,74 (д, J=3,16 Гц, 1H), 7,23-7,25 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,66-7,67 (д, J=3,04 Гц, 1H), 8,03-8,05 (с, J=6,6 Гц, 1H), 12,42 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 169,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. 7-Хлор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбонитрил



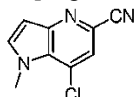
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-хлор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин 4-оксида в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 1.

Выход: 1,65 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ м.д.: 6,83-6,83 (м, 1H), 7,99-8,01 (м, 2H), 12,52 (ушир.с, 1H);

Масса (m/z): 178,3, 180,2 (M+H)⁺.

Стадия 3. 7-Хлор-1-метил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбонитрил



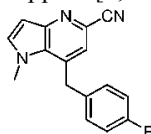
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-хлор-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 4 примера 1.

Выход: 0,2 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 4,17 (с, 3H), 6,77-6,78 (д, J=3,38 Гц, 1H), 7,40-7,41 (д, J=3,25 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H);

Масса (m/z): 192,1, 194,1 (M+H)⁺.

Стадия 4. 7-(4-Фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбонитрил



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-хлор-1-метил-1H-пирроло[3,2-*b*]пиридин-5-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 9 примера 79.

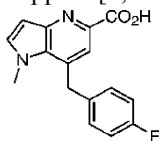
Выход: 0,13 г;

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 3,90 (с, 3H), 4,45 (с, 2H), 6,76-6,77 (д, J=3,17 Гц, 1H), 7,02-7,03 (м,

4H), 7,17 (с, 1H), 7,32-7,32 (д, J=3,01 Гц, 1H);

Масса (m/z): 266,1, 267,2 (M+H)⁺.

Стадия 5. 7-(4-Фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновая кислота



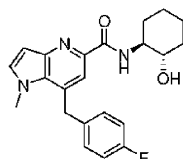
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбонитрила в соответствии с процедурой, описанной на стадии 7 примера 1.

Выход: 0,066 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 3,89 (с, 3H), 4,51 (с, 2H), 6,60-6,61 (д, J=2,31 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 4H), 7,49-7,51 (м, 2H);

Масса (m/z): 285,1 (M+H)⁺.

Стадия 6. N-[(1S,2S)-2-Гидроксициклогексил]-7-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 7-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-карбоновой кислоты в соответствии с процедурой, описанной на стадии 8 примера 1.

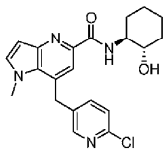
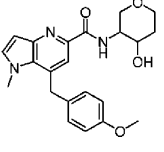
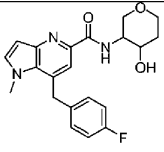
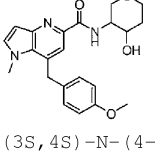
Выход: 0,034 г;

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,31 (м, 4H), 1,60-1,65 (м, 2H), 1,88-1,93 (м, 2H), 3,38-3,44 (м, 1H), 3,45-3,50 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 4,59 (с, 2H), 4,70-4,71 (д, J=5,32 Гц, 1H), 6,64-6,65 (д, J=3,04 Гц, 1H), 7,16-7,17 (м, 4H), 7,53 (с, 1H), 7,65-7,66 (д, J=2,9 Гц, 1H), 8,25-8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H);

Масса (m/z): 382,3 (M+H)⁺.

Примеры 138-142. Соединения примеров 138-142 получали в соответствии с процедурой эксперимента, описанной в примере 137, с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по номенклатуре IUPAC	Характеристические данные
138	<p>Рацемический <i>цис</i>-N-(3-гидроxitетрагидропиран-4-ил)-7-(2-хлорпиридин-5-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,54-1,60 (м, 1H), 1,62-1,64 (м, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,58-3,61 (м, 1H), 3,74-3,83 (м, 5H), 3,99 (с, 2H), 4,97-4,98 (д, J=5,71 Гц, 1H), 6,66-6,67 (д,

	илметил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксаимд	$J=3,14$ Гц, 1Н), 7,47-7,50 (2Н, м), 7,58-7,60 (дд, $J=1,86, 8,3$ Гц, 1Н), 7,69-7,70 (д, $J=3,14$ Гц, 1Н), 8,32-8,32 (д, $J=1,46$ Гц, 1Н), 8,44-8,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н); Масса (m/z): 401,2, 403,2 (M+H) ⁺ .
139	 <p>N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-7-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксаимд</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 2Н), 1,65-1,74 (м, 2Н), 1,88-1,97 (м, 4Н), 3,42-3,46 (м, 1Н), 3,50-3,54 (м, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 4,66 (с, 2Н), 4,69-4,70 (д, $J=5,36$ Гц, 1Н), 6,66-6,66 (д, $J=3,09$ Гц, 1Н), 7,47-7,50 (м, 2Н), 7,58-7,60 (дд, $J=2,07, 8,16$ Гц, 1Н), 7,68-7,69 (д, $J=3,24$ Гц, 1Н), 8,25-8,27 (д, $J=7,71$ Гц, 1Н), 8,31-8,32 (д, $J=1,71$ Гц, 1Н); Масса (m/z): 399,3, 401,2 (M+H) ⁺ .
140	 <p>Рацемический <i>цис</i>-N-(4-гидроxitетрагидропиран-3-ил)-7-(4-метоксибензил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксаимд</p>	Масса (m/z): 396,2 (M+H) ⁺ .
141	 <p>(3S,4S)-N-(4-гидроxitетрагидропиран-3-ил)-7-(4-фторбензил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксаимд</p>	Масса (m/z): 384,4 (M+H) ⁺ .
142	 <p>(3S,4S)-N-(4-гидроxitетрагидропиран-3-ил)-7-(4-метоксибензил)-1-метил-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-5-карбоксаимд</p>	Масса (m/z): 396,4 (M+H) ⁺ .

Пример 143. Определение значений EC_{50} аллостерической активности для мускаринового M1-рецептора.

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую рекомбинантный человеческий мускариновый M1-рецептор и репортерную систему pCRE-Luc. Исследование предлагает нерадиоактивный метод определения связывания соединения с GPCR. В этом конкретном исследовании измеряется уровень внутриклеточного циклического АМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора.

Рекомбинантные клетки содержат репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Вышеуказанные клетки выращивали в белых 96-луночных с прозрачным дном планшетах в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки содержали в бессывороточной среде в течение ночи. К клеткам добавляли повышающиеся концентрации исследуемых соединений вместе с EC_{50} ацетилхолина в среде OptiMEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буфером. Клетки лизировали и люциферазную активность измеряли с помощью люминометра. Единицы люминесценции наносили на график зависимости концентрации соединения с использованием программного обеспечения Graphpad. Значения EC_{50} для соединений определяли как концентрацию, необходимую для стимуляции люциферазной активности на 50% в присутствии EC_{50} ацетилхолина, и результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1
Значения EC_{50} исследуемых соединений

Пример №	EC_{50} (нМ)
1	1479
2	1083
3	977
4	811
5	130
6	15
7	8
8	17
9	1574
10	570
11	1723
12	306
13	617
14	891
15	38
16	1292
17	1626
18	38
19	1113
20	315
21	1053
23	727
24	834

25	362
26	221
27	234
32	486
35	1469
36	3167
37	1251
38	983
39	968
40	755
41	1227
42	2289
43	2531
44	748
45	3148
46	2963
49	1414
50	2916
51	1821
53	31
54	764
55	32
56	38
61	222
72	494
73	786
76	380
77	342
87	241
90	18
97	6
98	109
103	131
104	231
106	14
113	136
120	407
122	85
127	946
129	15
137	641
138	278

Пример 144. Фармакокинетическое исследование на грызунах.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Wistar (260 ± 50 г). Животных содержали раздельно в клетках из полипропилена. За два дня до исследования самцов крыс Wistar анестезировали изофлураном для хирургического размещения катетера в яремной вене. Крыс случайным образом разделяли для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (1 мг/кг) введения ($n=3$ на группу) и не давали корм в течение ночи перед пероральным введением (перорально). Однако крысам, предназначенным для внутривенного дозирования, давали корм и воду в неограниченном количестве.

В заранее определенный момент кровь отбирали через яремную вену и восполняли эквивалентным объемом физиологического раствора. Отобранную кровь переносили в помеченную пробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Как правило, образцы крови отбирали в следующие моменты времени: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Перед проведением исследования плазму отделяли и хранили замороженной при -80°C . Концентрации исследуемых соединений в плазме количественно определяли с помощью соответствующего метода ЖХ-МС/МС с использованием подходящего способа экстракции. Исследуемые соединения определяли количественно в диапазоне калибровки около 1-1000 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и кон-

трольных образцов, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , AUC , $T_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) вычисляли по не-компарментальной модели с использованием стандартной некомпартментальной модели с помощью программного обеспечения версии Phoenix WinNonlin 6,0,4.

Таблица 2

Фармакокинетический профиль исследуемых соединений

Пример №	ROA	C_{\max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг×ч/ мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Клиренс (мл/мин /кг)	F (%)
1	перорально (через зонд)	373 ± 53	875 ± 215	1,3 ± 0,2	–	59 ± 14
	внутривенно (болюс)	–	796 ± 41	1,3 ± 0,3	34 ± 3	
18	перорально (через зонд)	887 ± 74	2713 ± 769	3,6 ± 0,1	–	106 ± 30
	внутривенно (болюс)	–	853 ± 109	1,3 ± 0,2	20 ± 3	
73	перорально (через зонд)	1097 ± 85	1737 ± 296	1,2 ± 0,1	–	78 ± 13
	внутривенно (болюс)	–	742 ± 40	1,1 ± 0,3	22 ± 1,0	
87	перорально (через зонд)	97 ± 39	219 ± 70	0,7 ± 0,3	–	32 ± 10
	внутривенно (болюс)	–	224 ± 66	1,5 ± 0,1	79 ± 27	
103	перорально (через зонд)	825 ± 41	1093 ± 102	0,5 ± 0,2	–	46 ± 4
	внутривенно (болюс)	–	791 ± 11	0,7 ± 0,1	21 ± 0	
120	перорально (через зонд)	69 ± 12	234 ± 76	3,5 ± 3,3	–	13 ± 4
	внутривенно (болюс)	–	593 ± 79	1,2 ± 0,3	28 ± 4	
124	перорально (через зонд)	306 ± 66	526 ± 126	0,50 ± 0,0	–	22 ± 5
	внутривенно (болюс)	–	787 ± 130	1,1 ± 0,1	21 ± 3	

Пример 145. Исследование проникновения в головной мозг грызуна.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Wistar (260±40 г). Трех животных размещали в отдельные клетки. На протяжении всего эксперимента животных неограниченно обеспечивали водой и кормом и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота.

Проникновение в головной мозг у крыс определяли дискретно. За день до введения дозы крыс-самцов линии Wistar подвергали акклиматизации 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.

Предварительно исследуемые соединения подходящим образом подготавливали и вводили перорально при (эквивалент в чистом основании) 3 мг/кг. Образцы крови отбирали с помощью пункции сердца с использованием изофлурановой анестезии. Для отбора мозговой ткани животных умерщвляли. Перед проведением анализа плазму отделяли и образцы мозга гомогенизировали и хранили замороженными при -20°C. Концентрации исследуемых соединений в плазме и головном мозге определяли методом ЖХ-МС/МС.

Количественно определяли исследуемые соединения в плазме и гомогенате мозга соответствующим методом ЖХ-МС/МС с использованием подходящего способа экстракции. Количественно определяли исследуемые соединения в плазме и гомогенате мозга в диапазоне калибровки 1-500 нг/мл. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов,

распределенных по партии. Вычисляли степень отношения головной мозг-плазма (Cb/Cp).

Таблица 3

Данные гематоэнцефалического проникновения исследуемых соединений

Пример №	Проникновение однократной дозы в головной мозг крысы (Cb/Cp) при 3 мг/кг, перорально
1	0,33 ± 0,02
18	0,27 ± 0,06
65	0,32 ± 0,0
87	0,15 ± 0,01
103	0,63 ± 0,05
120	1,37 ± 0,1
124	0,52 ± 0,05

Пример 146. Модель задач распознавания объектов.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Wistar (8-10 недель). Четырех животных размещали в отдельные клетки. За день до проведения эксперимента животным давали на 20% меньше корма. В течение всего эксперимента воду давали в неограниченном количестве. Животных содержали с 12-часовым циклом свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводили на круглой или квадратной арене из акрила. Крыс приучали к отдельным аренам на срок до 1 ч при отсутствии каких-либо объектов в первый день.

Одна группа, состоящая из 12 крыс, получала носитель, а другая группа животных получала исследуемые соединения перед испытаниями ознакомления (T_1) и выбора (T_2). На стадии ознакомления (T_1) крыс по отдельности помещали на арену на 3 мин, в течение которых два одинаковых объекта (a_1 и a_2) располагались на расстоянии 10 см от стенки. Через 24 ч после T_1 проводили испытание на проверку долговременной памяти. Тех же самых крыс помещали на той же арене, что и в испытании T_1 . В процессе проведения стадии выбора (T_2) крысам позволяли исследовать арену в течение 3 мин в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T_1 и T_2 исследования каждого объекта (определяемые как нюхание, облизывание, жевание или движение вибриссы с одновременным направлением носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали с помощью секундомера.

T_1 - общее время, затраченное на изучение знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 - общее время, затраченное на изучение знакомого объекта и нового объекта (a_3+b).

Исследование распознавания объекта выполняли в соответствии с тем, как описано в Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59.

Таблица 4

Данные распознавания новых объектов исследуемых соединений

Пример №	Доза	Среднее время изучения ± стандартная ошибка среднего (сек)		Заключение
		Знакомый объект	Новый объект	
1	3 мг/кг, перорально	12,67 ± 0,95	17,98 ± 1,77	Активный
18	10 мг/кг, перорально	8,00 ± 2,88	14,38 ± 1,62	Активный
103	3 мг/кг, перорально	12,20 ± 1,59	19,17 ± 3,01	Активный
120	10 мг/кг, перорально	10,48 ± 1,02	15,43 ± 1,23	Активный

Пример 147. Модель выполнения задач распознавания объектов (исследование комбинации).

Усиливающие процесс познания свойства соединений по настоящему изобретению оценивали с использованием этой модели.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Wistar (8-10 недель). Четырех животных размещали в отдельные клетки. За день до проведения эксперимента животным давали на 20% меньше корма. В течение всего эксперимента воду давали в неограниченном количестве. Животных содержали с 12-часовым циклом свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и

влажностью. Эксперимент проводили на открытой арене из акрила. Крыс приучали к отдельным аренам (открытое пространство) в течение 20 мин при отсутствии каких-либо объектов в первый день.

Одна группа из 12 крыс получала носитель, а другая группа животных получала соединение формулы (I) или донепезил или соединение формулы (I) и донепезил перед проведением испытания ознакомления (T_1) и испытания выбора (T_2). На стадии ознакомления (T_1) крыс индивидуально помещали на арену на 3 мин, в течение которых два одинаковых объекта (a_1 и a_2) размещали на расстоянии 10 см от стенки. Через 24 ч после T_1 проводили испытание на проверку долговременной памяти. Тех же самых крыс размещали на той же арене, что и при проведении испытания T_1 . В процессе проведения стадии выбора (T_2) крысам позволяли исследовать арену в течение 3 мин в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T_1 и T_2 исследования каждого объекта (определяемые как нюхание, облизывание, жевание или движение вибриссы с одновременным направлением носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировали с помощью секундомера.

T_1 - общее время, затраченное на изучение знакомых объектов (a_1+a_2).

T_2 - общее время, затраченное на изучение знакомого объекта и нового объекта (a_3+b).

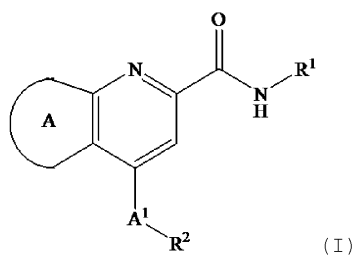
Индекс дифференциации = время, проведенное с новым объектом/(время, проведенное с новым и знакомым объектом).

Исследование распознавания объектов выполняли в соответствии с тем, как описано в Behav. Brain Res., 1988, 31, 47-59.

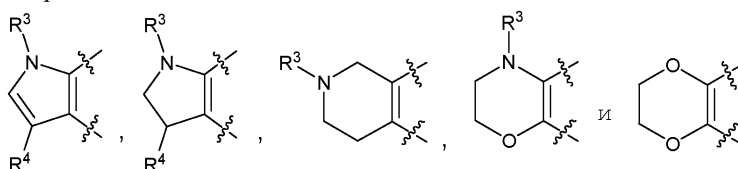
Прокогнитивные эффекты наблюдали при комбинации соединения примера 1 и донепезила. Результаты этого исследования представлены на фиг. 1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

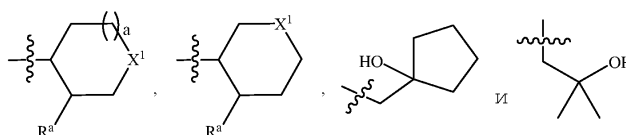


где кольцо А выбирают из



A^1 представляет собой CH_2 , CHF или CF_2 ;

R^1 выбирают из

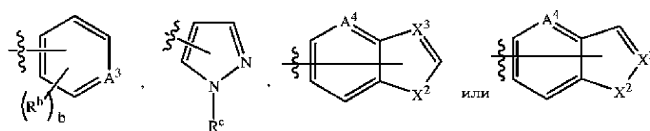


R^a представляет собой OH ;

X^1 независимо выбирают из CH_2 и O ;

a равен 0 или 1;

R^2 выбирают из группы, состоящей из



A^3 представляет собой N или CH ;

A^4 представляет собой CH или CF ;


R^b в каждом случае независимо выбирают из галогена, $-O-(C_{1-4})$ алкила, $-S-(C_{1-4})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-4})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-4}) алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, фенила, пиридила, пиразолила, тиазолила и оксазолила, где фенил, пиридил, пиразолил, тиазолил и оксазолил необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-2})$ алкила, $-S-(C_{1-2})$ алкила, $-(C_{1-2})$ алкила или $-(C_{3-6})$ циклоалкила;

R^c представляет собой водород или $-(C_{1-4})$ алкил;

X² независимо выбирают из NH, -N-(C₁₋₂)алкила, O и S;

X³ независимо выбирают из CH и N;

b равен 0, 1 или 2;

"" представляет собой место присоединения;

R³ представляет собой -(C₁₋₄)алкил, галоген(C₁₋₄)алкил или водород;

R⁴ представляет собой водород, -(C₁₋₄)алкил или галоген(C₁₋₄)алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение выбрано из группы, состоящей из:

- N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метоксипиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-фторпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-тиазол-4-илбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-пиразол-1-илбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метилпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2,5-дифторпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(бензотиазол-6-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2'-фтор[2,5']бипиридинил-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(пиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2,3-дифторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метилпиридин-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-метилсульфанилпиридин-5-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-[4-(2-метилпиридин-3-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(1-метил-1H-бензимидазол-4-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(2-хлорпиридин-5-илметил)-1-(2-фторэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(3-фторбензил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-(1-гидроксициклопентилметил)-4-[4-(тиазол-4-ил)бензил]-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-(пиридин-3-илметил)-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида;

транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);
 рацемического транс-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 рацемического цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 цис-N-(3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида (изомер-I и изомер-II);
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-хлорпиридин-5-илметил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-(2-метилпиридин-5-илметил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-8-[4-пиразол-1-илбензил]-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида;
 N-[(1S,2S)-2-гидроксициклогексил]-4-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 рацемического цис-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида;
 (3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-фторбензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида;
 (3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-метоксибензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]-оксазин-6-карбоксамида;
 (3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-8-(4-пиразол-1-илбензил)-4-метил-2Н-пиридо[3,2-b]-[1,4]оксазин-6-карбоксамида и
 (3S,4S)-N-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-4-метил-8-(1-метил-1Н-пиразол-4-илметил)-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-карбоксамида,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым М1-рецептором, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по п.1 или 2 и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, где заболевание или расстройство выбрано из когнитивных расстройств, боли или расстройства сна.

4. Комбинация для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым М1-рецептором, включающая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 2 и одно или несколько терапевтических средств, выбранных из ингибитора ацетилхолинэстеразы, где ингибитор ацетилхолинэстеразы представляет собой донепезил или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Применение соединения по п.1 или 2 для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым М1-рецептором, где заболевание или расстройство выбрано из когнитивных расстройств, боли или расстройства сна.

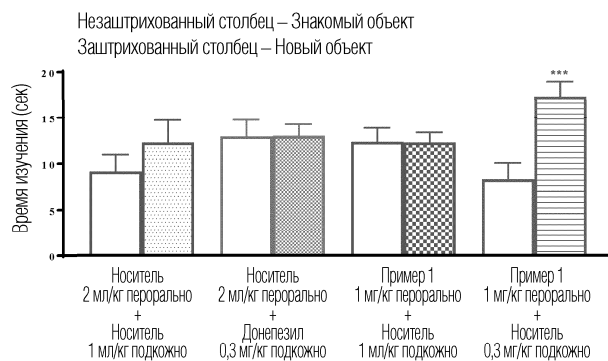
6. Применение по п.5, где когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, сенильной деменции и деменции при общих расстройствах организма.

7. Композиция по п.3, где когнитивное расстройство выбрано из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, сенильной деменции и деменции при общих расстройствах организма.

8. Комбинация по п.4, где заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из деменции при болезни Альцгеймера, деменции при болезни Паркинсона, деменции при болезни Хантингтона, деменции, связанной с синдромом Дауна, деменции, связанной с синдромом Туретта, деменции, связанной с постменопаузой, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, деменции при ВИЧ, деменции при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующей деменции, вызванной

употреблением психоактивных веществ, деменции при болезни Пика, деменции при шизофрении, сенильной деменции и деменции при общих расстройствах организма.

9. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1 или 2 в производстве лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым M1-рецептором, выбранного из когнитивных расстройств, боли и расстройства сна.



Данные представляют собой среднее время изучения \pm стандартная ошибка среднего (***) $P < 0,001$ относительно знакомого объекта, парный t-критерий Стьюдента) $n=7-11$

