

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090995 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.15(22) Дата подачи заявки
2018.10.26

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ M1

(31) 201741038173

(32) 2017.10.27

(33) IN

(86) PCT/IB2018/058372

(87) WO 2019/082140 2019.05.02

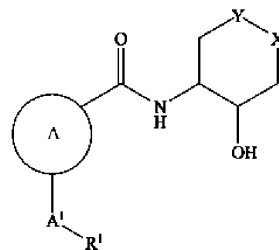
(71) Заявитель:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:

Нироджи Рамакришна, Мохаммед
Абдул Рашид, Схинде Анил Карбхари,
Гаггинапалли Шанкар Редди,
Канчарла Дурга Маллешвари, Пандей
Сантош Кумар, Абрахам Ренни,
Джастии Венкатесварлу (IN)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или к их изотопным формам, стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемой соли (солям) в качестве положительных аллостерических модуляторов мускариновых рецепторов M1 (M1 RAM). Настоящее изобретение описывает получение, фармацевтическую композицию и применение соединения формулы (I)



(I).

A1

202090995

202090995

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562417EA/019

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ МУСКАРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ M1 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или к их изотопным формам, стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям в качестве положительных аллостерических модуляторов мускариновых рецепторов M1 (M1 PAM). Настоящее изобретение также описывает способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и их применение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Мускариновые ацетилхолиновые рецепторы (mAChR), которые относятся к классу A семейства сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR), широко экспрессируются во всем организме. До настоящего времени идентифицировано пять подтипов, обозначаемых M1 - M5, которые отвечают на эндогенный нейромедиатор ацетилхолин (ACh). Они играют ключевую роль в регулировании активности многих важных функций центральной и периферической нервной системы, включая когнитивные функции. M1, M3 и M5 связываются с Gq, тогда как 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 в высокой степени 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). Мускариновый рецептор M1 преимущественно экспрессируется в таких областях головного мозга, как кора головного мозга, гиппокамп и миндалина, которые участвуют в когнитивной деятельности, и поэтому можно ожидать, что селективная активация рецептора M1 будет повышать когнитивные показатели (Annals of Neurology, 2003, 54, 144-146).

Ксаномелин, агонист мускаринового ацетилхолинового рецептора с приемлемой селективностью в отношении подтипов M1 и M4, оказывает значительное влияние на когнитивные функции в клиническом исследовании болезни Альцгеймера (AD) (Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1998, 12(4), 304-312), хотя желудочно-кишечные побочные эффекты привели к высокой частоте отсева в клинических испытаниях. Существует высокая степень консервативности между подтипами мускариновых рецепторов на их ортостерических ацетилхолиновых лиганд-связывающих участках, что затрудняет идентификацию селективного агониста M1.

Для устранения этой проблемы селективности и безопасности предпринят альтернативный подход, заключающийся в разработке M1 PAM, которые действуют на менее консервативном аллостерическом участке связывания. Merck сообщил о разработке M1 PAM, PQSA (1-[[4-циано-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]метил]-4-оксо-4H-хинолизин-3-карбоновой кислоты). Это соединение является высокоселективным в

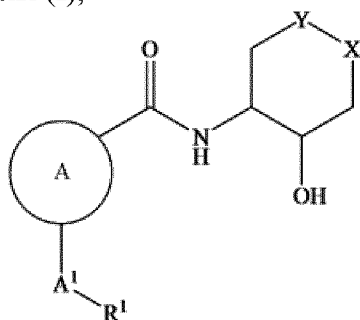
отношении M1 по сравнению с другими подтипами мускариновых рецепторов, и было обнаружено, что оно эффективно в нескольких доклинических моделях когнитивной деятельности (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) без побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в дозах, равных или меньших, чем пятикратный предел от минимальной эффективной дозы, необходимой для улучшения когнитивной деятельности. В доклинических исследованиях было показано, что активация M1 увеличивает концентрацию нейромедиатора ацетилхолина в головном мозге. Кроме того, активация M1 обладает потенциалом в качестве модифицирующей заболевание терапии для AD путем сдвига процессинга APP в сторону неамилоидогенного пути α -секретазы и путем уменьшения гиперфосфорилирования тау-белка. Положительные аллостерические модуляторы на рецепторе M1 продемонстрировали увеличение синтеза sAPP α in-vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Таким образом, M1 PAM обеспечивают подход, направленный как на симптоматическое, так и на модифицирующее заболевание лечение когнитивных расстройств при AD и шизофрении.

В публикациях патентных заявок PCT WO 2017155050, WO 2017143041, WO 2017123482 и WO 2011149801 описаны некоторые соединения M1 PAM. Несмотря на то, что на настоящий момент в литературе описано несколько M1 PAM, ни одно лекарственное средство, действующее как M1 PAM, не было выпущено на рынок.

Хотя в предшествующем уровне техники описаны соединения M1 PAM, которые подходят для лечения заболеваний, связанных с ЦНС, существует проблема плохого проникновения в мозг и холинергических побочных эффектов, таких как гиперсаливация, диарея и рвота. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность и возможности для обнаружения и разработки новых M1 PAM с хорошим проникновением в мозг и без холинергических побочных эффектов для лечения расстройств, связанных с ЦНС.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I)

или к его изотопной форме, стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли;

где:

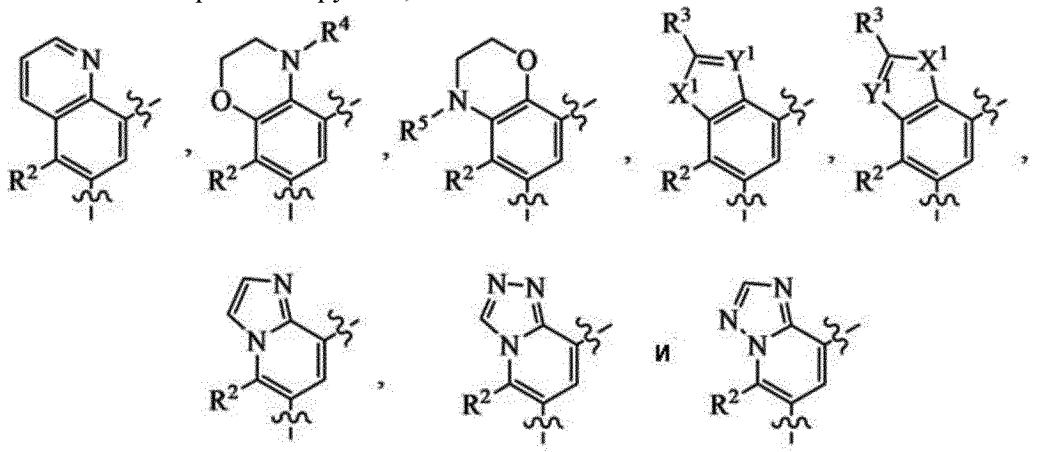
R¹ представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил или —(C₅₋₁₀)-гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, —ОН,

—O—(C₁₋₆)—алкила, —S—(C₁₋₆)—алкила, —N(CH₃)₂, —(C₁₋₆)—алкила, —(C₃₋₆)—циклоалкила, гало(C₁₋₆)—алкила, —NH₂, —CN и R^{1a};

R^{1a} представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил или —(C₅₋₁₀)-гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, —OH, —NH₂, —CN, —O—(C₁₋₆)—алкила, —S—(C₁₋₆)—алкила, —(C₁₋₆)—алкила и —(C₃₋₆)-циклоалкила;

A¹ представляет собой CH₂ или CHF;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



«  » обозначает место присоединения;

R² представляет собой водород, —(C₁₋₆)—алкил или —(C₃₋₆)—циклоалкил;

R³ представляет собой водород, галоген, —OH, —(C₁₋₆)—алкил, —O—(C₁₋₆)—алкил или гало(C₁₋₆)—алкил;

R⁴ представляет собой водород, —(C₁₋₆)—алкил или гало(C₁₋₆)—алкил;

R⁵ представляет собой водород, —(C₁₋₆)—алкил или гало(C₁₋₆)—алкил;

X¹ независимо выбран из O, S, NH или NCH₃;

Y¹ независимо выбран из N или CH;

X независимо выбран из CH₂, O, NH или NCH₃; и

Y независимо выбран из CH₂, O, NH или NCH₃.

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

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

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более других терапевтических средств, выбранных из ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для использования в

качестве положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройств, выбранных из когнитивных расстройств, болевых расстройств или расстройств сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении заболевания или расстройств, выбранных из болезни Альцгеймера, шизофрении, деменции при болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болевых расстройств или расстройств сна.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройств, связанных с мускариновым рецептором M1, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройств, связанных с мускариновыми рецепторами M1.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для использования в положительной аллостерической модуляции мускаринового рецептора M1.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1: Влияние тестируемого соединения (пример 11) в комбинации с донепезилом на тета-колебания гиппокампа.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не утверждается иное, следующие далее термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, указанные ниже:

Термин «(C₁₋₆)—алкил», используемый в данном описании, относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Примеры (C₁₋₆)—алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно (C₁₋₆)—алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

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

Термин «гало(C₁₋₆)—алкил», используемый в данном описании, относится к (C₁₋₆)-алкилу, как определено выше, в котором один или более атомов водорода одного и того же или другого атома углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры гало(C₁₋₆)—алкила включают фторметил, хлорметил, фторэтил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, дифторэтил и тому подобное.

Термин, «(C₃₋₆)—циклоалкил», используемый в данном описании, 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, «(C₆₋₁₀)—арил», используемый в данном описании, относится к ароматическим углеводородным кольцам, содержащим от шести до десяти атомов углерода. Примеры (C₆₋₁₀)-арильной группы включают фенил или нафтил.

Термин «(C₅₋₁₀)—гетероарил», используемый в данном описании, относится к ароматическим моноциклическим или ароматическим бициклическим гетероциклическим кольцевым системам, содержащим от пяти до десяти атомов. Примеры (C₅₋₁₀)—гетероарильной группы включают 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиазолил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазепинил, бензоксазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил и их N-оксиды.

Фраза «терапевтически эффективное количество» определяется как количество соединения настоящего изобретения, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство; (ii) устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства; (iii) задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанных в настоящем документе.

Термин «изотопная форма», используемый в данном описании, относится к соединению формулы (I), в котором один или более атомов соединения формулы (I) замещены их соответствующими изотопами. Например, изотопы водорода включают ²H (дейтерий) и ³H (тритий).

Термин «стереоизомеры», используемый в данном описании, относится к изомерам соединения формулы (I), которые различаются расположением своих атомов в пространстве. Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в данном описании, относится к солям активного соединения, т.е. соединения формулы (I), и которые получают реакцией с соответствующей кислотой или производным кислоты, в

зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в данном описании.

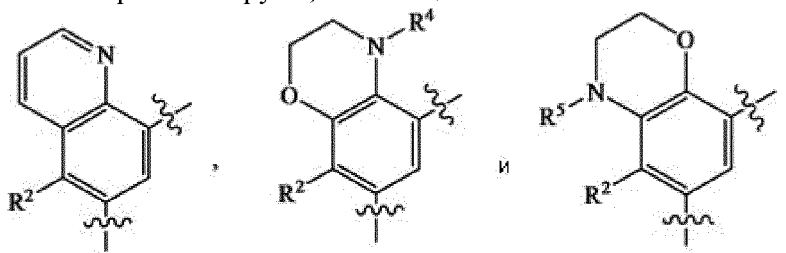
Термин «когнитивное расстройство», используемый в данном описании, относится к группе расстройств психического здоровья, которые главным образом влияют на обучение, память, восприятие и решение проблем и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникать в результате болезни, расстройства, болезненного состояния или токсического воздействия. Предпочтительно когнитивное расстройство представляет собой деменцию. Пример деменции включает, без ограничения, деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Гентингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельда-Якоба, индуцированную веществами стойкую деменцию, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, сенильную деменцию и деменцию, связанную с общими медицинскими состояниями.


Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к животному. Предпочтительно, термин «пациент» относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает таких животных, как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, *Xenopus laevis*, данио-рерио, морские свинки и люди. Более предпочтительно пациент является человеком.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

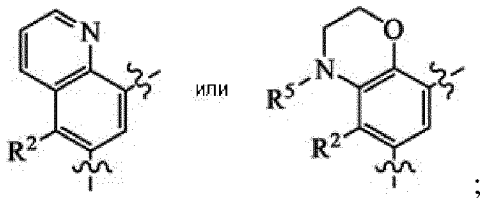
Настоящее изобретение охватывает все соединения, описанные соединением формулы (I), без каких-либо ограничений, однако предпочтительные аспекты и элементы изобретения обсуждаются в данном описании в виде следующих вариантов осуществления.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: кольцо А выбирают из групп, состоящих из:



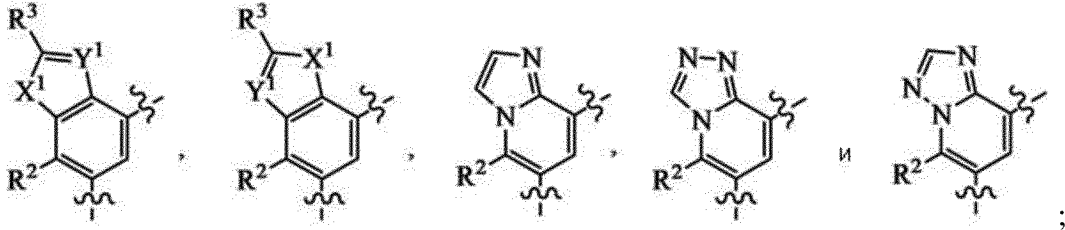
где R^2 , R^4 , R^5 и «» являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где кольцо А выбирают из групп, состоящих из:



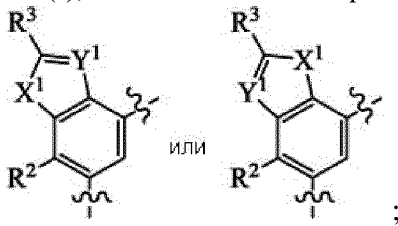
где R^2 , R^5 и « \sim » являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где кольцо А выбирают из групп, состоящих из:



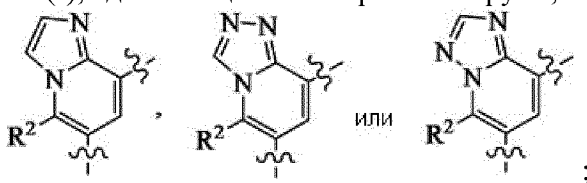
где X^1 , Y^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где кольцо А выбирают из групп, состоящих из:



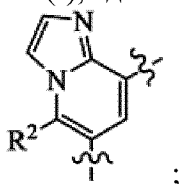
где X^1 , Y^1 , R^2 , R^3 и « \sim » являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.


В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: кольцо А выбирают из групп, состоящих из:



где R^2 и « \sim » являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

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



где R^2 и «  » являются такими, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил или $-(C_{5-10})$ -гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало (C_{1-6}) -алкила, $-NH_2$ и $-CN$, или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил или $-(C_{5-10})$ -гетероарил; каждый из которых замещен одним или более заместителей, выбранных из R^{1a} , галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало (C_{1-6}) -алкила, $-NH_2$ и $-CN$; где R^{1a} является таким, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало (C_{1-6}) -алкила, $-NH_2$ и $-CN$, или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{5-10})$ -гетероарил необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало (C_{1-6}) -алкила, $-NH_2$ и $-CN$, или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из R^{1a} , галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало (C_{1-6}) -алкила, $-NH_2$, $CONH_2$ и $-CN$; где R^{1a} является таким, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где: R^1 представляет собой $-(C_{5-10})$ -гетероарил, замещенный одним или более R^{1a} ; где R^{1a} является таким, как определено в первом аспекте; или к его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-

метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-3S,4S-3-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-5-илметил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-3S,4S-3-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-бензил-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-фенил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-хлорпиридин-3-илметил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[3,4-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;
- N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид; и

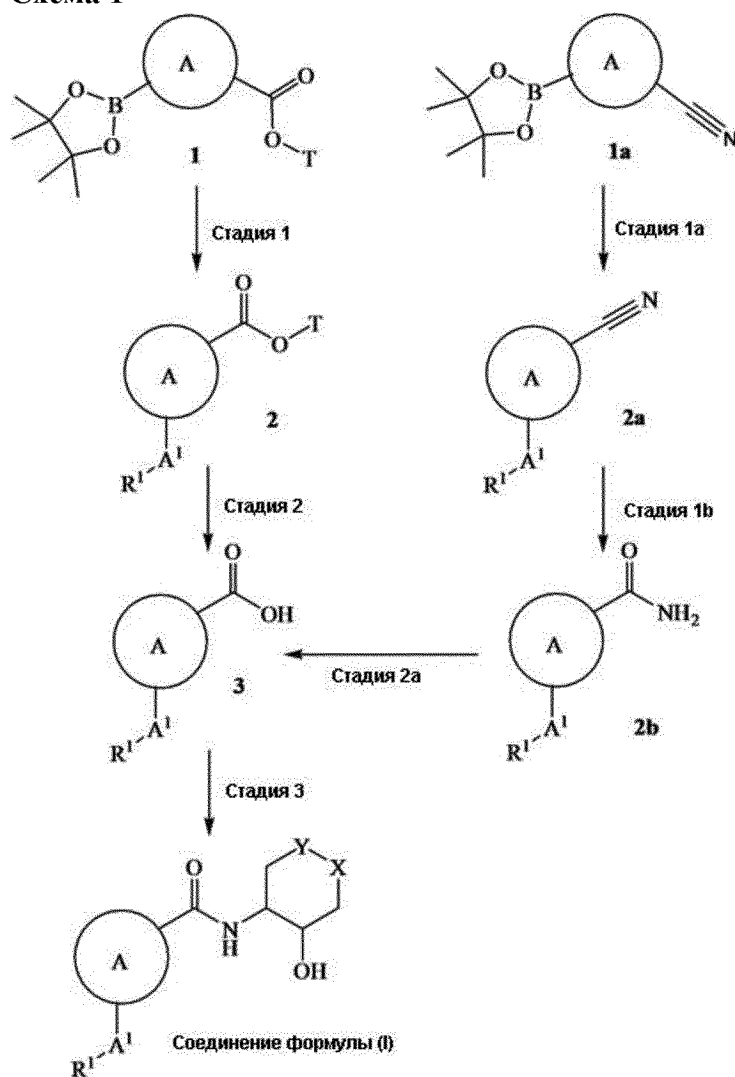
N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-бензофуран-7-карбоксамид;

или фармацевтически приемлемой соли этого.

Экспериментальные методики:

На схеме 1 представлены общие способы получения соединения формулы (I), где: Т представляет собой $-(C_{1-6})-$ алкил, A^1 представляет собой CH_2 ; кольцо А, R^1 , X и Y являются такими, как определено выше.

Схема 1



Стадия 1: Получение соединения формулы 2

Соединение формулы **1** вступает в реакцию с соединением формулы **A**,



A

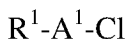
в присутствии дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и основания, выбранного из карбоната калия, карбоната цезия и карбоната натрия, в смеси таких растворителей, как вода, THF и 1,4-диоксан, с обратным холодильником в течение 3-7 ч с получением соединения формулы **2**.

Стадия 2: Получение соединения формулы **3**

Соединение формулы **2** гидролизуют до соединения формулы **3** в смеси таких растворителей, как вода, THF и метанол, используя гидроксид натрия, с обратным холодильником в течение 2-17 ч.

Стадия 1a: Получение соединения формулы **2a**

Соединение формулы **1a** вступает в реакцию с соединением формулы **A**,



A

в присутствии дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и основания, выбранного из карбоната калия и карбоната натрия, в смеси таких растворителей, как вода и 1,4-диоксан, с обратным холодильником в течение 3-5 ч с получением соединения формулы **2a**.

Стадия 1b: Получение соединения формулы **2b**

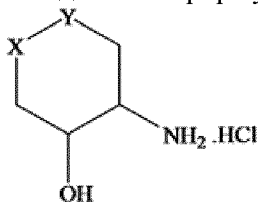
Соединение формулы **2a** гидролизуют до соединения формулы **2b** в смеси таких растворителей, как вода и этанол, используя гидроксид калия, с обратным холодильником в течение 2-4 ч.

Стадия 2a: Получение соединения формулы **3**

Соединение формулы **2b** гидролизуют до соединения формулы **3** с использованием водн. HCl при температуре в диапазоне 95-105 °C в течение 5-7 ч.

Стадия 3: Получение соединения формулы **(I)**

Соединение формулы **3** сочетают с амином



в присутствии реагента сочетания, HATU, DCC или EDC, и основания, DIPEA, в растворителе, выбранном из DMF, THF, дихлорметана или 1,4-диоксана, при КТ в течение ночи, с получением соединения формулы **(I)**.

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы **(I)**

Соединение формулы **(I)** может необязательно быть превращено в свою фармацевтически приемлемую соль путем реакции с подходящей кислотой или производным кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут известны

специалисту в данной области. Соли образуются с неорганическими кислотами, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной или фосфорной кислотой, или с органическими кислотами, например, щавелевой, янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, яблочной, винной, бензойной, п-толуиловой, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой кислотой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой.

Получение стереоизомеров соединения формулы (I)

Сtereoизомеры соединений формулы (I) можно получить одним или более традиционными способами, представленными ниже:

a. Один или более реагентов могут быть использованы в своей оптически активной форме.

b. В процессе восстановления можно использовать оптически чистый катализатор или хиральные лиганды вместе с металлическим катализатором. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, иридий и тому подобное. Хиральные лиганды могут предпочтительно быть хиральными фосфинами.

c. Смесь стереоизомеров может быть разделена традиционными способами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами, или хиральными аминспиртами, или хиральными аминокислотами. Затем полученную смесь диастереомеров можно разделить такими способами, как фракционная кристаллизация, хроматография и тому подобное, с последующей дополнительной стадией выделения оптически активного продукта из разделенного вещества/соли.

d. Смесь стереоизомеров можно разделить традиционными способами, такими как микробное разделение и разделение диастереомерных солей, образованных хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральные кислоты, которые можно использовать, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, аминокислоты и тому подобное. Хиральные основания, которые можно использовать, могут представлять собой хинные алкалоиды, бруцин или основную аминокислоту, такую как лизин, аргинин и тому подобное.

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

В другом аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой положительные аллостерические модуляторы мускариновых рецепторов M1.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивного расстройства, шизофрении, болевого расстройства или расстройства сна, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включая болезнь Альцгеймера легкой степени тяжести, болезнь Альцгеймера умеренной степени тяжести, тяжелую болезнь Альцгеймера, болезнь Альцгеймера в степени тяжести от легкой до умеренной или болезнь Альцгеймера в степени тяжести от умеренной до тяжелой, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранного из когнитивного расстройства, шизофрении, болевого расстройства или расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, выбранных из когнитивного расстройства, шизофрении, болевого расстройства или расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, выбранных 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 более других терапевтических средств, таких как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) настоящего изобретения можно использовать в комбинации с одним или более других терапевтических средств при лечении заболеваний или расстройств, для которых соединение формулы (I) настоящего изобретения приносит пользу. Примеры комбинаций соединений настоящего изобретения включают комбинацию с терапевтическими средствами для лечения болезни Альцгеймера, например, ингибиторами ацетилхолинэстеразы, такими как галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин; и антагонистом рецептора NMDA, таким как мемантин.

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или более других терапевтических средств, таких как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA для применения при лечении когнитивного расстройства, шизофрении, болевых расстройств и расстройств сна.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к

комбинации соединения формулы (I) с одним или более других терапевтических средств, таких как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA для применения при лечении болезни Альцгеймера.

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

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получить обычным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Фармацевтически приемлемые эксципиенты представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, глиданты, полимеры, покрывающие агенты, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, противовспениватели, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие вещества и тому подобное. Эксципиенты выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, прежелатинизированного крахмала, натрия крахмала гликолята, 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, оксида магния, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например, этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или растворы маннита и тому подобное, или смеси различных эксципиентов.

В еще одном аспекте активные соединения изобретения могут быть получены в форме пилюль, таблеток, таблеток с покрытием, капсул, порошка, гранул, пеллет, пластырей, имплантов, пленок, жидкостей, полутвердых веществ, гелей, аэрозолей, эмульсий, эликсиров и тому подобного. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области.

В еще одном аспекте фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит 1-90%, 5-75% и 10-60% по массе соединений настоящего изобретения или их фармацевтически приемлемой соли. Количество активных соединений или их фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции (композициях) может находиться в диапазоне от примерно 1 мг до примерно 500 мг или от примерно 5 мг до примерно 400 мг, или от примерно 5 мг до примерно 250 мг, или от примерно 7 мг до примерно 150 мг, или в любом диапазоне, попадающем в более широкий диапазон от 1 мг до 500 мг.

Доза активных соединений может меняться в зависимости от таких факторов, как возраст и вес пациента, характер и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других

подобных факторов. Соответственно, любая ссылка относительно фармакологически эффективного количества соединений общей формулы (I), их стереоизомеров и фармацевтически приемлемых солей относится к указанным выше факторам.

В настоящем описании использованы следующие сокращения:

AMP: аденозинмонофосфат

AUC: площадь под кривой

C_{max}: максимальная концентрация

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

Cs₂CO₃: карбонат цезия

DCM: дихлорметан

DCC: N, N'-дициклогексилкарбодиимид

DIPEA: N, N-диизопропилэтиламин

DMF: N, N-диметилформамид

DMCO: диметилсульфоксид

EC₅₀: полумаксимальная эффективная концентрация

EDC: этилендихлорид

EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

ч: час (часы)

HATU: 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат

HCl: соляная кислота

H₂O: вода

H₂SO₄: серная кислота

K₂CO₃: карбонат калия

KNO₃: нитрат калия

ЖХМС/МС: жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией

ммоль: миллимоль (миллимоли)

NaHCO₃: бикарбонат натрия

NaOH: гидроксид натрия

Na₂SO₄: сульфат натрия

NH₄Cl: хлорид аммония

КТ: комнатная температура (от 25°C до 30°C)

ROA: путь введения

р.о: перорально

THF: тетрагидрофуран

T_{1/2}: период полужизни

X-Phos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

ПРИМЕРЫ

Соединения настоящего изобретения получали в соответствии со следующими экспериментальными методиками, используя соответствующие вещества и условия.

Следующие ниже примеры приведены только для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения.

Получение промежуточных соединений:

Промежуточное соединение 1: 6-бром-5-метилхинолин-8-карбоновая кислота (I-1)

К перемешиваемому раствору 2-амино-5-бром-4-метилбензойной кислоты (15,9 г, 69,1 ммоль) в нитробензоле (22,8 мл) при КТ, добавляли глицерин (24,8 г, 269,6 ммоль), после чего конц. H_2SO_4 (22,28 г, 222,8 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 125°C и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. После охлаждения до КТ реакцию смесь гасили льдом и разбавляли водой и EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали системой растворителей, включающей 10% метанольный аммиачный раствор в DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 9,65 г (52%); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 16,49 (ушир.с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,93 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=4,3, 8,6$ Гц, 1H), 2,87 (с, 3H); МС (m/z): 265,8, 267,8 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 2: метил-6-бром-5-метилхинолин-8-карбоксилат (I-2)

К перемешиваемому раствору 6-бром-5-метил-хинолин-8-карбоновой кислоты (I-1) (9,65 г, 36,2 ммоль) в метаноле (145,1 мл), охлажденному при 0°C , медленно добавляли тионилхлорид (15,7 мл, 145,1 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до температуры кипения с обратным холодильником и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. После охлаждения до КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в 10% водном NaHCO_3 и EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 9,7 г; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,05 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,52 (дд, $J=4,0$ Гц, 8,5 Гц 1H), 4,04 (с, 3H), 2,81 (с, 3H); МС (m/z): 280,1, 282,1 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 3: трет-бутил-(3-циано-6-метилпиридин-2-ил)карбамат (I-3)

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-метил-никотинитрила (0,4 г, 2,62 ммоль) в сухом THF (10,4 мл), охлажденном при 0°C , последовательно добавляли трет-бутилкарбамат (1,5 г, 13,1 ммоль), Cs_2CO_3 (3,25 г, 9,99 ммоль), X-Phos (0,025 г, 0,052 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,12 г, 0,13 ммоль). Реакционную

смесь постепенно нагревали до 65°C и перемешивали при этой температуре в течение 7 ч. После охлаждения до КТ добавляли дополнительное количество Cs₂CO₃ (3,25 г, 9,99 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 65°C и перемешивали при этой температуре в течение дополнительных 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали через слой целита. Слой целита промывали EtOAc. Фильтрат промывали 10% водным раствором NaHCO₃. Органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,55 г (87%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,29 (ушир.с, 1H), 7,00 (д, J=7,80 Гц, 1H), 2,56 (с, 1H), 1,47 (с, 9H); МС (m/z): 234,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4: 2-амино-6-метилникотинонитрил (I-4)

К перемешиваемому раствору трет-бутил-(3-циано-6-метилпиридин-2-ил)-карбамата (I-3) (0,55 г, 2,36 ммоль) в DCM (9,4 мл), охлажденному при 0°C, добавляли TFA (0,22 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до КТ и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенную массу разбавляли 10% водным раствором NaHCO₃ и EtOAc. Два слоя разделяли. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,31 г (100%); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,73 (д, J=7,60 Гц, 1H), 6,78 (bc, 2H), 6,53 (д, J=8 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H); МС (m/z): 134,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5: 2-амино-5-бром-6-метилникотинонитрил (I-5)

К перемешиваемому раствору 2-амино-6-метил-никотинонитрила (I-4) (0,31 г, 2,3 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (9,4 мл) при КТ добавляли свежеперекристаллизованный NBS (0,46 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 85°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и разбавляли водой и CHCl₃. Два слоя разделяли. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,38 г (87%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,74 (с, 1H), 5,12 (bc, 2H), 2,52 (с, 3H); МС (m/z): 212,0, 214,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6: 6-бром-5-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрил (I-6)

К перемешиваемому раствору 2-амино-5-бром-6-метил-никотинонитрила (I-5) (0,38 г, 1,8 ммоль) в этаноле (7,1 мл) при КТ добавляли хлорацетальдегид (49% водный раствор, 0,23 мл, 3,56 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 85°C и перемешивали при этой температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, летучие компоненты удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,1 г (23%); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,87 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 2,86 (с, 3H); МС (m/z): 235,9, 238,0 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 7: метил-2-ацетиламино-5-бром-4-метилбензоат (I-7)

К перемешиваемому раствору метил-2-амино-5-бром-4-метилбензоата (2,0 г, 8,19 ммоль) в сухом DCM (32,7 мл), охлажденному при 0°C, последовательно добавляли триэтиламин (1,7 мл, 8,2 ммоль) и ацетилхлорид (0,65 г, 8,19 ммоль). Реакционную смесь постепенно доводили до КТ и перемешивали в течение 2 ч, после чего разбавляли DCM и водой. Два слоя разделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,3 г (95%); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,46 (ушир.с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,12 (с, 3H); МС (m/z): 286,0, 288,2 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 8: метил-2-ацетиламино-5-бром-4-метил-3-нитробензоат (I-8)

Метил-2-ацетиламино-5-бром-4-метилбензоат (I-7) (1,0 г, 3,49 ммоль) добавляли к дымящей азотной кислоте (98%, 3,5 мл), охлажденной при 0°C, в течение 15 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды и EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой далее экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (1,0 г) с выходом 95%. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,49 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,97 (с, 3H); МС (m/z): 330,9, 332,9 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 9: этил-6-бром-2,7-диметил-1H-бензимидазол-4-карбоксилат (I-9)

К перемешиваемому раствору метил-2-ацетиламино-5-бром-4-метил-3-нитробензоата (I-8) (1,0 г, 3,02 ммоль) в смеси 1:2:4 H_2O :THF:EtOH (12,0 мл) при КТ добавляли железный порошок (0,85 г, 15,1 ммоль) и NH_4Cl (0,82 г, 15,1 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения реакционной массы до КТ ее фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этанолом. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученную таким образом неочищенную массу разбавляли EtOAc и водой. Два слоя разделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного выше в заголовке соединения.

Выход: 0,47 г (50%); ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,40 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 4,44 (кв, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,37 (т, J=7,0 Гц, 3H); МС (m/z): 297,0, 299,0 (M+H) $^+$.

Промежуточное соединение 10: метил-2-формиламино-5-бром-4-метилбензоат

(I-10)

Перемешиваемый раствор метил-2-амино-5-бром-4-метилбензоата (2,0 г, 8,19 ммоль) в муравьиной кислоте (32,7 мл) нагревали до 100°C и перемешивали при данной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь постепенно охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и водой. Два слоя разделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,0 г (90%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,91 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,45 (с, 3H); МС (m/z): 272,2, 274,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 11: метил-2-формиламино-5-бром-4-метил-3-нитробензоат (I-11)

Метил-2-формиламино-5-бром-4-метилбензоат (I-10) (2,5 г, 9,19 ммоль) добавляли к дымящей азотной кислоте (98%, 9,2 мл), охлажденной при 0°C, в течение 15 мин. После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакцию гасили добавлением ледяной воды и EtOAc. Два слоя разделяли и водный слой далее экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 2,0 г (70%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,47 (ушир.с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,50 (с, 3H); МС (m/z): 315,2, 317,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12: этил-6-бром-7-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксилат (I-12)

К перемешиваемому раствору метил-2-формиламино-5-бром-4-метил-3-нитробензоата (I-11) (2,0 г, 6,31 ммоль) в смеси 1:2:4 H₂O:THF:EtOH (25,0 мл) при КТ добавляли железный порошок (1,76 г, 31,55 ммоль) и NH₄Cl (1,7 г, 31,55 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 6 ч. После охлаждения реакционной массы до КТ ее фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этанолом. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и полученную таким образом неочищенную массу разбавляли EtOAc и водой. Два слоя разделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного выше в заголовке соединения.

Выход: 0,72 г (40%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,51 (ушир.с, 1H), 8,10 (с, 2H), 4,47 (кв, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,44 (т, J=6,8 Гц, 3H); МС (m/z): 282,9, 285,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13: метил-2-гидрокси-4-метилбензоат (I-13)

К раствору 2-гидрокси-4-метил-бензойной кислоты (10 г, 0,065 моль) в метаноле (50 мл) добавляли тионилхлорид (15 мл, моль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч, охлаждали до КТ, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. К неочищенному продукту добавляли 200 мл воды и

подщелачивали водным раствором аммиака и экстрагировали дихлорметаном (200 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органический слой концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 10,7 г (98,1%); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,34 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 6,68-6,70 (д, J=8 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 7,69-7,71 (д, J=8,12 Гц, 1H), 10,71 (с, 1H); МС (m/z): 167,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14: метил-5-бром-2-гидрокси-4-метилбензоат (I-14)

К раствору метил-2-гидрокси-4-метилбензоата (10,6 г, 0,06 моль) в хлороформе (20 мл) добавляли по каплям бром (3,27 мл, 0,06 моль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток нейтрализовали раствором сульфита натрия при охлаждении льдом, pH 8, и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл × 3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и сушили над Na₂SO₄, и растворитель концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией, используя н-гексан:этилацетат (97:3), с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 15 г (98,1%); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,38 (с, 3H), 3,94 (с, 3H), 6,88 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 10,58 (с, 1H); МС (m/z): 244,8 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15: метил-5-бром-2-гидрокси-4-метил-3-нитробензоат (I-15)

К смеси метил-5-бром-2-гидрокси-4-метилбензоата (13,3 г, 0,05 моль) в H₂SO₄ (60 мл) добавляли KNO₃ (8,2 г, 0,08 моль) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в 1000 мл охлажденной воды, при этом осаждались твердые вещества. Эти твердые вещества фильтровали и растворяли в CH₂Cl₂ (500 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенной массы указанного в заголовке соединения.

Выход: 13,9 г; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,39 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 8,12 (с, 1H), 11,14 (с, 1H); МС (m/z): 290,0 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16: метил-2-гидрокси-4-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензоат (I-16)

К раствору метил-5-бром-2-гидрокси-4-метил-3-нитробензоата (0,1 г, 0,0003 моль) в 1,4-диоксане (10 мл) в герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂ при 25°C добавляли ацетат калия (0,101 г, 0,001 моль), бис(пинаколато)дифторид (0,131 г, 0,0005 моль) и 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид дихлорметановый комплекс (0,028 г, 0,00003 моль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (20 мл × 2). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта

указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,4 г; МС (m/z): 336,2 (M+H)⁻.

Промежуточное соединение 17: метил-2-гидрокси-4-метил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3-нитробензоат (I-17)

К раствору метил-2-гидрокси-4-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензоата (1,5 г, 0,004 моль) в смеси 100 мл THF и 10 мл воды в атмосфере N₂ добавляли сложный метиловый эфир 2-гидрокси-4-метил-3-нитро-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-бензойной кислоты (1,11 г, 0,004 моль), карбонат цезия (2,90 г, 0,008 моль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлор-палладий (II), 1:1 комплекс с дихлорметаном (0,369 г, 0,0004 моль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 7 ч, охлаждали до КТ, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл × 2). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией, используя этилацетат:н-гексан (60:40), с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,196 г; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,19 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 3,91-3,97 (м, 5H), 7,14-7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,46-7,50 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,73-7,77 (м, 2H), 11,14 (с, 1H); МС (m/z): 382,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 18: метил-3-амино-2-гидрокси-4-метил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-бензоат (I-18)

К раствору метил-2-гидрокси-4-метил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3-нитробензоата (0,196 г, 0,0005 моль) в метаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,109 г, 0,001 моль) и перемешивали в атмосфере водорода в течение 5 ч и фильтровали массу через целит и промывали метанолом (50 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного соединения, которое затем очищали флэш-хроматографией, используя этилацетат:гексан (60:40), с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,93 г; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 2,04 (с, 3H), 3,84 (bc, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,94 (с, 2H), 7,06-7,08 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,34-7,36 (д, J=8,04 Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 10,83 (с, 1H); МС (m/z): 352,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19: метил-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксилат (I-19)

Cs₂CO₃ (0,430 г, 0,001 моль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-3-амино-2-гидрокси-4-метил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]бензоата (0,93 г, 0,0026 моль), 1-бром-2-хлорэтана (0,06 мл, 0,007 моль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч, охлаждали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали на ротаторном вакуумном испарителе с получением неочищенной массы, которую очищали колоночной хроматографией с использованием смеси метанол:дихлорметан (2:98) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,99 г; МС (m/z): 378,1 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 20: метил-5-бром-4-метил-2-проп-2-инилоксибензоат (I-20)

К перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-гидрокси-4-метилбензоата (0,75 г, 3,06 ммоль) в ацетонитриле (12,2 мл) при КТ добавляли K₂CO₃ (0,633 г, 4,60 ммоль) и пропаргилбромид (0,2 мл, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc и водой. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,85 г (98%); ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,82 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,62 (с, 1H), 2,38 (с, 3H); МС (m/z): 283,0, 285,0 (M+H)⁺.

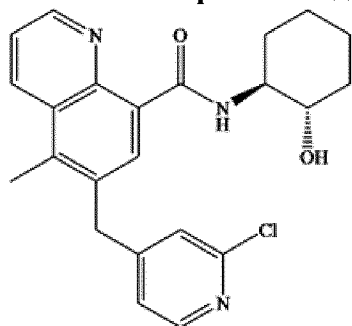
Промежуточное соединение 21: метил-5-бром-2,4-диметилбензофуран-7-карбоксилат (I-21)

Метил-5-бром-4-метил-2-проп-2-инилоксибензоат (0,85 г, 3,0 ммоль) в N-метилпирролидине (1,49 мл) нагревали при температуре от 202°C до 205°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением смеси воды со льдом. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и два слоя разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 0,3 г (35%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,02 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,53 (с, 6H); МС (m/z): 282,6, 284,9 (M+H)⁺.

Пример 1:

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид



Стадия 1: Синтез метил-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксилата

К перемешиваемому раствору метил-6-бром-5-метилхинолин-8-карбоксилата (I-2) (0,25 г, 0,89 ммоль) в 1,4-диоксане (5,9 мл), охлажденном при КТ, добавляли ацетат калия (0,27 г, 3,1 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,34 г, 1,33 ммоль). Реакционную смесь

дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид (72,8 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 10 ч. После охлаждения до КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт растворяли в смеси 4:1 1,4-диоксана и воды (5,9 мл). Добавляли твердый K₂CO₃ (0,16 г, 1,14 ммоль) и 2-хлор-4-хлорметилпиридин (0,19 г, 1,15 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид (62,3 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 8 ч. После охлаждения до КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный сложный боронатный эфир растворяли в воде и EtOAc. Реакционную массу фильтровали через слой целита и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 111 мг (40%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,07 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,53 (дд, J=4,0, 8,6 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,04 (с, 3H), 2,58 (с, 3H); МС (m/z): 327,2, 328,9 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору метил-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксилата, полученному на стадии 1 (0,11 г, 0,34 ммоль) в смеси 1:1 H₂O и метанола (2,0 мл), охлажденной при 0°C, добавляли твердый NaOH (0,04 г, 1,01 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до КТ, подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,11 г (100%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 16,65 (ушир.с, 1H), 8,94 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=4,3, 8,6 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,99 (д, J=4,9 Гц, 1H) 4,29 (с, 2H), 2,65 (с, 3H); МС (m/z): 312,9, 314,9 (M+H)⁺.

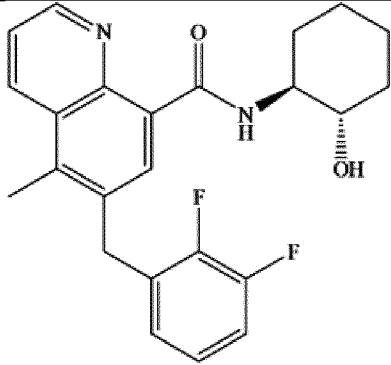
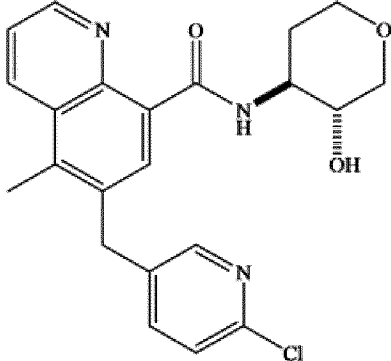
Стадия 3: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид

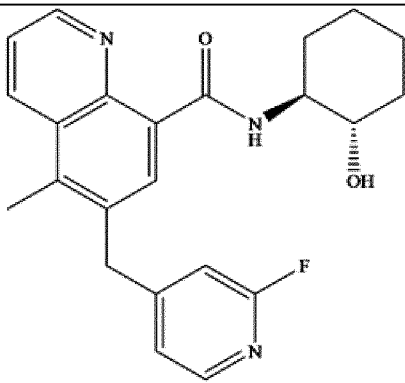
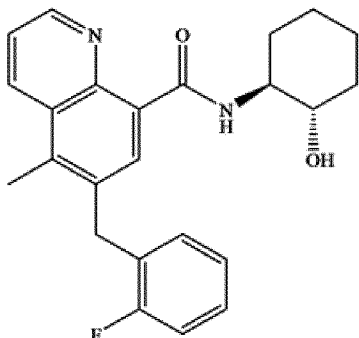
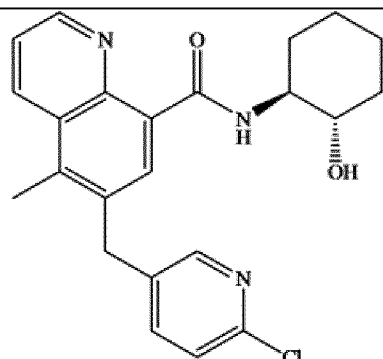
К перемешиваемому раствору 6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоновой кислоты (114 мг, 0,34 ммоль) в DCM (3,4 мл), охлажденном при 0°C, последовательно добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,1 ммоль), цис-2-аминоциклогексанол гидрохлорид (50,6 мг, 0,43 ммоль) и TBTU (151,6 мг, 0,40 ммоль). После перемешивания в

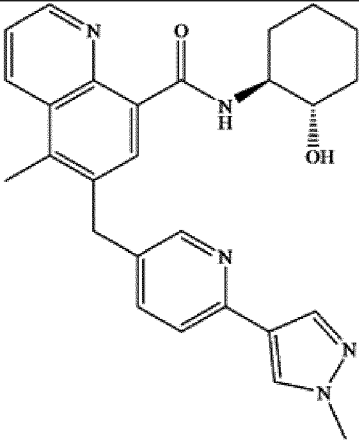
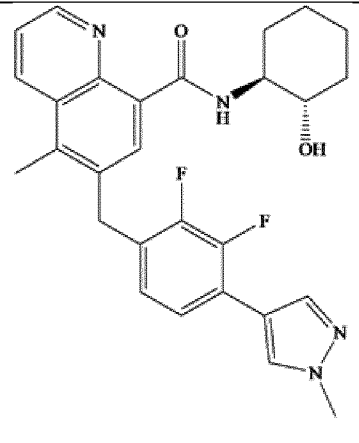
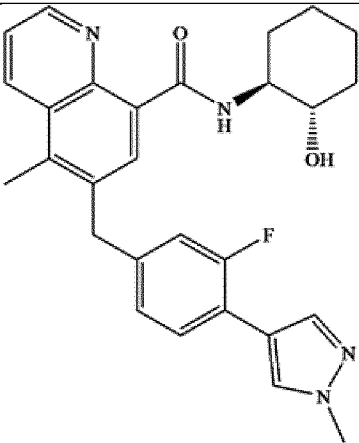
течение 16 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

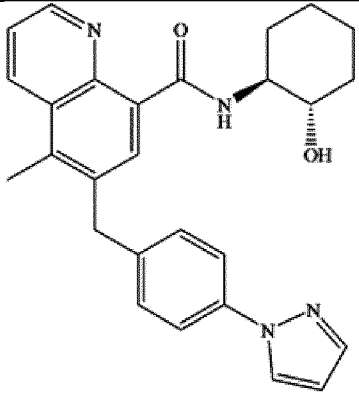
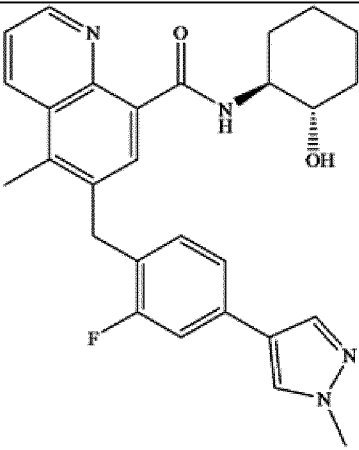
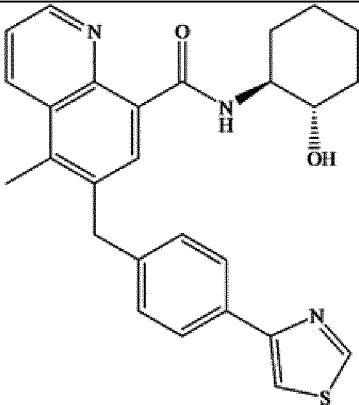
Выход: 90,0 мг (64%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,52 (ушир.с, 1H), 8,92 (д, J=4,1 Гц, 1H), 8,7 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,12 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=4,1 Гц, 8,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (с J=5,08 Гц, 1H), 4,39 (ушир.с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,00-3,94 (м, 1H), 3,64-3,50 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,17-2,13 (м, 2H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 4H); МС (m/z): 410,1, 412,1 (M+H)⁺.

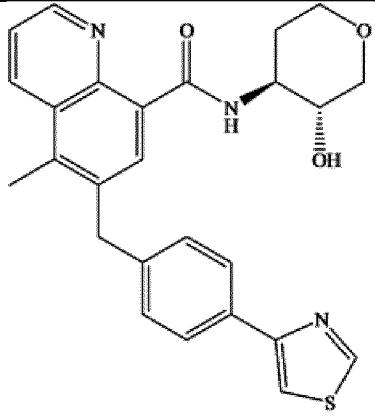
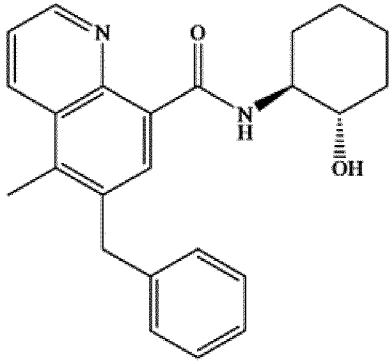
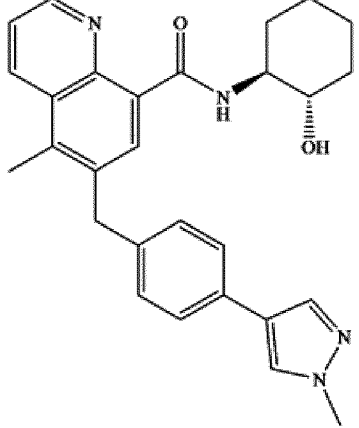
Соединения следующих примеров синтезировали с помощью следующей экспериментальной методики, описанной в получении соединения примера 1, используя соответствующее промежуточное соединение I-2 с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по ИУПАС	Характеристические данные
Пример 2	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,51 (ушир.с, 1H), 8,89 (д, J=3,92 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,53 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=4,2 Гц, 8,6 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,5 Гц, 17,2 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=7,9 Гц, 13,1 Гц, 1H), 6,68 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,45 (ушир.с, 1H), 4,30 (bc, 2H), 3,99-3,96 (м, 1H), 3,62-3,59 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 2H), 1,76-1,80 (м, 2H), 1,50-1,45 (м, 4H); МС (m/z): 411,1 (M+H) ⁺ .
Пример 3	 <p>N-(цис-3S,4S-3-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,78 (ушир.с, 1H), 8,91 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,57 (дд, J=3,8 Гц, 8,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 5,07 (ушир.с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,13-4,11 (м, 3H), 3,73-3,72 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 3,3-3,25 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,15-2,12 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H); МС (m/z): 412,1, 414,2 (M+H) ⁺ .

	метилхинолин-8-карбоксамид	
Пример 4	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,50 (ушир.с, 1H), 8,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=4,0 Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,00 (д, J=16,14 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,37 (ушир.с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,00-3,97 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,20-2,16 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 4H); МС (m/z): 394,0 (M+H) ⁺ .
Пример 5	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,51 (ушир.с, 1H), 8,88 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,64 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=4,1 Гц, 8,6 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,07 (т, J=9,3 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,50 (ушир.с, 1H), 4,28 (bc, 2H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,612-3,52 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,2-2,10 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,50-1,30 (м, 4H); МС (m/z): 392,9 (M+H) ⁺ .
Пример 6	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,51 (ушир.с, 1H), 8,90 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,55 (дд, J=4,0 Гц, 8,5 Гц, 1H), 7,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,40 (ушир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,0-3,91 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,2-2,10 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,38-1,23 (м, 4H); МС (m/z): 410,0, 412,1 (M+H) ⁺ .

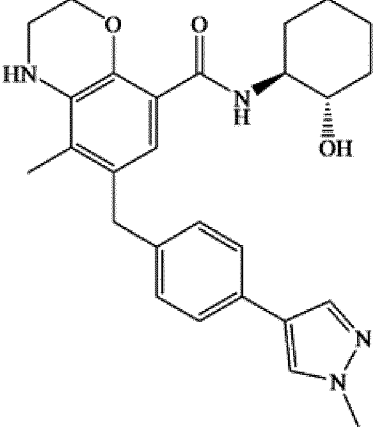
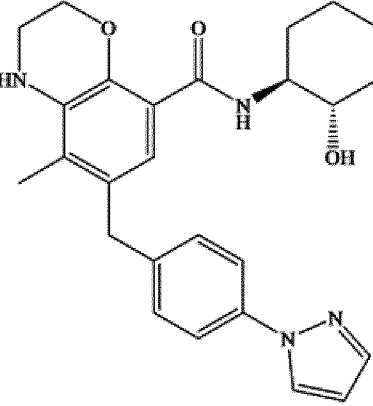
Пример 7	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-5-илметил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,51 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,53 (дд, J=4,1, 8,6 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 2H), 4,47 (ушир.с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,04-3,90 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,64-3,50 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,17-2,13 (м, 2H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 4H); МС (m/z): 456,1 (M+H) ⁺ .
Пример 8	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,52 (ушир.с, 1H), 8,89 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,53 (дд, J=4,1, 8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,46 (ушир.с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,99-3,97 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,62-3,58 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,29-2,18 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 4H); МС (m/z): 491,0 (M+H) ⁺ .
Пример 9	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,79 (ушир.с, 1H), 8,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,33 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 1H), 7,43 (дд, J=4,1, 8,6 Гц, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 5,61 (ушир.с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,70-3,58 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 2H), 1,43-1,32 (м, 4H); МС (m/z): 473,1 (M+H) ⁺ .

	ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид	
Пример 10	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,52 (ушир.с, 1H), 8,89 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61-7,52 (м, 4H), 7,21 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,46 (ушир.с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,99-3,96 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 2H), 1,42-1,30 (м, 4H); МС (m/z): 441,1 (M+H) ⁺ .
Пример 11	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,50 (ушир.с, 1H), 8,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,54 (дд, J=4,1, 8,6 Гц, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,50 (ушир.с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,65-3,55 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 4H); МС (m/z): 473,1 (M+H) ⁺ .
Пример 12	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,54 (ушир.с, 1H), 8,88 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=3,7, 8,4 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,54 (ушир.с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,12-3,91 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 4H); МС (m/z): 458,2 (M+H) ⁺ .

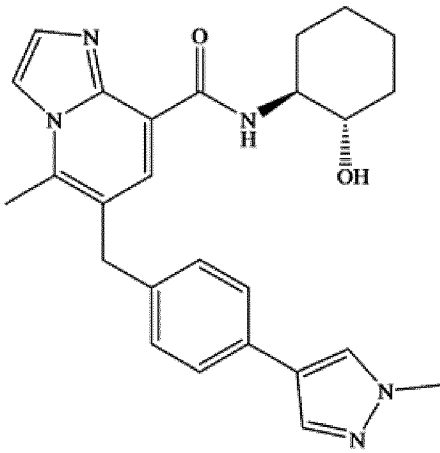
	метилхинолин-8-карбоксамид	
Пример 13	 <p>N-(цис-3S,4S-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,83 (ушир.с, 1H), 8,89 (д, J=3,1 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,54 (дд, J=4,1, 8,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,21 (ушир.с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,29-4,13 (м, 2H), 4,11-4,0 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,19 (м, 1H), 2,0-1,93 (м, 1H); МС (m/z): 460,1 (M+H) ⁺ .
Пример 14	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-бензил-5-метилхинолин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃): δ 11,55 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,87 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=3,7, 8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,19 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,9 Гц, 2H), 4,57 (ушир.с, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,12-3,91 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,48-1,36 (м, 4H); МС (m/z): 375,2 (M+H) ⁺ .
Пример 15	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 11,51 (ушир.с, 1H), 8,87 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (дд, J=4,4, 8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,50 (ушир.с, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,65-3,57 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,60-1,25 (м, 4H); МС (m/z): 455,1 (M+H) ⁺ .

	бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид	
--	--------------------------------------	--

Соединения примеров 16 и 17 получали с помощью следующей экспериментальной методики, описанной в получении соединения примера 1, используя соответствующее промежуточное соединение I-19 с некоторыми некритическими изменениями.

Пример №	Структура и название по IUPAC	Характеристические данные
Пример 16	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,15-1,18 (м, 4H), 1,56-1,64 (м, 2H), 1,83-1,85 (м, 1H), 1,93 (с, 3H), 1,99-2,02 (м, 1H), 3,19-3,21 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 4,21 (м, 2H), 4,69-4,71 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,31 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,04-7,06 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,41-7,43 (д, J=7,90 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,96-7,97 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H); МС (m/z): 460,9 (M+H) ⁺ .
Пример 17	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид</p>	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,24 (м, 4H), 1,55-1,62 (м, 2H), 1,82-1,83 (м, 2H), 1,92 (с, 3H), 2,82-2,84 (м, 2H), 3,34 (с, 3H), 3,54-3,55 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 6,50 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,17-7,19 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,65-7,69 (м, 3H), 8,34 (с, 1H); МС (m/z): 447,2 (M+H) ⁺ .

Пример 18: N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбоксамид



Стадия 1: Синтез 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила

К перемешиваемому раствору 6-бром-5-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила (I-6) (0,1 г, 0,42 ммоль) в толуоле (5,9 мл) при КТ добавляли ацетат калия (0,14 г, 1,43 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,16 г, 0,63 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II) дихлорид (17,0 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. После охлаждения до КТ неочищенный продукт в толуоле разбавляли смесью 9:1 1,4-диоксана и воды (3,7 мл). Добавляли твердый K₂CO₃ (0,07 г, 0,5 ммоль) и 4-(4-хлорметилфенил)-1-метил-1H-пиразол (0,07 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II) дихлорид (28,0 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 6 ч. После охлаждения до КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в воде и EtOAc. Реакционную массу фильтровали через слой целита и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 40 мг (35%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,82 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,04 Гц, 2H), 7,10 (д, J=8,00 Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,66 (с, 3H); МС (m/z): 328,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксиамида

К перемешиваемому раствору 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбонитрила, полученному на стадии 1 (0,02 г, 0,06 ммоль) в смеси 1:1 H₂O и этанола (1,0 мл) при КТ добавляли твердый KOH (0,009 г, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч при 85°C реакционную смесь охлаждали до КТ, летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением указанного в

заголовке соединения.

Выход: 0,02 г (95%); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО): δ 8,05 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,86 (с, 3H); МС (m/z): 346,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамиды, полученному на стадии 2 (0,02 г, 0,06 ммоль), добавляли водн. HCl (5 н., 1,0 мл). После перемешивания в течение 6 ч при 100°C реакцию смесь охлаждали до КТ, реакцию смесь подщелачивали водн. раствором аммиака. Неочищенный продукт экстрагировали смесью 9:1 DCM и метанола с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,02 г (100%); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО): δ 8,49 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,09 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,84 (с, 3H); МС (m/z): 347,1 (M+H)⁺.

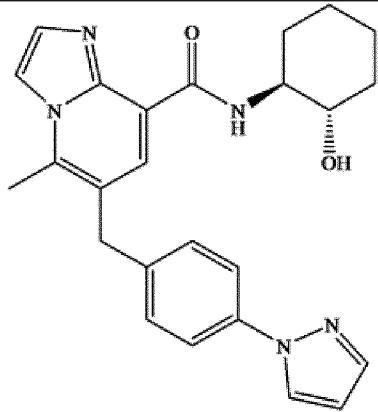
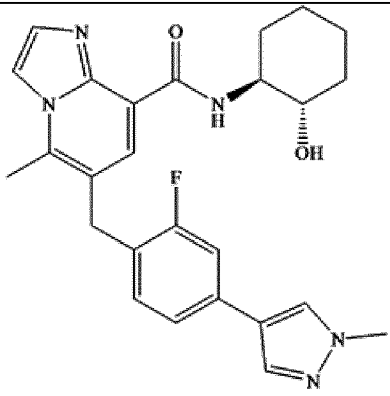
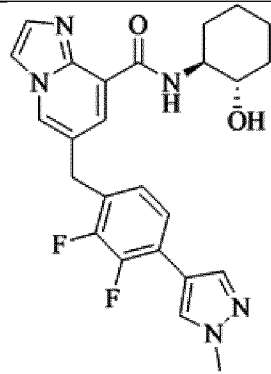
Стадия 4: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамиды

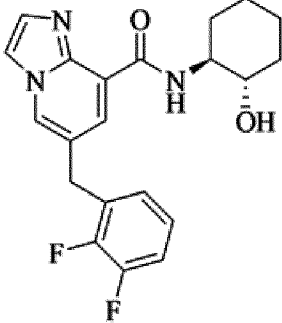
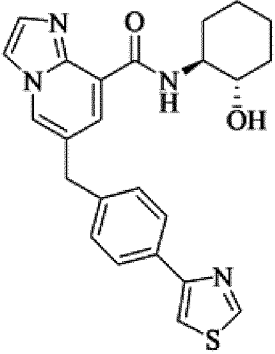
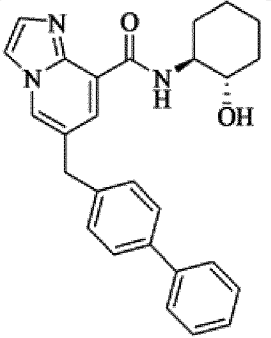
К перемешиваемому раствору 5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 (20,0 мг, 0,06 ммоль), в DCM (1,0 мл) охлажденном при 0°C, последовательно добавляли DIPEA (0,02 мл, 0,15 ммоль), цис-2-аминоциклогексанол гидрохлорид (8,7 мг, 0,06 ммоль) и HATU (24,1 мг, 0,063 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при КТ реакцию смесь разбавляли водой и DCM. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

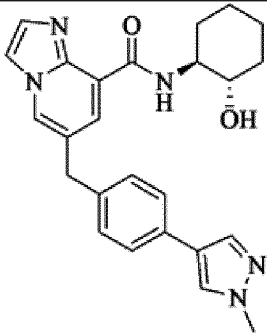
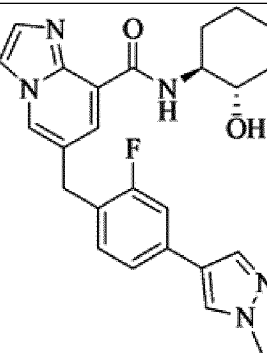
Выход: 18,0 мг (72%); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl₃): δ 10,44 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,70 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=5,96$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 3,98 (с, 3H); 3,97-3,90 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 2,86 (с, 3H); 2,18-2,08 (м, 2H), 1,77-1,75 (м, 2H), 1,41-1,43 (м, 4H); МС (m/z): 444,1 (M+H)⁺.

Соединения следующих примеров с 19 по 26 синтезировали с помощью следующей экспериментальной методики, описанной в получении соединения примера 18, используя соответствующее промежуточное соединение I-6 с некоторыми некритическими изменениями.

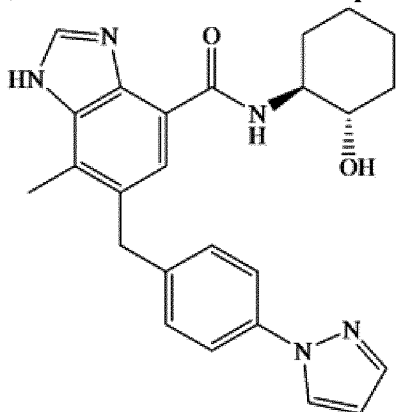
Пример №	Структура и название по IUPAC	Характеристические данные
----------	-------------------------------	---------------------------

<p>Пример 19</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,59 (д, J=8,8, 3H), 7,2 (д, J=3,2 Гц, 2H), 6,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,90 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,12 (д, 1H), 1,77-1,75 (м, 4H), 1,41-1,43 (м, 4H); МС (m/z): 430,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 20</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,43 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,18-7,0 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,62-3,53 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 2H); 1,77-1,75 (м, 2H), 1,41-1,43 (м, 4H); МС (m/z): 462,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 21</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=4,4 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,0-6,96 (м, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,6-3,5 (м, 1H), 2,13 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,78 (д, J=9,2 Гц, 2H), 1,48-1,25 (м, 4H); МС (m/z): 466,2 (M+H)⁺.</p>

	дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид	
Пример 22	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,4 (ушир.с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,15-6,95 (м, 3H), 4,05 (с, 2H), 3,95-3,8 (м, 2H), 3,61-3,48 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,40-1,22 (м, 4H); МС (m/z): 386,1 (M+H) ⁺ .
Пример 23	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,41 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,6-3,58 (м, 1H), 2,14 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H), 1,42-1,23 (м, 4H); МС (m/z): 433,1 (M+H) ⁺ .
Пример 24	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-фенил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,65 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,24 (д, J=6,4 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,93-3,85 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 1H), 2,17-2,11 (м, 2H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,58-1,33 (м, 4H); МС (m/z): 426,2 (M+H) ⁺ .

<p>Пример 25</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	<p>МС (m/z): 430,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 26</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид</p>	<p>МС (m/z): 448,1 (M+H)⁺.</p>

Пример 27: N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид



Стадия 1: Синтез этил-7-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-карбоксилата

К перемешиваемому раствору этил-6-бром-7-метил-1H-бензимидазол-4-карбоксилата (I-12) (0,3 г, 1,06 ммоль) в толуоле (5,0 мл) при КТ добавляли ацетат калия (0,35 г, 3,6 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,4 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид (86,6 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали при этой температуре в течение 12 ч. После охлаждения до КТ реакционную массу фильтровали через целит и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,24 г (70%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,50 (ушир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 4,49 (кв, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,44 (т, J=3,2 Гц, 3H), 1,39 (с, 12H); МС (m/z): 331,1 (M+H)⁺.

Стадия 2: Синтез этил-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксилата

Этил-7-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-бензимидазол-4-карбоксилат, полученный на стадии 1 (0,1 г, 0,3 ммоль), растворяли в смеси 5:1 1,4-диоксана и воды (3,6 мл). Добавляли твердый K₂CO₃ (0,06 г, 0,42 ммоль) и 1-(4-хлорметилфенил)-1H-пиразол (0,06 г, 0,31 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид (24,7 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до температуры кипения и перемешивали при данной температуре в течение 12 ч. После охлаждения до КТ реакционную массу фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 87,0 мг (80%); ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,45 (ушир.с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,89-7,88 (д, J=2,2 Гц, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,61-7,59 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=6,5 Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 4,47 (кв, 2H), 4,21 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,44 (т, J=7,1 Гц, 3H); МС (m/z): 361,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: Синтез 7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоновой кислоты

К перемешиваемому раствору этил-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксилата, полученного на стадии 2 (0,1 г, 0,28 ммоль) в смеси 1:1 H₂O и метанола (3,0 мл), охлажденной при 0°C, добавляли твердый NaOH (0,022 г, 0,55 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении до половины ее объема, охлаждали до КТ, подкисляли 1 н. HCl и экстрагировали смесью 9:1 DCM и метанола. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли при

пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

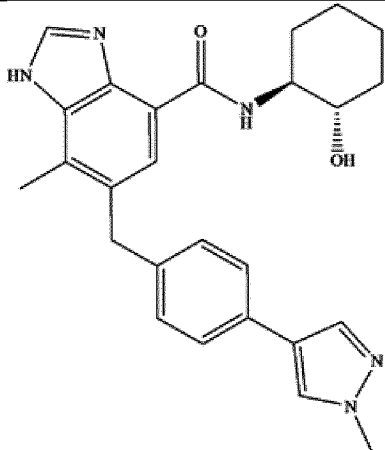
Выход: 0,083 г (90%); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО): δ 15,59 (ушир.с, 1H), 9,45 (ушир.с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,29-7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 2,66 (с, 3H); МС (m/z): 333,1 (M+H) $^+$.

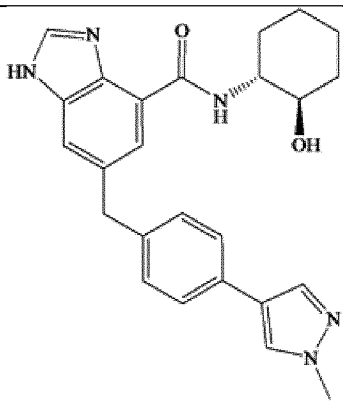
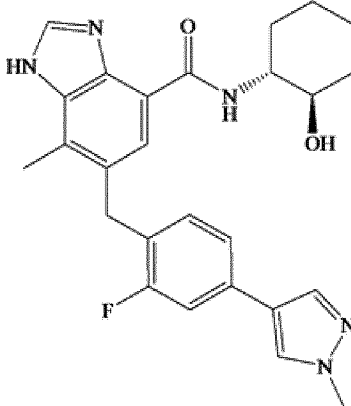
Стадия 4: Синтез N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамида

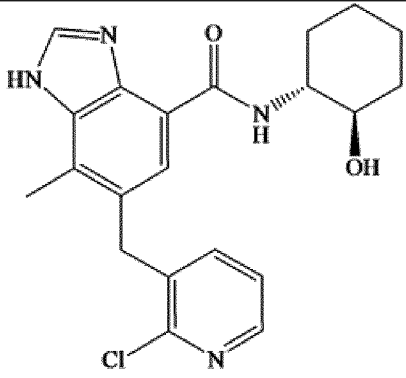
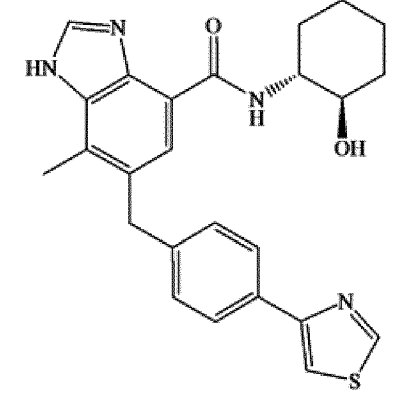
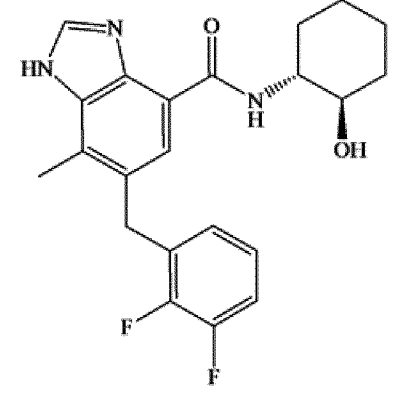
К перемешиваемому раствору 7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоновой кислоты, полученной на стадии 3 (100,0 мг, 0,3 ммоль), в DCM (3,0 мл), охлажденном при 0°C, последовательно добавляли DIPEA (0,075 мл, 0,45 ммоль), цис-2-аминоциклогексанол гидрохлорид (45,5 мг, 0,17 ммоль) и HATU (114,0 мг, 0,3 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

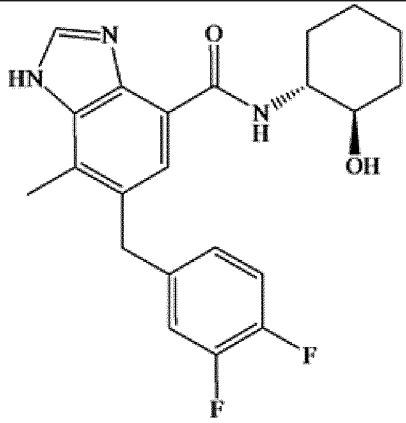
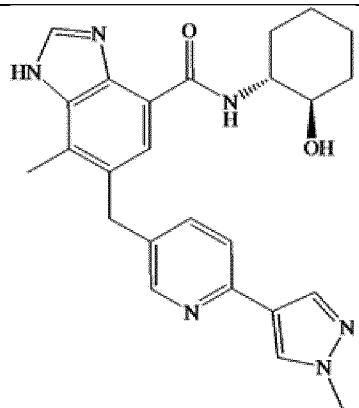
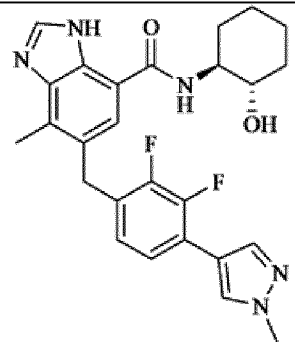
Выход: 83,9 мг (65%); $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 9,89 (ушир.с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,50-7,52 (д, $J=5,36$ Гц, 2H), 7,13-7,11 (д, $J=6,48$ Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,15 (ушир.с, 1H), 4,03,90 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,43-1,39 (м, 4H); МС (m/z): 430,5 (M+H) $^+$.

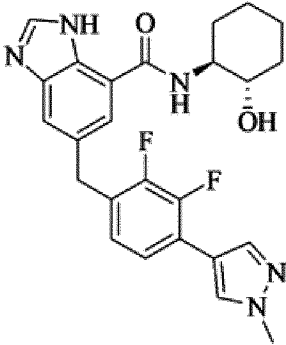
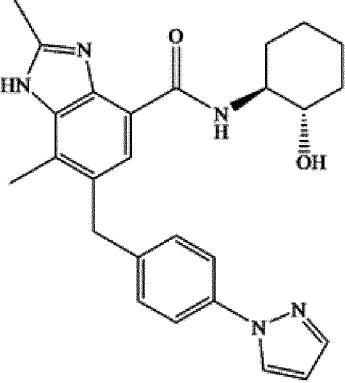
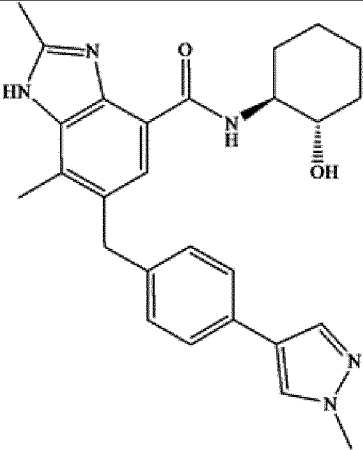
Соединения следующих примеров с 28 по 45 синтезировали с помощью следующей экспериментальной методики, описанной в получении соединения примера 27, используя соответствующие промежуточные соединения I-9 и I-12 с некоторыми некритическими изменениями.

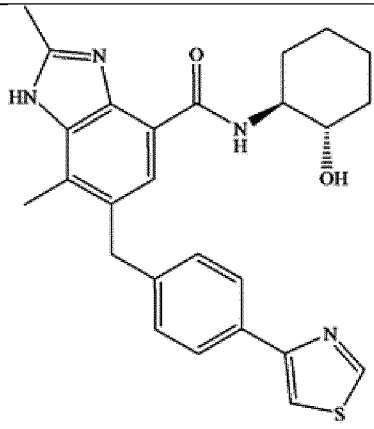
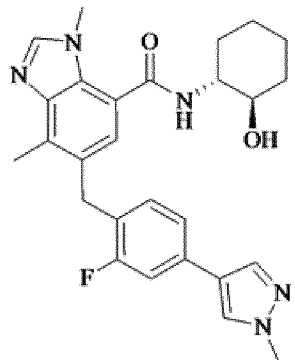
Пример №	Структура и название по IUPAC	Характеристические данные
Пример 28	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-</p>	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 10,15 (ушир.с, 1H), 9,89 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,3-7,29 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,09-7,07 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,56 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,12 (д, 1H), 1,86-1,77 (м, 4H), 1,43-1,39 (м, 4H); МС (m/z): 444,1 (M+H) $^+$.

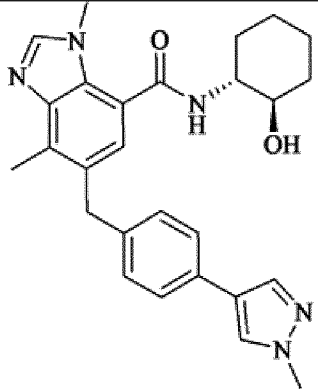
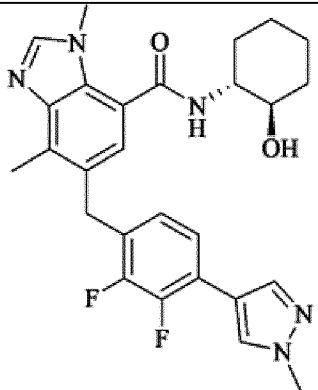
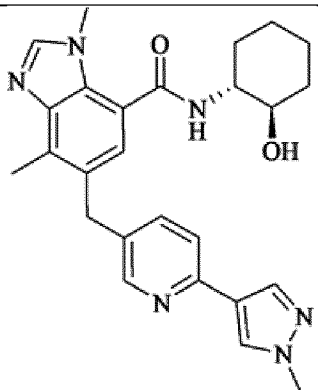
	бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид	
Пример 29	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,91 (ушир.с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 2H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 2H), 1,42-1,31 (м, 4H); МС (m/z): 430,2 (M+H) ⁺ .
Пример 30	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,18-7,03 (м, 4H), 6,92-6,80 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,62-3,43 (м, 2H), 2,48 (ушир.с, 1H), 2,20-2,08 (м, 2H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,50-1,20 (м, 4H); МС (m/z): 462,2 (M+H) ⁺ .

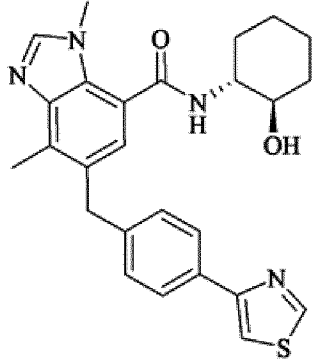
<p>Пример 31</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-хлорпиридин-3-илметил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,84 (ушир.с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,15-7,90 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,68-7,55 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,19 (ушир.с, 1H), 4,02-3,90 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,20-2,01 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 2H), 1,48-1,58 (м, 4H); МС (m/z): 399,1, 401,0 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 32</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,85 (с, 1H), 8,60 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,51 (с, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,18 (ушир.с, 1H), 3,98-3,90 (м, 1H), 3,36-3,50 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,89-1,67 (м, 2H), 1,48-1,44 (м, 2H), 1,37-1,28 (м, 2H); МС (m/z): 447,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 33</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,02 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,0 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H), 3,66 (ушир.с, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,20-2,05 (м, 2H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,55-1,29 (м, 4H); МС (m/z): 400,4 (M+H)⁺.</p>

<p>Пример 34</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[3,4-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,08 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,10-7,0 (м, 2H), 6,90-6,78 (м, 2H), 4,12 (с, 2H), 4,0-3,92 (м, 2H), 3,75-3,60 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,49-1,25 (м, 4H); МС (m/z): 400,4 (M+H)$^+$.</p>
<p>Пример 35</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>^1H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,83 (ушир.с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,0-3,90 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,65-3,49 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,44-1,40 (м, 4H); МС (m/z): 445,2 (M+H)$^+$.</p>
<p>Пример 36</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-</p>	<p>МС (m/z): 480,2 (M+H)$^+$.</p>

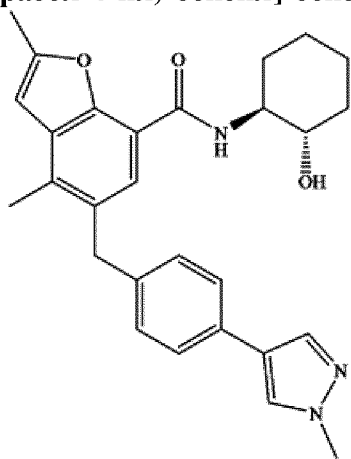
	бензимидазол-4-карбоксамид	
Пример 37	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	МС (m/z): 466,1 (M+H) ⁺ .
Пример 38	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,94 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,09 (д, J=6,5 Гц, 2H), 6,44 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,35 (с, 1H), 2,21-2,15 (м, 2H), 1,80-1,78 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 4H); МС (m/z): 444,5 (M+H) ⁺ .
Пример 39	 <p>N-(цис-1S,2S-2-</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,93 (ушир.с, 1H), 9,81 (ушир.с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,24 (д, J=4,68 Гц, 2H), 7,04 (д, J=7,9 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,56 (м, 2H), 2,760 (с, 6H), 2,12 (д, 1H), 1,86-1,77 (м, 4H), 1,43-1,39 (м, 4H); МС (m/z): 458,1 (M+H) ⁺ .

	гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид	
Пример 40	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 9,95 (ушир.с, 1H), 9,81 (ушир.с, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,92 (д, J=6,1 Гц, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,00 (д, J=6,1 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,2 (с, 1H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,80-1,77 (м, 2H), 1,47-1,44 (м, 4H); МС (m/z): 461,2 (M+H) ⁺ .
Пример 41	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (с, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,41 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,94 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,83 (с, 6H), 3,64 (ушир.с, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,97-1,89 (м, 2H), 1,87-1,62 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 4H); МС (m/z): 476,2 (M+H) ⁺ .

<p>Пример 42</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-3Н-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,83 (с, 1Н), 7,7 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2Н), 7,19 (с, 1Н), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 2Н), 6,03 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,92 (с, 6Н), 3,3 (ушир.с, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 2,17 (с, 1Н), 2,23-2,09 (м, 2Н), 1,92-1,95 (м, 2Н), 1,41-1,32 (м, 4Н); МС (m/z): 458,4 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 43</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-3Н-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	<p>¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,84 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,0 (с, 1Н), 7,12-7,08 (м, 1Н), 6,63-6,61 (м, 1Н), 6,05 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,14 (с, 2Н), 3,95 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 3,90-3,85 (м, 1Н), 3,73-3,63 (м, 1Н), 3,29 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 2,16-2,08 (м, 2Н), 1,82-1,75 (м, 2Н), 1,45-1,20 (м, 4Н); МС (m/z): 494,3 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 44</p>	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-</p>	<p>¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9,96 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 7,43-7,32 (м, 2Н), 4,17 (с, 2Н), 4,08 (с, 3Н), 4,0-3,90 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 3,75-3,58 (м, 1Н), 2,61 (с, 3Н), 2,20-2,10 (м, 2Н), 2,04 (ушир.с, 1Н), 1,78-1,70 (м, 2Н), 1,32-1,25 (м, 4Н); МС (m/z): 459,2 (M+H)⁺.</p>

	диметил-6-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-3Н-бензимидазол-4-карбоксамид	
Пример 45	 <p>N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-3Н-бензимидазол-4-карбоксамид</p>	¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 8,86 (с, 1H), 8,75 (од, J=4,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,9-7,8 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,23 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,20 (ушир.с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,73 (ушир.с, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,67-2,55 (м, 4H), 1,3-1,24 (м, 2H), 0,97-0,86 (м, 2H); МС (m/z): 461,2 (M+H) ⁺ .

Пример 46: N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]-бензофуран-7-карбоксамид



Стадия 1: метил-2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-бензил]бензофуран-7-карбоксилат

К перемешиваемому раствору метил 5-бром-2,4-диметил-бензофуран-7-карбоксилата (I-21) (0,1 г, 0,35 ммоль) в толуоле (3,5 мл) при КТ добавляли ацетат калия (0,106 г, 1,43 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (0,13 г, 0,53 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II) дихлорид (43,0 мг, 0,053 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 20 ч. После охлаждения до КТ неочищенный продукт в толуоле разбавляли смесью 9:1 1,4-диоксана и воды (3,7 мл).

Добавляли твердый K_2CO_3 (0,06 г, 0,42 ммоль) и 4-(4-хлорметилфенил)-1-метил-1H-пиразол (0,06 г, 0,30 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладий(II) дихлорид (25,0 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 100°C и перемешивали при этой температуре в течение 6 ч. После охлаждения до КТ летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт растворяли в воде и EtOAc. Реакционную массу фильтровали через слой целита и два слоя разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,59 мг (52%); 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,36 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,11 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,37 (с, 3H); МС (m/z): 375,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: 2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]бензофуран-7-карбоновая кислота

К перемешиваемому раствору метил-2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]бензофуран-7-карбоксилата (0,06 г, 0,16 ммоль) в смеси 1:1 H_2O и метанола (0,6 мл), охлажденной при 0°C, добавляли твердый NaOH (0,013 г, 0,31 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре кипения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждали до КТ, подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества.

Выход: 0,045 г (80%); 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO): δ 13,8 (ушир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,04$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,71 (с, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,39 (с, 3H); МС (m/z): 360,9 (M+H)⁺.

Стадия 3: N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-бензофуран-7-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 2,4-диметил-5-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-бензофуран-7-карбоновой кислоты (45,0 мг, 0,12 ммоль) в DCM (0,5 мл), охлажденном при 0°C, последовательно добавляли DIPEA (0,05 мл, 0,31 ммоль), цис-2-аминоциклогексанол гидрохлорид (19,0 мг, 0,12 ммоль) и HATU (52,3 мг, 0,14 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при КТ реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Два слоя разделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенный органический слой однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 21,1 мг (36%); ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,8 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,39 (д, $J=8,16$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=7,96$ Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,97 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,56-3,49 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,16-2,12 (м, 2H), 1,80-1,77 (м, 2H), 1,49-1,38 (м, 4H); MS (m/z): 458,0 (M+H) $^+$.

Пример 47:

Определение значений EC_{50} аллостерической активности для мускаринового рецептора M1:

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую рекомбинантный человеческий мускариновый рецептор M1 и репортерную систему рCRE-Luc. Анализ предлагает нерадиоактивный способ для определения связывания соединения с GPCR. В этом специфическом анализе измеряется уровень внутриклеточного циклического АМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки содержат репортерный ген люциферазы под контролем цАМФ-ответного элемента.

Указанные выше клетки выращивали в белых 96-луночных планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки культивировали в бессывороточной среде в течение ночи. К клеткам добавляли повышающиеся концентрации тестируемых соединений вместе с EC_{20} ацетилхолина в среде OptiMEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO_2 -инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Клетки лизировали и активность люциферазы измеряли с помощью люцинометра. Импульсы люминесценции в каждой концентрации тестируемого элемента нормализовали до максимального ацетилхолин-индуцированного ответа и данные анализировали с помощью программного обеспечения Graphpad. Значения EC_{50} соединений определяли как концентрацию, необходимую для стимуляции активности люциферазы на 50% в присутствии EC_{20} ацетилхолина.

Пример №	EC_{50} (нМ)		Пример №	EC_{50} (нМ)
1	719		24	3908
2	1681		25	444
3	1237		26	3338
4	960		27	357
5	2341		28	105
6	1668		29	449
7	232		30	151
8	168		31	2816
9	185		32	516
10	157		33	3660
11	100		34	2283
12	258		35	237
13	249		36	465

14	555		37	597
15	197		38	694
16	798		39	895
17	1116		40	1498
18	248		41	1063
19	178		42	10000
20	28		43	1460
21	1046		44	208
22	3822		45	10000
23	308		46	299

Пример 48:**Фармакокинетическое исследование на грызунах**

Самцов крыс линии Вистар (260 ± 50 г) использовали в качестве экспериментальных животных. Животных содержали по отдельности в полипропиленовой клетке. За два дня до начала исследования самцов крыс линии Вистар анестезировали изофлураном для хирургического введения катетера в яремную вену. Крыс случайным образом разделяли для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (i.v.) (1 мг/кг) дозирования ($n=3$ на группу) и не кормили всю ночь перед пероральным введением (p.o.). Однако крысам, выделенным для внутривенного (i.v.) дозирования, пищу и воду давали *ad libitum*.

В заранее определенный момент кровь собирали через яремную вену и восполняли эквивалентным объемом физиологического раствора. Отобранную кровь переносили в маркированную 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. Плазму отделяли и хранили замороженной при температуре -80°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений определяли количественно в плазме с помощью установленного метода ЖХМС/МС с использованием подходящей методики экстракции. Тестируемые соединения определяли количественно в диапазоне калибровки примерно 1-1000 нг/мл в плазме. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , T_{\max} (ч), AUC_{0-t} , $T_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывали по некомпартментной модели, используя стандартную некомпартментную модель, с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin версии 6.0.2 или 6.0.3.

Пример №	РОА	C_{\max} (нг/мл)	T_{\max} (ч)	AUC_{0-t} (нг·ч/мл)	$T_{1/2}$ (ч)	Клиренс (мл/мин/кг)	F (%)
1	пероральный	150 ± 39	0,50-1,0	360 ± 117	$1,1 \pm 0,1$	-	24 ± 8
	i.v.	-	-	492 ± 22	$1,3 \pm 0,5$	$34 \pm 1,5$	

2	пероральный	48±23	0,50-2,0	158±58	2,0±0,2	-	14±5
	i.v.	-	-	367±39	1,6±0,3	45±5	
6	пероральный	582±72	0,5	1001±38	1,3±0,2	-	50±2
	i.v.	-	-	664±81	1,5±0,6	25±3,3	
8	пероральный	2327±441	2	18400	3,6±0,2	-	100±16
	i.v.	-	-	6147±485	3,3±0,7	2,7±0,2	
11	пероральный	9693±1415	1,0-2,0	40300±9418	4,8±1,6	-	105±25
	i.v.	-	-	12767±2146	3,9±0,2	1,3±0,2	
14	пероральный	70±23	0,5	137±28	1,9±0,1	-	13±2,7
	i.v.	-	-	346±25	0,8±0,1	48±3,4	
15	пероральный	1540±397	2,0	8187±2176	3,7±0,3	-	40±11
	i.v.	-	-	6857±1806	3,1±0,3	2,5±0,6	
17	пероральный	288±26,5	1	705±118	1,3±0,1	-	37±6
	i.v.	-	-	635±70	1,3±0,2	26±3	

Пример 49:**Исследование проникновения в головной мозг грызунов**

Самцов крыс линии Вистар (260±40 г) использовали в качестве экспериментальных животных. В каждой клетке содержали по три животных. Животным давали воду и корм *ad libitum* на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12 ч цикл свет/темнота.

Проникновение в головной мозг у крыс определяли дискретным способом. За один день до введения дозы самцов крыс линии Вистар подвергали акклиматизации и случайным образом распределяли на группы в соответствии с их весом. В каждый момент времени (0,5 ч, 1 ч и 2 ч) использовали n=3 животных.

Тестируемые соединения соответствующим образом предварительно готовили и вводили перорально в количестве (эквивалент свободного основания) 3 мг/кг. Образцы крови отбирали путем сердечной пункции с использованием анестезии изофлураном. Животных умерщвляли для отбора ткани головного мозга. Плазму отделяли и образцы мозга гомогенизировали и хранили замороженными при -20°C до проведения анализа. Концентрации тестируемых соединений в плазме и головном мозге определяли методом ЖХМС/МС.

Тестируемые соединения количественно определяли в плазме и гомогенате мозга с помощью установленного метода ЖХМС/МС с использованием подходящей методики

экстракции. Тестируемые соединения количественно оценивали в диапазоне калибровки 1-500 нг/мл в плазме и гомогенате мозга. Исследуемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по партии. Рассчитывали степень соотношения в мозгу/в плазме (C_b/C_p), и результаты были сведены в таблицу.

Пример №	Проникновение однократной дозы в головной мозг крысы (C_b/C_p) 3 мг/кг, р.о. @ 1,0 ч
1	0,54±0,04
2	1,74±0,03
6	0,26±0,04
11	0,14±0,01
14	1,27±0,07
15	0,78±0,22
17	0,32±0,06

Пример 50:

Модель задачи распознавания объектов

Повышающие познавательные способности свойства соединений данного изобретения оценивали с использованием этой модели.

Самцов крыс линии Вистар (в возрасте 8-10 недель) использовали в качестве экспериментальных животных. Животных размещали по четыре в каждой клетке. За день до проведения эксперимента животным давали на 20% меньше корма. Воду давали *ad libitum* в течение всего эксперимента. Животных содержали в условиях 12 ч цикла свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводили на круговой арене из акрила. Крыс приучали к отдельным аренам в течение периода времени до 45 мин в отсутствии каких-либо объектов в 1-й день.

Одна группа из 12 крыс получала носитель, а другая группа животных получала соединение формулы (I) до проведения испытаний на ознакомление (T_1) и выбор (T_2). Во время фазы ознакомления (T_1) крыс помещали на арену по отдельности на 3 мин, при этом два одинаковых объекта (a_1 и a_2) помещали 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 . Во время фазы 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 изучения каждого объекта (определяемые как обнюхивание, облизывание, жевание или движение вибрисс при направлении носа к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировались с помощью секундомера.

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

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

Тест на распознавание объектов выполняли, как описано в Ennaceur, A., Delacour,

J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats - Behavioural data, Behav. Brain Res., 31, 47-59.

Номер примера	Доза	Среднее время изучения±S.E.M (с)		Заключение
		Знакомый объект	Новый объект	
11	0,3 мг/кг, р.о.	12,20±1,89	17,33±1,39	активное
14	3 мг/кг, р.о.	8,35±1,98	15,54±3,58	активное
15	1 мг/кг, р.о.	12,93±1,83	20,42±3,42	активное

Пример 51:

Оценка тета-модуляции в дорсальном гиппокампе анестезированных самцов крыс Вистар в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезилом.

Оценивалось влияние соединения примера 11 в комбинации с донепезилом на активность головного мозга в качестве конечной точки фармакодинамики.

Самцов крыс Вистар (240-320 г) анестезировали интраперитонеальным введением уретана (1,2-1,5 г/кг) для имплантации катетера в левую бедренную вену. Животное помещали в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (проволока из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальный гиппокамп (AP: -3,8 мм; ML: +2,2 мм; DV: -2,5 мм; Paxinos and Watson, 2004). Биполярный стимулирующий электрод (нескрученные проволоки из нержавеющей стали, разделенные на 0,75-1,0 мм на их концах, Plastics One) имплантировали в Nucleus Pontis Oralis (NPO; AP: -7,8 мм; ML: 1,8 мм; DV: -6,0 мм; Paxinos and Watson, 2004). Кроме того, один электрод имплантировали в мозжечок, который служил в качестве эталона. Гиппокампальный Θ -ритм вызывали с помощью 6 с серии электростимуляции (20-160 мкА, длительность импульса 0,3 мс, 250 Гц), подаваемой к NPO со скоростью 0,01 серий/с с помощью стимулятора Grass S88 и устройства изоляции стимула PSIU6 (Grass Medical Instruments, Куинси, МА). ЭЭГ регистрировали при частоте 1000 Гц с использованием программного обеспечения Ропетан (версия 5.2) и сохраняли для автономного анализа с использованием NeuroScore (версия 3.0). Базовый уровень амплитуды достигался при использовании тока, необходимого для получения Θ -ритма до 50% от максимальной амплитуды в контрольных условиях. После периода стабилизации в течение 1 ч регистрацию исходного уровня проводили в течение 30 мин, после чего следовала обработка носителем или соединением примера 11 (1 мг/кг, i.v.). Донепезил (0,3 мг/кг, i.v.) вводили через 30 мин после обработки соединением примера 11, и регистрацию продолжали еще в течение 1 ч.

Статистический анализ:

Рассчитывали мощность частоты Θ -ритма в период стимуляции в течение 30 мин регистрации исходного уровня и вычисляли % изменения этих показателей после обработки. Изменение в % относительной мощности тета-колебаний после комбинации соединения примера 11 и донепезила сравнивали с донепезилом с использованием двухфакторного дисперсионного анализа (время и обработка) с последующим посттестом Бонферрони. Статистическая значимость рассматривалась при значении p менее 0,05.

Ссылка:

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

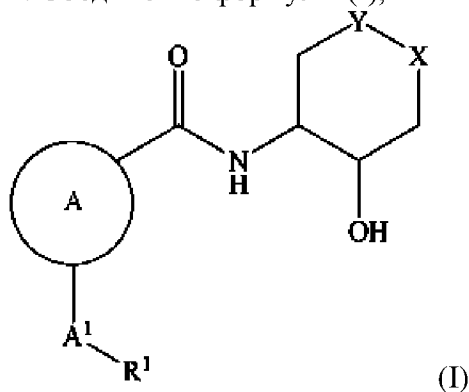
Результаты:

Обработка донепезилом приводила к умеренному увеличению мощности гиппокампального Θ -ритма. Соединение примера 11 в комбинации с донепезилом приводило к значительному увеличению уровней мощности Θ -ритма. Было обнаружено, что эффект комбинированной обработки значительно выше, чем у одного только донепезила (см. фиг.1).

Средняя площадь под кривой значений (AUC), рассчитанная после обработки соединением примера 11 и донепезилом, была значительно больше в сравнении с обработкой одним только донепезилом (фиг.1).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



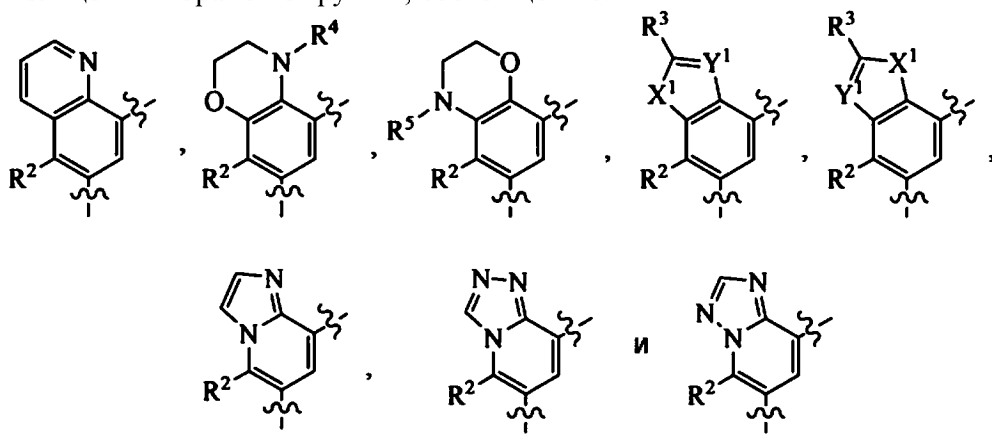
где:

R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил или $-(C_{5-10})$ -гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{3-6})$ -циклоалкила, гало(C_{1-6})-алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} ;

R^{1a} представляет собой $-(C_{6-10})$ -арил или $-(C_{5-10})$ -гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-6})$ -алкила, $-S-(C_{1-6})$ -алкила, $-(C_{1-6})$ -алкила и $-(C_{3-6})$ -циклоалкила;

A^1 представляет собой CH_2 или CHF ;

кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



«  » обозначает место присоединения;

R^2 представляет собой водород, $-(C_{1-6})$ -алкил или $-(C_{3-6})$ -циклоалкил;

R^3 представляет собой водород, галоген, $-OH$, $-(C_{1-6})$ -алкил, $-O-(C_{1-6})$ -алкил или гало(C_{1-6})-алкил;

R^4 представляет собой водород, $-(C_{1-6})$ -алкил или гало(C_{1-6})-алкил;

R^5 представляет собой водород, $-(C_{1-6})$ -алкил или гало(C_{1-6})-алкил;

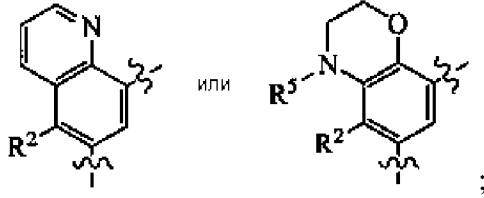
X^1 независимо выбран из O, S, NH или NCH_3 ;

Y^1 независимо выбран из N или CH;

X независимо выбран из CH_2 , O, NH или NCH_3 ; и

Y независимо выбран из CH₂, O, NH или NCH₃;
или его изотопная форма, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где:
кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил или —(C₅₋₁₀)-гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и R^{1a};

R^{1a} представляет собой —(C₅₋₁₀)-гетероарил; который необязательно замещен —(C₁₋₆)—алкилом;

A¹ представляет собой CH₂;

«  » обозначает место присоединения;

R² представляет собой водород или —(C₁₋₆)—алкил;

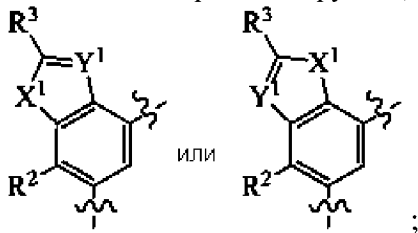
R⁵ представляет собой водород;

X независимо выбран из CH₂ или O; и

Y независимо выбран из CH₂;

или его изотопная форма, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы (I) по п.1, где:
кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



R¹ представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил или —(C₅₋₁₀)-гетероарил; каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и R^{1a};

R^{1a} представляет собой —(C₅₋₁₀)-гетероарил; который необязательно замещен —(C₁₋₆)—алкилом;

A¹ представляет собой CH₂;

«  » обозначает место присоединения;

R² представляет собой водород или —(C₁₋₆)—алкил;

R³ представляет собой водород или —(C₁₋₆)—алкил;

X¹ независимо выбран из O или NH;

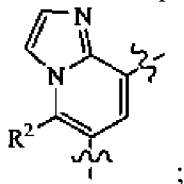
Y¹ независимо выбран из N или CH;

X независимо выбран из CH₂; и

Y независимо выбран из CH₂;
или его изотопная форма, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы (I) по п.1, где:

кольцо А представляет собой



R¹ представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил; который необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и R^{1a};

R^{1a} представляет собой —(C₆₋₁₀)-арил или —(C₅₋₁₀)-гетероарил; каждый из которых необязательно замещен —(C₁₋₆)—алкилом;

A¹ представляет собой CH₂;

«  » обозначает место присоединения;

R² представляет собой водород или —(C₁₋₆)—алкил;

X независимо выбран из CH₂;

Y независимо выбран из CH₂;

или его изотопная форма, стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из следующего:

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-3S,4S-3-гидроxitетрагидропиран-4-ил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторпиридин-4-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-фторбензил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2-хлорпиридин-5-илметил)-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-5-илметил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[3-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхинолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метилхиолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метилхиолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхиолин-8-карбоксамид;

N-(цис-3S,4S-3-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-5-метилхиолин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-бензил-5-метилхиолин-8-карбоксамид;

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-5-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-5-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(2,3-дифторбензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-(4-фенил-бензил)-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-

ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2-хлорпиридин-3-илметил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[3,4-дифторбензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-7-метил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-пиразол-1-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2,7-диметил-6-(4-тиазол-4-ил-бензил)-1H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[2,3-дифтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид;

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

N-(цис-1S,2S-2-гидроксициклогексил)-3,7-диметил-6-[4-(тиазол-4-ил)-бензил]-3H-бензимидазол-4-карбоксамид; и

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

или фармацевтически приемлемой соли этого.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п.1-5 и фармацевтически приемлемые эксципиенты.

7. Фармацевтическая композиция по п.5 для применения при лечении заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым рецептором M1, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей когнитивные

расстройства, болезнь Альцгеймера, шизофрению, болевые расстройства или расстройства сна.

8. Способ лечения заболевания или расстройства, опосредованных мускариновым рецептором M1, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера, шизофрению, болевые расстройства или расстройства сна, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п.1-5.

9. Способ лечения заболевания или расстройства по п.8, в котором когнитивное расстройство выбрано из группы, включающей деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Гентингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельда-Якоба, индуцированную веществами стойкую деменцию, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, сенильную деменцию и деменцию, связанную с общими медицинскими состояниями.

10. Соединение формулы (I) по любому из п.п.1-5, для применения при лечении заболевания или расстройства, выбранных из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера, шизофрении, болевых расстройств или расстройств сна.

11. Применение соединения формулы (I) по любому из п.п.1-5 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранных из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера, шизофрении, болевых расстройств или расстройств сна.

12. Комбинация, содержащая соединение формулы (I) по любому из п.п.1-5, с одним или более терапевтических средств, выбранных из ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

13. Комбинация по п.12, в которой ингибитор ацетилхолинэстеразы выбран из группы, состоящей из донепезила, ривастигмина, такрина и галантамина или фармацевтически приемлемой соли этого.

14. Комбинация по п.12, в которой антагонист рецептора NMDA представляет собой мемантин или его фармацевтически приемлемую соль.

15. Комбинация по п.12 для применения при лечении когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера, шизофрении, болевых расстройств или расстройств сна у пациента.

По доверенности

ФИГ.1

