

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190316 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20(22) Дата подачи заявки
2019.07.22

(51) Int. Cl. C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ЛАКТАМА

(31) 2018-138029

(32) 2018.07.23

(33) JP

(86) PCT/JP2019/028577

(87) WO 2020/022237 2020.01.30

(71) Заявитель:

СУМИТОМО ДАЙНИППОН ФАРМА
КО., ЛТД. (JP)

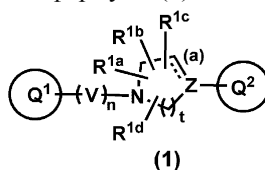
(72) Изобретатель:

Йосинага Хидефуми, Икума Йохен,
Икеда Дзунна, Адати Сатоси,
Мицунума Харунобу, Аихара Есинори
(JP), Беснард Джереми, Белл Эндрю
Саймон (GB)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лекарственному средству для лечения нейropsychиатрических заболеваний, включающему соединение формулы (1)



или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента.

A1

202190316

202190316

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566319ЕА/20

КОНДЕНСИРОВАННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ЛАКТАМА

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к конденсированному производному лактама, обладающему антагонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-НТ_{2А} и агонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-НТ_{1А}, или его фармацевтически приемлемой соли, и лекарственному средству для лечения нейropsychиатрических заболеваний, включающему его в качестве активного ингредиента.

Предшествующий уровень техники

[0002]

Серотонин (5-гидрокситриптамин; далее также именуемый «5-НТ») известен как один из основных нейромедиаторов центральной нервной системы, и также известно, что серотонин участвует в различных функциях мозга, таких как эмоциональная реакция и когнитивные функции.

[0003]

Рецептор 5-НТ_{1А}, который является одним из подтипов рецепторов 5-НТ, представляет собой рецептор, связанный с Gi/o-белком, и экспрессируется в коре головного мозга, гиппокампе, ядре шва, миндалевидном теле и т.п. Соединения, обладающие агонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{1А}, включают, например, тандоспирон и буспирон. Тандоспирон используется в качестве лекарственного средства для лечения дисфории и страха при неврозах, физических симптомов при психосоматических заболеваниях (вегетативная дисрегуляция, эссенциальная гипертензия, язвенная болезнь) и дисфории, беспокойства, раздражения и нарушений сна. Буспирон используется в качестве лекарственного средства для лечения генерализованных тревожных расстройств (непатентная литература 1).

[0004]

Рецептор 5-НТ_{2А} представляет собой рецептор, связанный с Gq/11-белком, и высоко экспрессируется в коре головного мозга, гиппокампе, ядре шва и т.п. Лекарственные средства, обладающие антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, включают антидепрессанты, миансерин и миртазапин. Атипичные антипсихотические препараты, которые также обладают антагонистической активностью в отношении рецептора 5-НТ_{2А}, используются в качестве лекарственного средства для лечения шизофрении, биполярных расстройств, большой депрессии, расстройства аутистического спектра и т.п. (непатентная литература 2, непатентная литература 3).

[0005]

Как описано выше, показано, что агонисты рецептора 5-НТ_{1А} и антагонисты рецептора 5-НТ_{2А} по отдельности полезны при лечении нейropsychиатрических заболеваний, но не сообщалось о лекарственных средствах, обладающих агонистической

активностью в отношении рецептора 5-HT_{1A} вместе с антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} селективным и эффективным образом.

[0006]

[Непатентная литература 1] D. P. Taylor, Neuropeptides. 19 Suppl: 15-9, 1991 Jul

[Непатентная литература 2] P. Seeman, Can. J. Psychiatry. 4: 27-38, 2002

[Непатентная литература 3] C. J. Schmidt, Life Science. 56 (25): 2209-2222, 1995

Сущность изобретения

ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0007]

Целью настоящего изобретения является предоставление новых соединений, которые обладают антагонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} с агонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-HT_{1A}, и могут быть использованы в качестве лекарственного средства для лечения нейropsychиатрических заболеваний.

СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

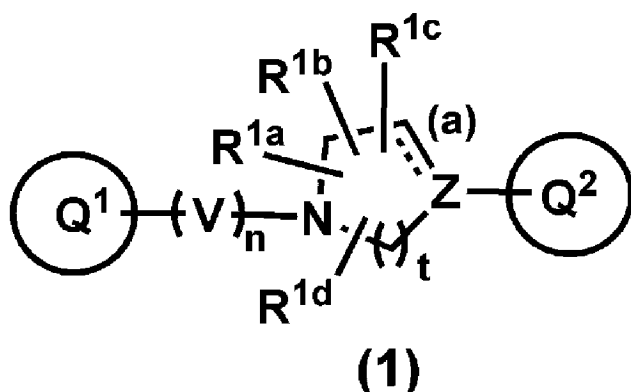
[0008]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для достижения вышеуказанной цели и обнаружили, что соединение формулы (1), как указано ниже, или его фармацевтически приемлемая соль (далее по тексту также называемая «настоящее соединение») обладает антагонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} вместе с агонистической активностью в отношении рецептора серотонина 5-HT_{1A}. На основании новых открытий было создано настоящее изобретение.

[0009]

Настоящее изобретение иллюстрируется следующим образом.

[Пункт 1] Соединение формулы (1):



где V представляет собой CR^AR^B;

n имеет значение 1 или 2;

Z представляет собой атом азота, атом углерода или -CR^I-;

t имеет значение 1, 2, или 3;

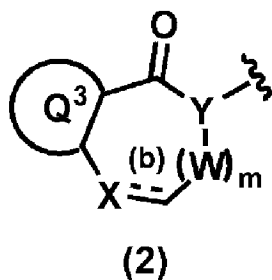
связь (a), отмеченная пунктирной линией, является одинарной или двойной связью;

R^A и R^B являются каждый, независимыми, где каждый символ может быть

независимо одинаковым или различным, когда каждый символ существует во множестве, и представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₃₋₁₀ циклоалкил (где алкильные, алкокси и циклоалкильные фрагменты могут быть каждый независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена);

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена;

Кольцо Q¹ представляет собой группу следующей формулы (2):



где кольцо Q³ представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо;

W представляет собой CR^CR^D;

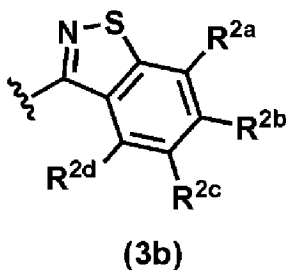
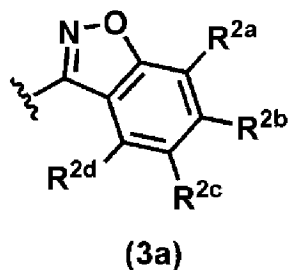
m имеет значение 0 или 1;

X представляет собой -CR^E- или -CR^FR^G-;

Y представляет собой атом азота или -CR^H-;

связь (b), отмеченная пунктирной линией, является одинарной или двойной связью;

Кольцо Q² представляет собой группу следующей формулы (3a) или (3b):



где R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d}, каждый независимо, представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси (где каждый алкильный и алкокси фрагменты могут быть независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), или амина, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1 или 2 C₁₋₆ алкилами;

R^C, R^D, R^E, R^F, R^G, R^H, и R^J, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси или C₃₋₁₀ циклоалкил (где алкильные, алкокси и циклоалкильные фрагменты могут быть каждый независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), при условии, что когда

имеют значения, указанные выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0012]

[Пункт 4] Соединение по любому из пунктов 1-3, где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0013]

[Пункт 5] Соединение по любому из пунктов 1-4, где оба из R^A и R^B представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0014]

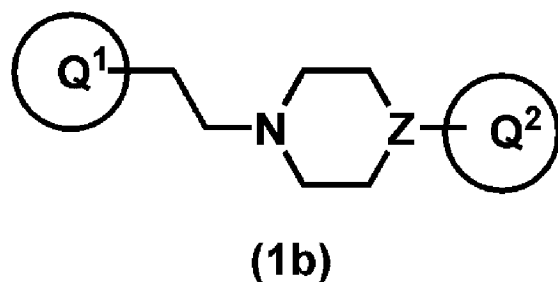
[Пункт 6] Соединение по любому из пунктов 1-5, где n имеет значение 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0015]

[Пункт 7] Соединение по любому из пунктов 1-6, связь (a), отмеченная пунктирной линией, является одинарной связью, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0016]

[Пункт 8] Соединение согласно пункту 1 или 2, где формула (1) представлена следующей формулой (1b):



где Q^1 , Q^2 , и Z имеют значения, указанные выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0017]

[Пункт 9] Соединение по любому из пунктов 1-8, где Z представляет собой атом азота, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0018]

[Пункт 10] Соединение по любому из пунктов 1-8, где Z представляет собой $-CH-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0019]

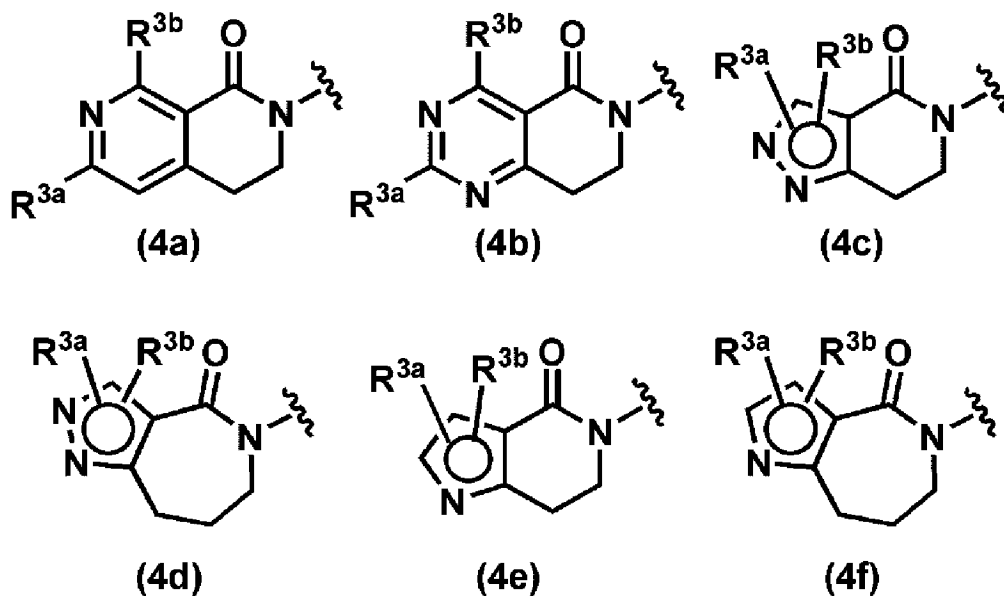
[Пункт 11] Соединение по любому из пунктов 1-10, где Y представляет собой атом азота, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0020]

[Пункт 12] Соединение по любому из пунктов 1-11, где связь (b), отмеченная пунктирной линией, представляет собой одинарную связь и X представляет собой $-CH_2-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0021]

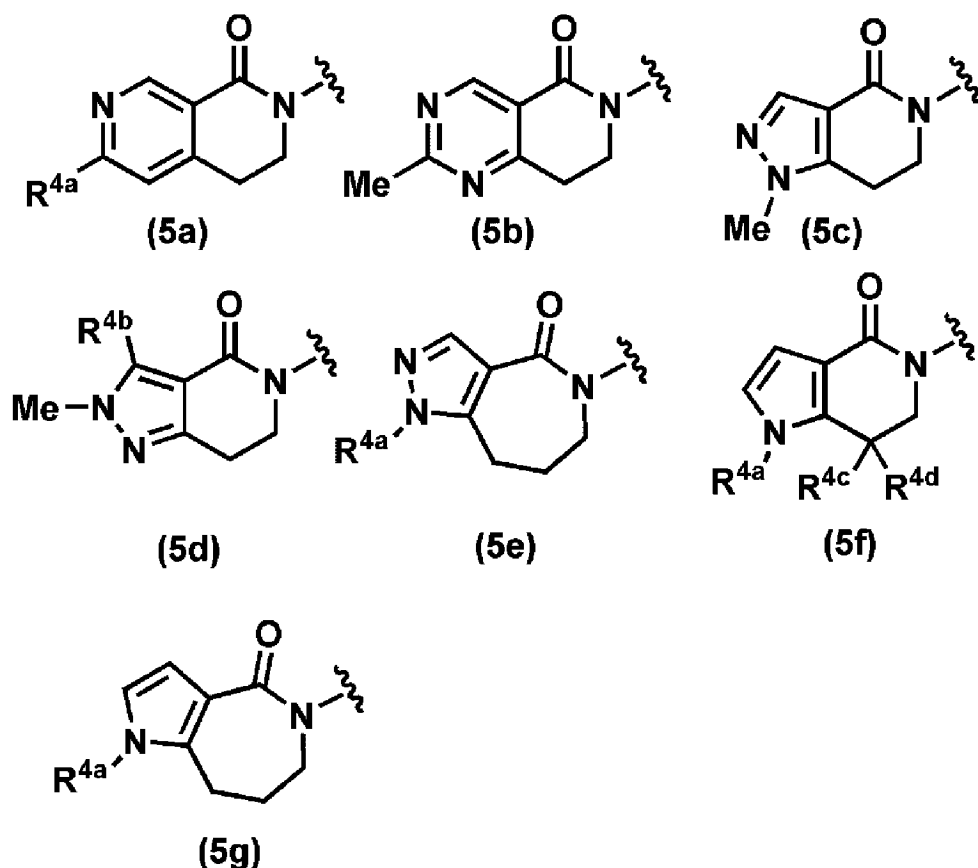
[Пункт 13] Соединение по любому из пунктов 1-12, где кольцо Q^1 представляет собой любую из следующих формул (4a), (4b), (4c), (4d), (4e) или (4f):



где R^{3a} и R^{3b} каждый независимо, представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси (где каждый алкильный и алкокси фрагменты могут быть независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), или амина, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1 или 2 C_{1-6} алкилами, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0022]

[Пункт 14] Соединение по любому из пунктов 1-12, где кольцо Q^1 представляет собой любую из следующих формул (5a), (5b), (5c), (5d), (5e), (5f) или (5g):



где R^{4a} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси,

R^{4b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

R^{4c} и R^{4d} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил, при условии, что, когда один из R^{4c} или R^{4d} представляет собой атом водорода, тогда другой представляет собой C_{1-6} алкил, или, альтернативно, R^{4c} и R^{4d} могут объединяться вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются с образованием 3-6-членного насыщенного карбоциклического кольца, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0023]

[Пункт 15] Соединение по любому из пунктов 1-14, где кольцо Q^2 представляет собой группу формулы (3a), или его фармацевтически приемлемая соль.

[0024]

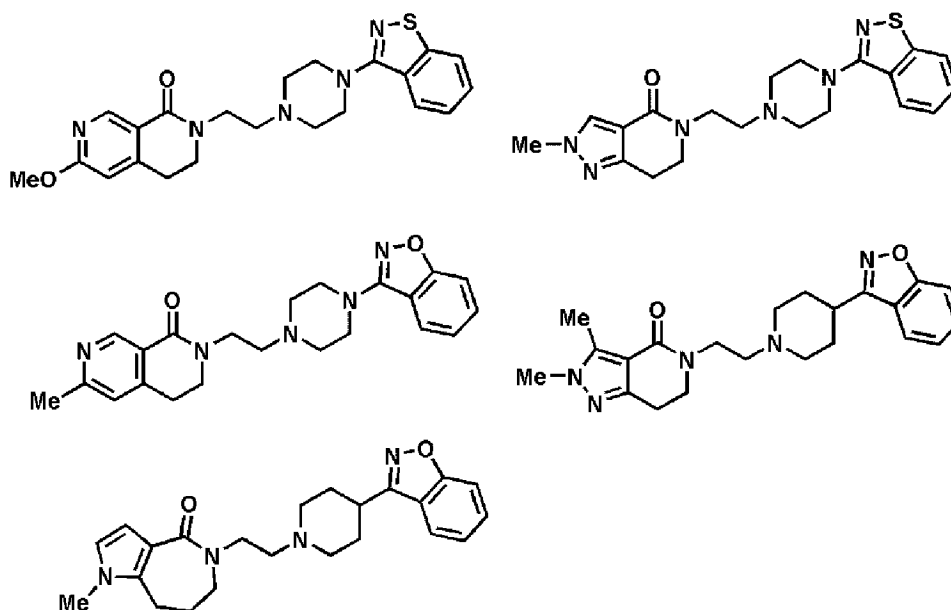
[Пункт 16] Соединение по любому из пунктов 1-14, где кольцо Q^2 представляет собой группу формулы (3b), или его фармацевтически приемлемая соль.

[0025]

[Пункт 17] Соединение по любому из пунктов 1-16, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0026]

[Пункт 18] Соединение согласно пункту 1, которое представлено любой из следующих формул:



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0027]

[Пункт 19] Лекарственное средство, включающее соединение по любому из пунктов 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента.

[0028]

[Пункт 20] Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из пунктов 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента.

[0029]

[Пункт 21] Лекарственное средство по пункту 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой органические, включая симптоматические психические расстройства; психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ; шизофрению, шизотипические расстройства и бредовые расстройства; расстройства настроения [аффективные расстройства]; невротические расстройства, связанные со стрессом; расстройства сна неорганической этиологии; сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями; первазивные расстройства развития; эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте; экстрапирамидные и другие двигательные нарушения; другие дегенеративные заболевания нервной системы; или расстройства сна.

[0030]

[Пункт 22] Лекарственное средство по пункту 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, позитивные

симптомы шизофрении, негативные симптомы шизофрении, биполярные расстройства с психотическими симптомами, депрессивные расстройства с психотическими симптомами, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, или раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью Альцгеймера.

[0031]

[Пункт 23] Лекарственное средство по пункту 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, или раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью Альцгеймера.

[0032]

[Пункт 24] Способ лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

[0033]

[Пункт 25] Применение соединения по любому из пунктов 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли при производстве лекарственного средства для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

[0034]

[Пункт 26] Соединение по любому из пунктов 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

[0035]

[Пункт 27] Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из пунктов 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из антидепрессантов, анксиолитических средств, антишизофренических средств, дофаминовых добавок, агонистов дофаминовых рецепторов, противопаркинсонических средств, противоэпилептических средств, антиконвульсантов, анальгезирующих средств, гормональных препаратов, противомигренозных средств, антагонистов β -адренорецепторов, противодementных препаратов, препаратов для лечения расстройств настроения, противорвотных препаратов, снотворных лекарственных средств, и антиконвульсантов.

[0036]

[Пункт 28] Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из пунктов 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента, для комбинированного применения по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из антидепрессантов, анксиолитических средств, антишизофренических средств, дофаминовых добавок, агонистов дофаминовых рецепторов, противопаркинсонических средств, противоэпилептических средств, антиконвульсантов, анальгезирующих средств, гормональных препаратов, противомигренозных средств, антагонистов β -адренорецепторов, противодementных препаратов, препаратов для лечения расстройств настроения, противорвотных препаратов, снотворных лекарственных средств, и антиконвульсантов.

Эффект изобретения

[0037]

Настоящее соединение обладает антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} и агонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{1A}. В предпочтительном варианте осуществления настоящее соединение обладает хорошей метаболической стабильностью, обеспечивает длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) у человека и проявляет более высокую селективность в отношении этих рецепторов, чем другие GPCR, такие как дофаминовый D₂-рецептор (далее по тексту именуемый “рецептор D₂”) и канал hERG. Таким образом, некоторые предпочтительные соединения настоящего изобретения являются полезными в качестве лекарственного средства для лечения нейропсихиатрических заболеваний, которое имеет длительное продолжительное действие в организме человека и высокую безопасность.

Краткое описание чертежей

[0038]

На фиг. 1 показан результат соединения примера 37 в тесте на ингибирование МК-801-индуцированной локомоторной гиперактивности (Тест 7).

На фиг. 2 показан результат соединения примера 103 в тесте на ингибирование МК-801-индуцированной локомоторной гиперактивности (Тест 7).

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0039]

Далее настоящее изобретение описано подробно. В описании количество атомов углерода в определении «заместители» может указывать, например, «C₁₋₆». Конкретное определение «C₁₋₆ алкил» означает алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

[0040]

«Атом галогена», используемый в настоящем документе, включает, например, атом фтора, атом хлора, атом брома и атом йода.

[0041]

«C₁₋₆ алкил», используемый в настоящем документе, означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, имеющую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительно, это «C₁₋₄ алкил». Более предпочтительно, это «C₁₋₃ алкил». «C₁₋₃ алкил» включает, например, метил, этил, пропил и 1-метилэтил. «C₁₋₄ алкил» включает, например, бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил и 2-метилпропил, помимо перечисленных выше примеров «C₁₋₃ алкила». «C₁₋₆ алкил» включает, например, пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, и гексил, помимо перечисленных выше примеров «C₁₋₄ алкила».

[0042]

«C₃₋₁₀ циклоалкил», используемый в настоящем документе, означает циклическую насыщенную углеводородную группу, имеющую 3-10 атомов углерода, которая включает группы, которые имеют частично ненасыщенную связь и мостиковую структуру. Предпочтительно, это «C₃₋₇ циклоалкил». «C₃₋₇ циклоалкил» включает, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. «C₃₋₁₀ циклоалкил» включает, например, циклооктил, циклононил, циклодецил и адамантил, помимо перечисленных выше примеров «C₃₋₇ циклоалкила».

[0043]

«C₁₋₆ алкокси», используемый в настоящем документе, означает «C₁₋₆ алкилокси», где часть «C₁₋₆ алкил» имеет значения, указанные в приведенном выше «C₁₋₆ алкиле». Предпочтительно, это «C₁₋₄ алкокси». Более предпочтительно, это «C₁₋₃ алкокси». «C₁₋₃ алкокси» включает, например, метокси, этокси, пропокси и 1-метилэтокси. «C₁₋₄ алкокси» включает, например, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси и 2-метилпропокси, помимо перечисленных выше примеров «C₁₋₃ алкила». «C₁₋₆ алкокси» включает, например, пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, и гексилокси, помимо перечисленных выше примеров «C₁₋₄ алкила».

[0044]

«4-8-Членный насыщенный гетероцикл», используемый в настоящем документе, означает 4-8-членное насыщенное кольцо, содержащее от 1 до 2 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, а также атомов углерода, который включает те, которые имеют частично ненасыщенную связь и мостиковую структуру. «4-8-Членный насыщенный гетероцикл» предпочтительно представляет собой «4-6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл» и более предпочтительно «5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл». «5- или 6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл» включает, например, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотiomорфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил. «4-

6-Членный моноциклический насыщенный гетероцикл» включает, например, оксетанил и азетидинил, помимо перечисленных выше примеров «5- или 6-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца». «4-8-Членное насыщенное гетероциклическое кольцо» включает, например, азепинил и оксепанил, помимо перечисленных выше примеров «4-8-членного моноциклического насыщенного гетероциклического кольца».

[0045]

«3-6-Членное насыщенное карбоциклическое кольцо», используемое в настоящем документе, означает циклический насыщенный углеводород, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, который включает те, которые имеют частично ненасыщенную связь и мостиковую структуру. «3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо» предпочтительно представляет собой «5- или 6-членное моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо». «5- или 6-членное моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо» включает, например, циклопентан и циклогексан. «3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо» включает, например, циклопропан и циклобутан, помимо перечисленных выше примеров «5- или 6-членного моноциклического насыщенного карбоциклического кольца».

[0046]

«5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо», используемое в настоящем документе, означает 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 3 атомов, независимо выбранных из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы. Предпочтительно оно включает пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, пиридин и пиримидин. Более предпочтительно, оно включает пиррол, пиразол и пиридин. «5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо» включает, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин и пиазин.

[0047]

«Необязательно замещенное 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо», используемое в настоящем документе, предпочтительно представляет собой 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или разными 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из:

- (a) атома галогена,
- (b) гидроксигруппы,
- (c) циано-,
- (d) C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C₁₋₆ алкокси,
- (e) C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена, и
- (f) амино-, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1-2 C₁₋₆

алкильными группами.

Более предпочтительно, это 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или различными 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или различными 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из атома галогена и C_{1-6} алкокси; C_{1-6} алкокси, необязательно замещенной одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена; и атома галогена. Еще более предпочтительно, это 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным 1-4 атомами фтора, или C_{1-6} алкокси, необязательно замещенным 1-4 атомами фтора. Особенно предпочтительно, это 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное C_{1-6} алкилом или C_{1-6} алкокси.

[0048]

Среди настоящих соединений формулы (1) предпочтительные примеры n, t, Z, связи (a), отмеченной пунктирной линией, R^A , R^B , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , Q^3 , m, X, Y, связи (b), отмеченной пунктирной линией, Q^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H , и R^J проиллюстрированы ниже, но объем настоящего изобретения не ограничивается объемом этих соединений, проиллюстрированных ниже.

[0049]

n имеет значение предпочтительно 2.

[0050]

Одним вариантом Z является атом азота. Другим вариантом Z является -CH-.

[0051]

t имеет значение предпочтительно 2.

[0052]

Связь (a), отмеченная пунктирной линией, предпочтительно является одинарной связью.

[0053]

R^A и R^B предпочтительно представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил. Более предпочтительно, они представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил. Еще более предпочтительно, они представляют собой атом водорода, метил или этил. Наиболее предпочтительно они представляют собой атом водорода.

[0054]

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , и R^{1d} предпочтительно представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил. Более предпочтительно, они представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил. Еще более предпочтительно, они представляют собой атом водорода, метил или этил. Наиболее предпочтительно они представляют собой атом водорода.

[0055]

Один вариант Q^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо. Другой вариант Q^3 представляет собой

необязательно замещенное 5-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо. Еще один вариант Q^3 представляет собой 5-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или разными 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена или C_{1-6} алкокси; C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена; и атом галогена. Еще один вариант Q^3 представляет собой 5-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или разными 1-2 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

Один вариант Q^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо. Другой вариант Q^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо. Еще один вариант Q^3 представляет собой 6-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или разными 1-5 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена или C_{1-6} алкокси; C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный одинаковыми или разными 1-3 атомами галогена; и атом галогена. Еще один вариант Q^3 представляет собой 6-членное азотсодержащее ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или разными 1-2 группами, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси.

[0056]

Один вариант m имеет значение 0. Другой вариант m имеет значение 1.

[0057]

Y предпочтительно представляет собой атом азота.

[0058]

Связь (b), отмеченная пунктирной линией, предпочтительно является одинарной связью.

[0059]

Один вариант Q^2 представляет собой формулу (3a). Другой вариант Q^2 представляет собой формулу (3b).

[0060]

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} предпочтительно представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил. Более предпочтительно, они представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил. Еще более предпочтительно, они представляют собой атом водорода, метил или этил. Наиболее предпочтительно они представляют собой атом водорода.

[0061]

R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H и R^J предпочтительно представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил. Более предпочтительно, они представляют собой атом водорода или C_{1-3} алкил. Еще более предпочтительно, они представляют собой атом водорода, метил или этил. Наиболее предпочтительно они представляют собой атом водорода.

[0062]

Один вариант осуществления настоящих соединений формулы (1) включает следующий вариант осуществления (A).

(A)

Соединение, где формула (1) представляет собой формулу (1b), в которой Z представляет собой -CH-,

Кольцо Q² представляет собой формулу (3a),

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой атом водорода,

Кольцо Q¹ представляет собой формулу (4c) или (4f), и

R^{3a} и R^{3b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0063]

Другой вариант осуществления настоящих соединений формулы (1) включает следующий вариант осуществления (B).

(B)

Соединение, где формула (1) представляет собой формулу (1b), в которой Z представляет собой атом азота,

Кольцо Q² представляет собой формулу (3a),

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой атом водорода,

Кольцо Q¹ представляет собой формулу (4a), и

R^{3a} и R^{3b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0064]

Другой вариант осуществления настоящих соединений формулы (1) включает следующий вариант осуществления (C).

(C)

Соединение, где формула (1) представляет собой формулу (1b), в которой Z представляет собой атом азота,

Кольцо Q² представляет собой формулу (3b),

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой атом водорода,

Кольцо Q¹ представляет собой формулу (4a) или (4c), и

R^{3a} и R^{3b}, каждый независимо, представляют собой атом водорода, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0065]

Соединение формулы (1) может существовать в виде его таутомера. Таким образом, настоящее соединение также включает таутомеры соединения формулы (1).

[0066]

Соединение формулы (1) может иметь по меньшей мере один хиральный атом углерода. Таким образом, настоящее соединение также включает рацемат соединения формулы (1), а также его оптически активные соединения. Когда соединение формулы (1)

имеет два или более хиральных атома углерода, соединение может быть в стереоизомерной форме. Таким образом, настоящее соединение также включает его стереоизомеры и смеси стереоизомеров.

[0067]

Кроме того, соединение формулы (1), в котором любой один или несколько атомов ^1H заменены атомами $^2\text{H(D)}$ (форма дейтерия), также входит в объем соединения формулы (1).

[0068]

Соединение формулы (1) и его фармацевтически приемлемая соль также могут быть в форме гидрата и/или сольвата, и, таким образом, настоящее соединение включает такой гидрат и сольват, такой как этанолат. Кроме того, настоящее соединение также включает любые варианты его кристаллической формы.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (1), когда соединение имеет кислотную группу, включает, например, соли щелочных металлов, такие как соль натрия и соль калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соль кальция и соль магния; неорганические соли металлов, такие как соль цинка; и соли органических оснований, такие как триэтиламин, триэтаноламин, три(гидроксиметил)аминометан и аминокислота.

Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (1), когда соединение имеет основную группу, включает, например, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и нитрат; и соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат и аскорбат.

[0069]

Далее способы получения настоящего соединения поясняются вместе с примерами, но настоящее изобретение не должно ограничиваться ими.

[0070]

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению можно получить с помощью способов получения, упомянутых ниже, или способов, объединенных с известными способами.

Каждое соединение, представленное на следующих схемах, также может быть в форме его соли, и такие соли могут включать, например, соответствующие соли, представленные в качестве примера соли соединения формулы (1). Упомянутые ниже реакции являются лишь примерами, поэтому соединения по настоящему изобретению могут быть получены другими способами, основанными на знаниях специалиста в области органического синтеза.

[0071]

Если существует функциональная группа, которую необходимо защитить в способах получения, упомянутых ниже, функциональная группа может быть защищена соответствующим образом, а затем снята защита после завершения реакции или

последовательностей реакций для получения желаемого соединения, даже если использование любых защитных группы конкретно не указано.

[0072]

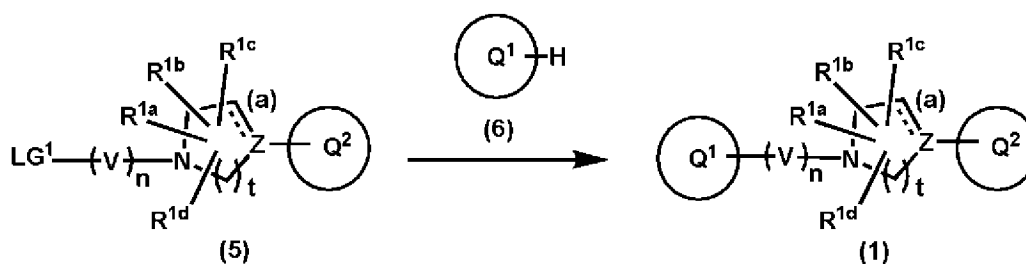
Защитная группа, используемая в настоящем описании, включает, например, общие защитные группы, описанные в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999); более подробно, она включает, например, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, ацетил и бензил для аминогруппы; и триалкилсилил, ацетил и бензил для гидроксигруппы.

Защиту и снятие защиты можно осуществлять обычными способами в химии органического синтеза (например, способами, описанными в T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)), или аналогичными им средствами.

[0073]

Способ получения 1

Соединение формулы (1) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, V, n, Z, t, связь (a), отмеченная пунктирной линией, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, кольцо Q¹ и кольцо Q² имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; LG¹ представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор и замещенный сульфонил (например, метансульфонил и п-толуолсульфонил).

[0074]

Соединение (5) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, European Journal of Medicinal Chemistry 2002, 37(9), 721-730).

[0075]

Соединение (6) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, European Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, 58-66).

[0076]

Соединение (1) получают взаимодействием соединения (5) и соединения (6) в подходящем инертном растворителе в присутствии подходящего основания. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего катализатора фазового переноса, при необходимости. Температура реакции обычно находится в диапазоне от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции

зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0077]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

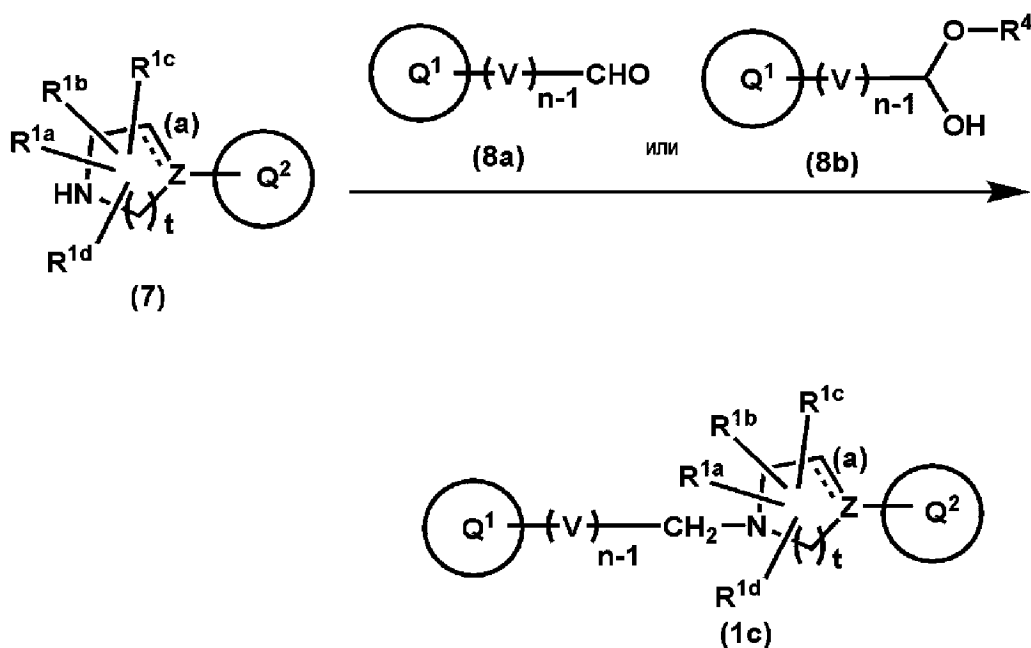
Примеры катализатора фазового переноса используемого в настоящем описании включают тетрабутиламмония гидросульфат.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0078]

Способ получения 2

Среди соединений формулы (1) соединение формулы (1c) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, V, n, Z, t, связь (a), отмеченная пунктирной линией, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , кольцо Q^1 , и кольцо Q^2 имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; и R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

[0079]

Соединение (7) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, *Journal of Medicinal Chemistry* 1985, 28(6), 761-769).

[0080]

Соединение (1c) получают взаимодействием соединения (7) и альдегида формулы (8a) или полуацетала формулы (8b) при восстановительном аминировании с подходящим восстановителем в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего основания или кислоты, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, восстановитель, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0081]

Примеры используемого здесь восстановителя включают комплексные гидридные соединения, такие как триацетоксиборгидрид натрия, алюмогидрид лития, боргидрид натрия и цианоборгидрид натрия; и комплексы борана, такие как комплекс боран-диметилсульфид и комплекс боран-тетрагидрофуран.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

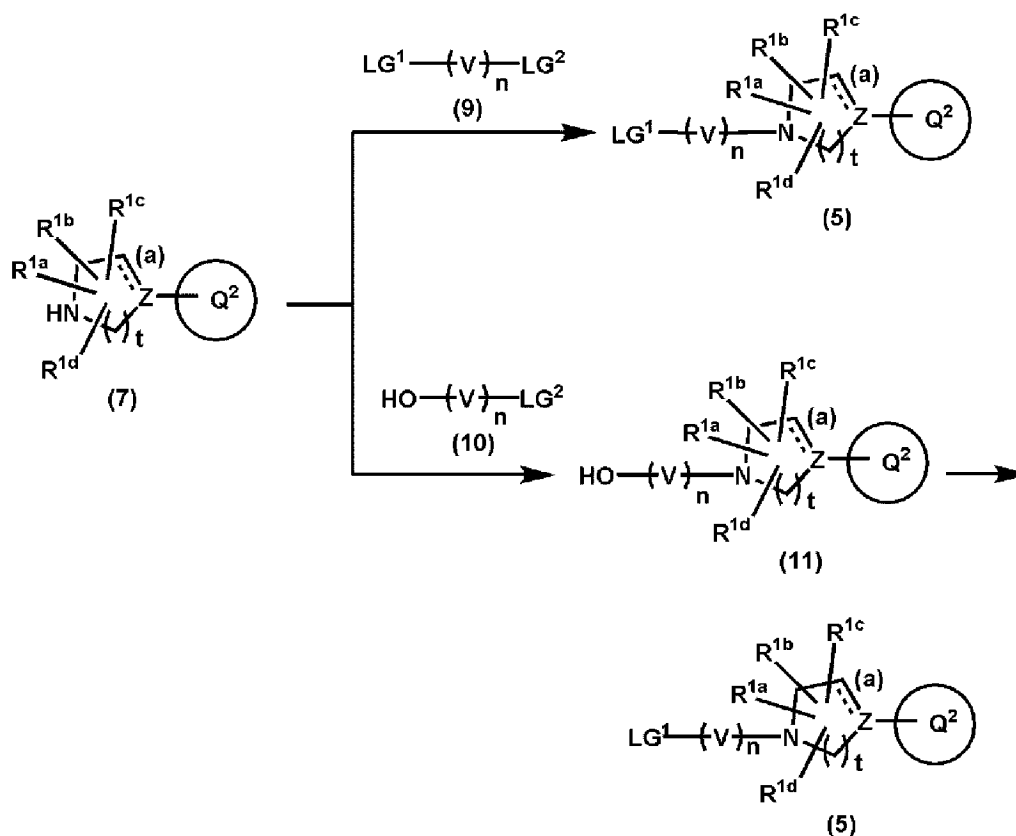
Примеры кислоты, используемой в настоящем документе, включают органические кислоты, такие как уксусная кислота, трифторуксусная кислота и метансульфоновая кислота; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают воду; галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0082]

Способ получения 3

Соединение формулы (5) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, V, n, Z, t, связь (a), отмеченная пунктирной линией, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, и кольцо Q² имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; LG¹ и LG² представляют собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор и замещенный сульфонил (например, метансульфонил и п-толуолсульфонил).

[0083]

Соединение (9) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, Organic Process Research & Development 2005, 9(6), 774-781).

[0084]

Соединение (10) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1 2001, 10, 1204-1211).

[0085]

Соединение (5) получают взаимодействием соединения (7) и алкилирующего средства формулы (9) в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего основания и в присутствии подходящего катализатора фазового переноса, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и

растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0086]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры катализатора фазового переноса используемого в настоящем описании включают тетрабутиламмония гидросульфат.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0087]

Соединение (5) получают путем превращения гидроксильной группы соединения (11) в атом галогена или замещенную сульфонил氧группу, такую как п-толуолсульфонил氧и и метансульфонил氧и в подходящем инертном растворителе в соответствии с общепринятыми способами.

Например, соединение (5), где LG¹ представляет собой атом галогена, получают взаимодействием соединения (11) и четыреххлористого углерода или четырехбромистого углерода в присутствии трифенилфосфина в подходящем инертном растворителе.

Соединение (5), где LG¹ представляет собой замещенный сульфонил氧и, получают взаимодействием соединения (11) и п-толуолсульфонилхлорида или метансульфонилхлорида и т.п. в присутствии подходящего основания в инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0088]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-

диоксан и 1,2-диметоксиэтан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин и пиридин; и неорганические основания, такие как карбонат калия и гидроксид натрия.

[0089]

Соединение (5), где LG¹ представляет собой атом галогена, также получают взаимодействием соединения (5), где LG¹ представляет собой замещенный сульфонилокси, и бромид лития или хлорид лития и т.п. в подходящем инертном растворителе.

[0090]

Соединение (11) получают взаимодействием соединения (7) и алкилирующего средства формулы (10) в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего основания и в присутствии подходящего катализатора фазового переноса, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0091]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динаatria гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

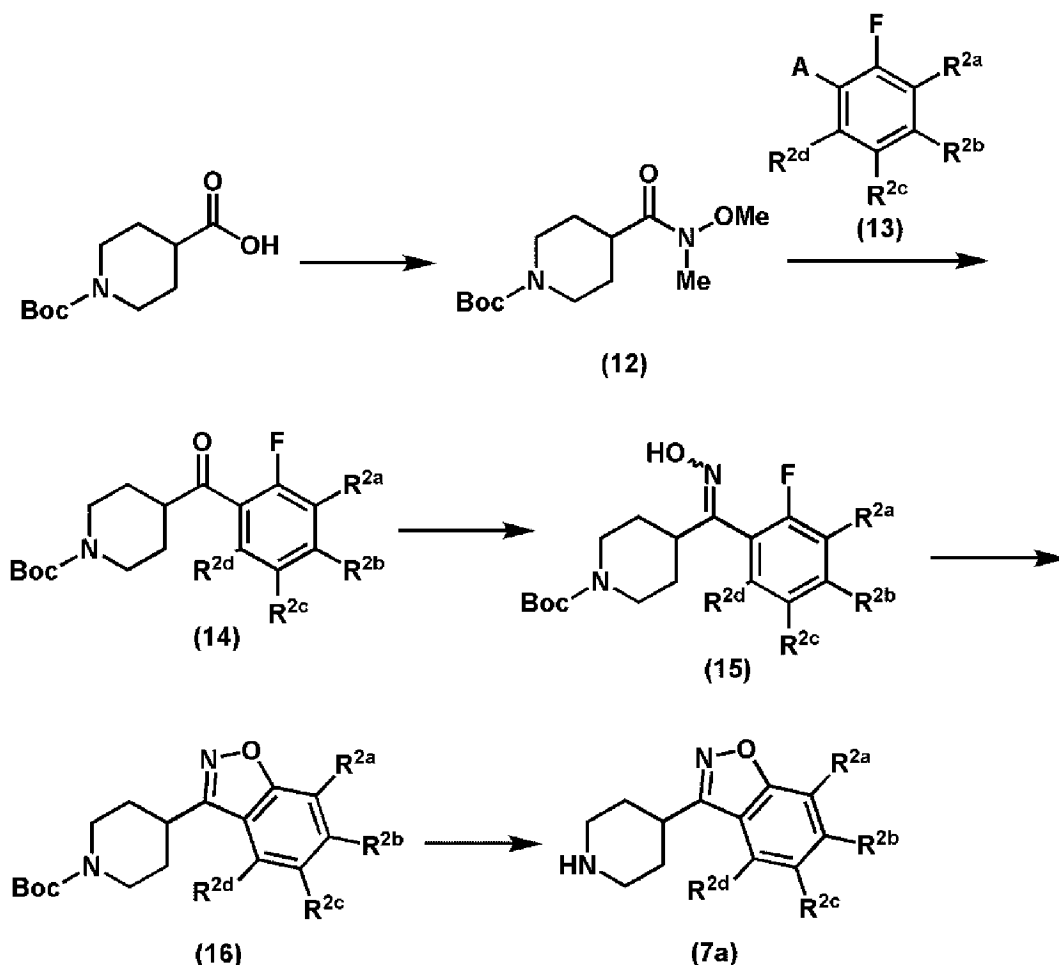
Примеры катализатора фазового переноса используемого в настоящем описании включают тетрабутиламмония гидросульфат.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0092]

Способ получения 4

Среди соединений формулы (7) соединение формулы (7a) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; и А представляет собой атом галогена, такой как йод, бром и хлор.

[0093]

Соединение (13) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, Chemical Communications 2016, 52(5), 958-961).

[0094]

Соединение (7a) получают обработкой соединения (16) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, кислота, используемая в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0095]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и

дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

[0096]

Соединение (16) получают обработкой соединения (15) подходящим основанием в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0097]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0098]

Соединение (15) получают путем взаимодействия соединения (14) и гидроксилamina или его соли в подходящем инертном растворителе и, при необходимости, в присутствии подходящего основания. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0099]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия; и ацетат натрия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; воду; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0100]

Соединение (14) получают обработкой соединения (13) с органическим литием, таким как н-бутиллитий, в подходящем инертном растворителе с получением литированного соединения с последующей реакцией с соединением (12). Температура реакции обычно составляет от примерно -78°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0101]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0102]

Соединение (12) получают взаимодействием 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и N, O-диметилгидроксиамина или его гидрохлоридной соли в присутствии подходящего конденсирующего агента в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего основания, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, конденсирующий агент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

Соединение (12) также получают путем взаимодействия N, O-диметилгидроксиамина или его соли с галогенангидридом или ангидридом кислоты,

полученным из 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты в присутствии подходящего основания в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, конденсирующий агент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0103]

Примеры конденсирующего агента, используемого в настоящем описании, включают дициклогексилкарбодиимид (DCC), диизопропилкарбодиимид (DIPC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (WSC), бензотриазол-1-ил-трис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат (BOP), дифенилфосфонилдиамид (DPPA), N, N-карбонилдиимидазол (CDI) и бензотриазол-1-ил-N, N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HBTU). Реакцию можно проводить путем добавления добавки, такой как N-гидроксисукцинимид (HOSu), 1-гидоксибензотриазол (HOBT) и 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазинт(HOObt), при необходимости.

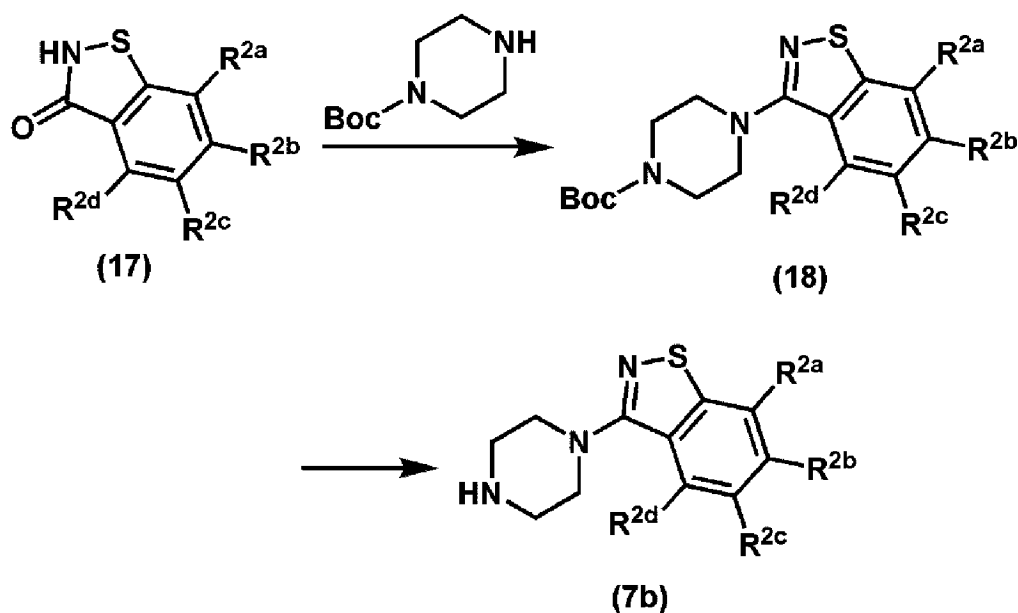
Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; основные растворители, такие как пиридин; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0104]

Способ получения 5

Среди соединений формулы (7) соединение формулы (7b) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1.

[0105]

Соединение (17) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, *European Journal of Organic Chemistry* 2018, 40, 5520-5523).

[0106]

Соединение (7b) получают обработкой соединения (18) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, кислота, используемая в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0107]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают неорганические кислоты, такие как хлороводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

[0108]

Соединение (18) получают путем активации соединения (17) реагентом,

включающим фосфорилгалогенид, такой как фосфорилхлорид, сульфонирующий агент, такой как метансульфонилхлорид, и бромтри(пирролидин-1-ил)фосфония гексафторфосфат (V) в подходящем инертном растворителе, с последующим взаимодействием с трет-бутилпиперазин-1-карбоксилатом в присутствии подходящего основания. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0109]

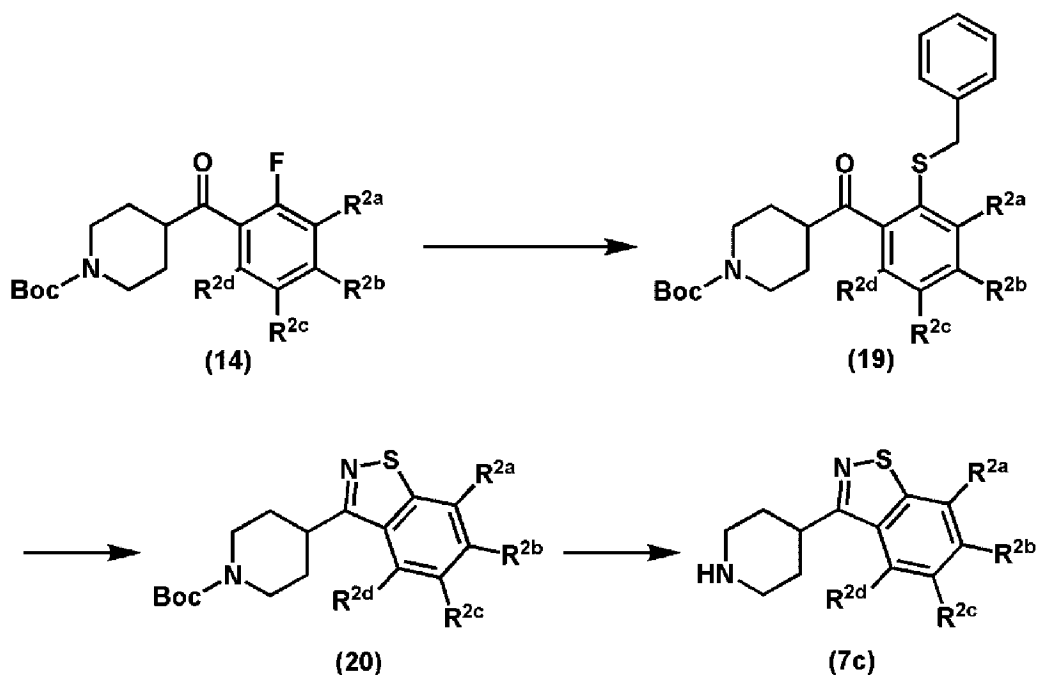
Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0110]

Способ получения 6

Среди соединений формулы (7) соединение формулы (7c) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1.

[0111]

Соединение (7c) получают обработкой соединения (20) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, кислота, используемая в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0112]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидион и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают неорганические кислоты, такие как хлороводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

[0113]

Соединение (20) получают обработкой соединения (19) сульфурилхлоридом в подходящем инертном растворителе, с последующим взаимодействием с аммиаком. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких

как температура реакции, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0114]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0115]

Соединение (19) получают путем взаимодействия соединения (14) и сульфида натрия в подходящем инертном растворителе с последующей обработкой бензилгалогенидом, таким как бензилбромид в присутствии подходящего основания. Соединение (19) также получают путем взаимодействия соединения (14) и бензилмеркаптана в присутствии подходящего основания в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0116]

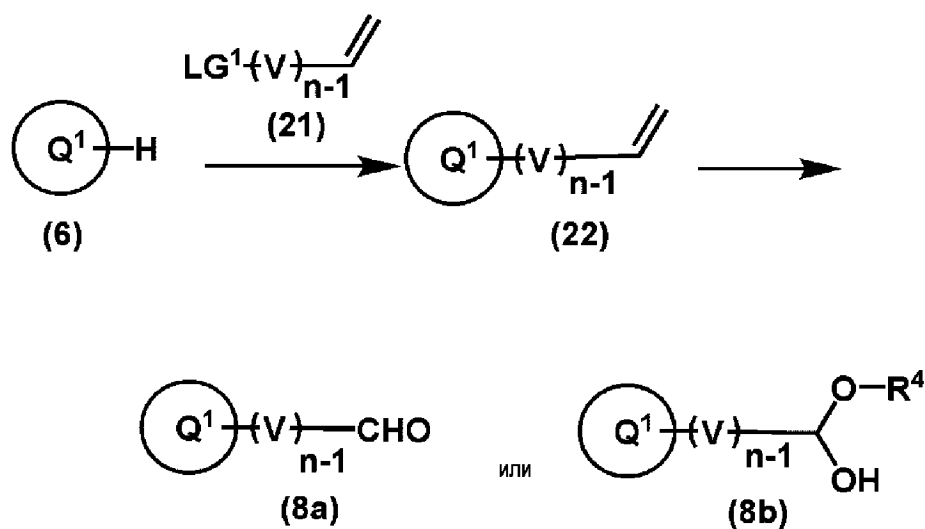
Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0117]

Способ получения 7

Соединение формулы (8a) или (8b) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, V , n и кольцо Q^1 имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; R^4 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил; и LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор и замещенный сульфонил (например, метансульфонил и *p*-толуолсульфонил).

[0118]

Соединение (21) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, Organic & Biomolecular Chemistry 2018, 16(41), 7753-7759).

[0119]

Соединение (8a) или соединение (8b) получают взаимодействием соединения (22) и каталитического количества тетраоксида осмия в присутствии окислителя, такого как периодат натрия в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0120]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; апротонные полярные растворители, такие как ацетон, ацетонитрил, диметилформамид и *N*-метил-2-пирролидинон; воду; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0121]

Соединение (22) получают взаимодействием соединения (6) и алкилирующего средства формулы (21) в присутствии подходящего основания в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки

кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0122]

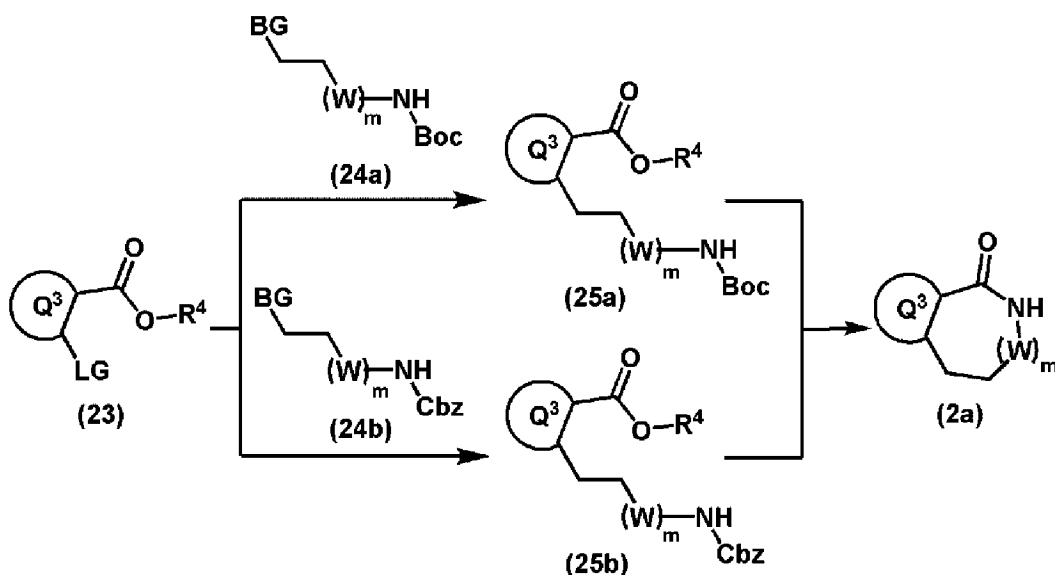
Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0123]

Способ получения 8

Среди соединений формулы (2) соединение формулы (2f) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, W, m, и кольцо Q³ имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; R⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁₋₆ алкил; LG представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор и замещенный сульфонил (например, трифторметансульфонил и п-толуолсульфонил); и BG представляет собой бороновую

кислоту ($-B(OH)_2$), эфир бороновой кислоты (например, сложный эфир пинаколбороновой кислоты) или трифторборат.

[0124]

Соединение (23) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, *Journal of Medicinal Chemistry* 2011, 54(2), 635-654).

[0125]

Соединение (24a) и (24b) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, *Tetrahedron Letters* 2004, 45(11), 2467-2471).

[0126]

Соединение (2a) получают обработкой соединения (25a) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе, с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии подходящего основания, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, кислота, используемая в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0127]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

[0128]

Соединение (2a) также получают гидрогенолизом соединения (25b) в подходящем инертном растворителе при обычном давлении или в атмосфере сжатого водорода, с последующей внутримолекулярной циклизацией в присутствии подходящего основания,

при необходимости. Примеры катализатора, используемого в гидрогенолизе, включают палладиевые катализаторы, такие как палладий на угле и гидроксид палладия на угле. Температура реакции обычно составляет от 0°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, катализатор, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0129]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают сложноэфирные растворители, такие как этилацетат; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

[0130]

Соединение (25a) получают реакцией сочетания соединения (23) с соединением (24a) в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего лиганда, подходящего основания и подходящей добавки, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от -10°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, катализатор на основе переходного металла, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0131]

Примеры катализатора на основе переходного металла, используемого в настоящем документе, включают ацетат палладия (II), хлорид палладия (II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), бис(трифенилфосфин)палладий (II) хлорид, дихлорбис(три-О-толилфосфин)палладий (II), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II).

Примеры лиганда, используемого в настоящем документе, включают

трифенилфосфин, три-О-толилфосфин, три-трет-бутилфосфин, три-2-фурилфосфин, трициклогексилфосфин, трифениларсин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин; и неорганические основания, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и фосфат калия.

Примеры добавки, используемой в настоящем описании, включают неорганические соли, такие как хлорид лития, фторид цезия, йодид меди (I) и бромид меди (I).

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают воду; ацетонитрил; галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0132]

Соединение (25b) получают реакцией сочетания соединения (23) с соединением (24b) в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего лиганда, подходящего основания и подходящей добавки, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от -10°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, катализатор на основе переходного металла, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0133]

Примеры катализатора на основе переходного металла, используемого в настоящем документе, включают ацетат палладия (II), хлорид палладия (II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), бис(трифенилфосфин)палладий (II) хлорид, дихлорбис(три-О-толилфосфин)палладий (II), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II).

Примеры лиганда, используемого в настоящем документе, включают трифенилфосфин, три-О-толилфосфин, три-трет-бутилфосфин, три-2-фурилфосфин, трициклогексилфосфин, трифениларсин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, и 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил.

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин и диизопропилэтиламин; и неорганические основания, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия и фосфат калия.

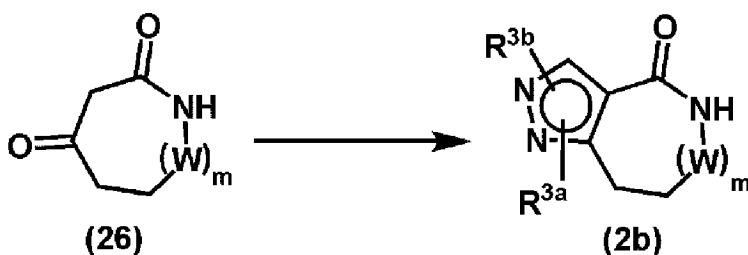
Примеры добавки, используемой в настоящем описании, включают неорганические соли, такие как хлорид лития, фторид цезия, йодид меди (I) и бромид меди (I).

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают воду; ацетонитрил; галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как 1,2-диметоксиэтан, тетрагидрофуран и 1,4-диоксан; спиртовые растворители, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид и N-метил-2-пирролидинон; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0134]

Способ получения 9

Среди соединений формулы (2) соединение формулы (2b) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, W и m имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; и R^{3a} и R^{3b} имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 13.

[0135]

Соединение (26) может быть приобретено в виде имеющегося на рынке продукта или может быть получено в соответствии с известным методом синтеза (например, Organic Letters 2009, 11(10), 2133-2136).

[0136]

Соединение (2b) получают путем взаимодействия соединения (26) и алкилгидразина, такого как гидразин и метилгидразин, в подходящем инертном растворителе, и, если необходимо, в присутствии подходящей кислоты, с последующим взаимодействием с ацеталем амида, таким как диметилформамид диметилацеталь и диметилацетамид диметилацеталь. Альтернативно, соединение (2b) также получают путем взаимодействия соединения (26) и ацеталя амида, такого как диметилформамид диметилацеталь и диметилацетамид диметилацеталь, с последующим взаимодействием с алкилгидразином, таким как гидразин и метилгидразин. Температура реакции обычно

составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0137]

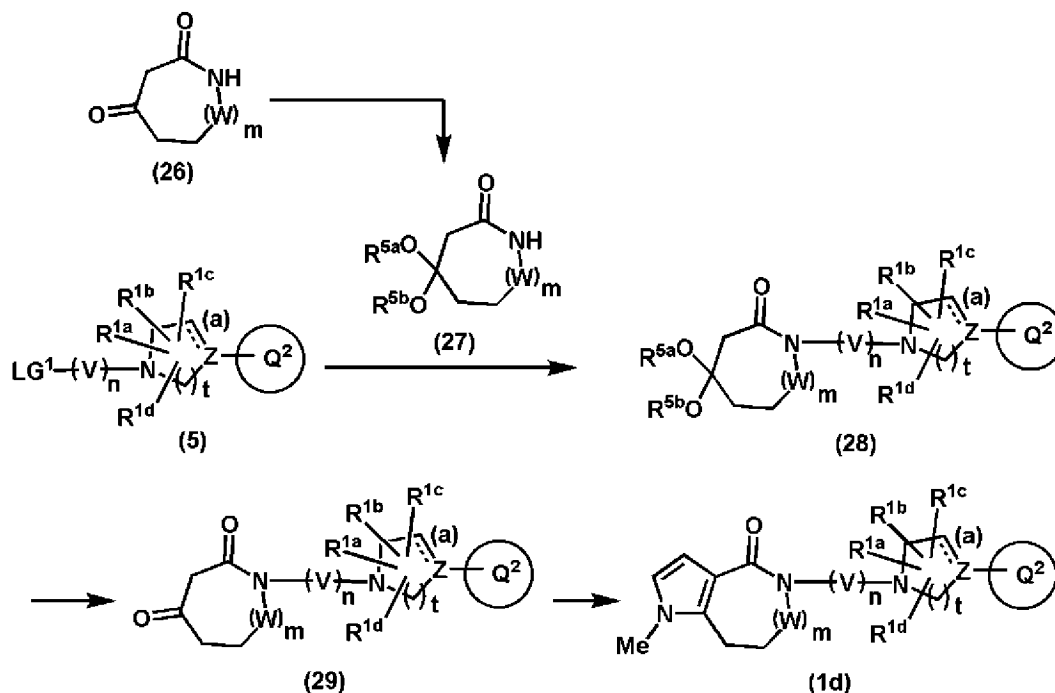
Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают органические кислоты, такие как уксусная кислота.

[0138]

Способ получения 10

Среди соединений формулы (1) соединение формулы (1d) можно получить, например, следующим способом.



На схеме, V, W, m, n, Z, t, связь (a), отмеченная пунктирной линией, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , и кольцо Q^2 имеют значения, определенные в вышеуказанном пункте 1; LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как йод, бром, хлор и замещенный сульфонил (например, метансульфонил и п-толуолсульфонил); и R^{5a} и R^{5b} представляют собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, или эти группы могут объединяться друг с другом с образованием 5-7-членного циклического ацетала.

[0139]

Соединение (1d) получают путем взаимодействия соединения (29) и 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амин в присутствии подходящего дегидратирующего агента и подходящей кислоты в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, реагент, используемый в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0140]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры дегидратирующего агента, используемого в настоящем описании, включают сульфат магния и сульфат натрия.

Примеры кислоты, используемой в настоящем документе, включают органические кислоты, такие как метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота.

[0141]

Соединение (29) получают обработкой соединения (28) подходящей кислотой в подходящем инертном растворителе. Температура реакции обычно составляет от -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, кислота, используемая в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемый в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0142]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетон, ацетонитрил, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем описании, включают неорганические кислоты, такие как хлороводородная кислота и серная кислота, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота.

[0143]

Соединение (28) получают взаимодействием соединения (5) и соединения (27) в присутствии подходящего основания в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно осуществлять в присутствии подходящего катализатора фазового переноса, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0144]

Примеры основания, используемого в настоящем описании, включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин и пиридин; неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат дикалия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, динатрия гидрофосфат, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия и гидрид натрия; и алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия и трет-бутоксид калия.

Примеры катализатора фазового переноса используемого в настоящем описании включают тетрабутиламмония гидросульфат.

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

[0145]

Соединение (27) получают взаимодействием соединения (26) и подходящего спирта в присутствии подходящей кислоты в подходящем инертном растворителе. Реакцию можно проводить при азеотропной дегидратации с помощью аппарата Дина-Старка, при необходимости. Температура реакции обычно составляет от примерно -20°C до точки кипения растворителя, используемого в настоящем описании. Время реакции зависит от условий реакции, таких как температура реакции, основание, используемое в настоящем описании, исходные вещества и растворитель, используемые в настоящем описании, и обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0146]

Примеры инертного растворителя, используемого в настоящем описании, включают галогенированные углеводородные растворители, такие как хлороформ и дихлорметан; ароматические углеводородные растворители, такие как бензол и толуол; эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF) и 1,4-

диоксан; растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и 2-пропанол; апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон и диметилсульфоксид; и смеси вышеуказанных растворителей.

Примеры кислоты, используемой в настоящем документе, включают органические кислоты, такие как метансульфоновая кислота и п-толуолсульфоновая кислота.

Примеры спирта, используемого в настоящем документе, включают растворители группы низших спиртов, такие как метанол, этанол и этан-1,2-диол.

[0147]

Настоящее соединение, имеющее желаемую функциональную группу в желаемом положении, может быть получено подходящим сочетанием вышеуказанных способов получения. Выделение и очистка каждого промежуточного соединения или продукта в вышеуказанных способах получения может быть проведена обычными способами органического синтеза, например, путем подходящего сочетания фильтрации, экстракции, промывки, сушки, концентрирования, кристаллизации, различной хроматографии и т.п. или, некоторые промежуточные соединения могут иногда использоваться на следующей стадии без очистки.

[0148]

Некоторые исходные соединения или промежуточные соединения в вышеуказанных способах получения могут существовать в форме соли, такой как гидрохлорид, в зависимости от условий реакции и т.п., но могут использоваться как таковые или в их свободной форме. Когда исходные соединения или промежуточные соединения, которые находятся в форме соли, необходимо использовать или получить в их свободной форме, они могут быть преобразованы в их свободные формы путем растворения или суспендирования их в подходящем растворителе и нейтрализации раствора или суспензии основанием, таким как водный бикарбонат натрия.

[0149]

Некоторые соединения формулы (1) или их фармацевтически приемлемые соли могут существовать в виде изомеров, таких как таутомер (например, кето-енольная форма), региоизомер, геометрический изомер и оптический изомер. Настоящее изобретение охватывает все возможные изомеры, включая указанные выше, и их смеси, которые имеют различные пропорции смеси.

И их оптические изомеры могут быть разделены известным методом, таким как хроматография с оптически активной колонкой и фракционная кристаллизация на подходящей стадии в вышеупомянутых способах получения. И оптически активное исходное вещество также может использоваться в качестве исходных веществ.

[0150]

Для получения соединения формулы (1) в виде его соли, когда продукт представляет собой соль соединения формулы (1), продукт следует непосредственно очистить; или когда продукт находится в свободной форме соединения формулы (1),

продукт должен быть растворен или суспендирован в подходящем растворителе, и затем к нему следует добавить кислоту или основание для образования его соли.

[0151]

Настоящее соединение обладает как агонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{1A}, так и антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A} с механизмом, отличным от существующих лекарственных средств для лечения психических заболеваний, и может обеспечить новый вариант в лечении различных психических заболеваний. В частности, настоящее соединение является полезным для лечения психических заболеваний. Настоящее соединение также является полезным для лечения заболеваний центральной нервной системы.

[0152]

Психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы, которое, как ожидается, будет эффективно подлежать лечению, включает, например, F00-F09: органические, включая симптоматические психические расстройства, F10-F19: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ, F20-F29: шизофрению, шизотипические расстройства и бредовые расстройства, F30-F39: расстройства настроения [аффективные расстройства], F40-F48: невротические расстройства, связанные со стрессом расстройства и соматоформные расстройства, F51: расстройства сна неорганической этиологии, F52: сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями, F84: первазивные расстройства развития, F90-F98: эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте, G20-G26: экстрапирамидные и другие двигательные нарушения, G30-G32: другие дегенеративные заболевания нервной системы, и G47: расстройства сна в Международной классификации болезней, 10-е издание (МКБ-10).

[0153]

F00-F09: Органические, включая симптоматические психические расстройства, включает, например, деменцию при болезни Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию при болезни Паркинсона, психические расстройства, вызванные другими заболеваниями, такими как повреждение мозга, и другие психические расстройства, вызванные дисфункцией мозга и соматической болезнью.

F10-F19: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ включают, например, алкогольный делирий, психотическое расстройство и амнестический синдром, вызванные употреблением различных веществ.

F20-F29: шизофрения, шизотипические расстройства и бредовые расстройства включают, например, параноидную шизофрению, простую шизофрению и бредовые расстройства.

F30-F39: расстройства настроения [аффективные расстройства] включают,

например, маниакальный эпизод, биполярные аффективные расстройства и депрессивный эпизод.

F40-F48: невротические расстройства, связанные со стрессом расстройства и соматоформные расстройства включают, например, фобические тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство и соматоформные расстройства.

F51: Расстройства сна неорганической этиологии включают, например, бессонницу неорганической этиологии, лунатизм и ночные кошмары.

F52: сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями включает, например, отсутствие или потерю полового влечения и неуточненную сексуальную дисфункцию.

F84: Первазивные расстройства развития включают, например, аутизм и гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями.

F90-F98: Гиперкинетические расстройства эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте включают, например, гиперкинетические расстройства, расстройства поведения и смешанные расстройства поведения и эмоций.

G20-G26: Экстрапирамидные и другие двигательные нарушения включают, например, болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм, дискинезию и спиноцеребеллярную дегенерацию.

G30-G32: Другие дегенеративные заболевания нервной системы включают, например, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, старческую дегенерацию мозга и прогрессирующий надъядерный паралич.

G47: Расстройства сна включают, например, нарушения засыпания и поддержания сна [бессонницу], нарушения режима сна и бодрствования, и нарколепсию и катаплексию.

Настоящее соединение также полезно для лечения или предотвращения рецидивов различных симптомов, связанных с этими заболеваниями, таких как психопатические симптомы, беспокойство, агрессия, раздражительность и вспыльчивость, расстройства сна, депрессивные симптомы, симптомы тревоги и когнитивная дисфункция.

[0154]

Психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы, которое, как ожидается, будет эффективно подлежать лечению, предпочтительно включает шизофрению, позитивные симптомы шизофрении, негативные симптомы шизофрении, биполярные расстройства с психотическими симптомами, депрессивные расстройства с психотическими симптомами, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, и раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью

Альцгеймера. Более предпочтительно, включает шизофрению, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, и раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью Альцгеймера.

[0155]

Настоящее соединение обладает сильной аффинностью связывания с рецептором 5-HT_{1A} и рецептором 5-HT_{2A} (тест 1); т.е. агонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{1A} и антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{2A}. В предпочтительном варианте осуществления аффинность связывания настоящего соединения с рецептором 5-HT_{1A} и рецептором 5-HT_{2A} является в 100 или более раз мощным по сравнению с таковым рецептора D₂, таким образом, настоящее соединение может оказывать фармакологический эффект на основе агонизма рецептора 5-HT_{1A} и антагонизма рецептора 5-HT_{2A}, не достигая уровня в крови, вызывающего побочные эффекты, такие как экстрапирамидный симптом и гиперпролактинемия, которые, как полагают, вызываются антагонистическим действием рецептора D₂. То есть концентрация для экспрессии фармакологического эффекта отделена от концентрации для экспрессии побочных эффектов.

[0156]

В В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее соединение, как ожидается, будет иметь очень небольшой эффект на сердечно-сосудистую систему, поскольку существует большая разница между ингибирующей концентрацией канала hERG, который является экспресс-индикатором аритмии в длинном QT, и экспресс-концентрацией ожидаемого фармакологического эффекта, основанного на агонизме 5-HT_{1A}-рецептора и антагонизме 5-HT_{2A}-рецептора (Тест 5). То есть концентрация для экспрессии фармакологического эффекта отделена от концентрации для экспрессии побочных эффектов.

[0157]

Период полувыведения (далее также обозначаемый как «T_{1/2}») лекарственного средства является фактором, определяющим частоту введения для сохранения эффекта. Считается, что множественное введение лекарства с коротким T_{1/2} в день может привести к тому, что вы забудете принять лекарство или закончите прием лекарства, что может затруднить прием подходящего лекарства. Кроме того, если частота приема увеличивается, есть опасения, что частота побочных эффектов может увеличиться или переносимость может снизиться в связи с введением высоких доз. С точки зрения, упомянутой выше, если обнаружено лекарственное средство, имеющее длительный T_{1/2}, ожидается, что лекарственное средство будет лекарством длительного действия с небольшими проблемами, упомянутыми выше, которые могут облегчить ответственность пациентов, принимающих лекарственные средства.

В предпочтительном варианте осуществления расчетный период полувыведения человека (в дальнейшем также называемый «расчетный человеческий T_{1/2}») настоящего

соединения составляет 8 часов или более (тест 4). То есть ожидается, что эффективность лекарственного средства может сохраняться в течение длительного периода в организме человека, может быть улучшена приверженность лечению пациентов, принимающих лекарства, и может быть продемонстрирована высокая переносимость при введении.

[0158]

Настоящее соединение можно вводить перорально или парентерально. В случае перорального введения соединение можно вводить в обычно используемой лекарственной форме. В случае парентерального введения соединение можно вводить в форме для местного применения, в форме инъекции, в форме для трансдермального введения, в форме для назального введения и т.п. Пероральная форма или форма для ректального введения включает, например, капсулу, таблетку, пилюлю, порошок, облатку, суппозиторий и жидкость. Инъекция включает, например, асептический раствор и суспензию. Форма для местного применения включает, например, крем, мазь, лосьон и трансдермальную форму (например, нормальный пластырь и матрикс).

[0159]

Вышеупомянутые лекарственные формы могут быть получены с фармацевтически приемлемым эксципиентом и добавкой обычным способом. Фармацевтически приемлемый эксципиент и добавка включают носитель, связующее, ароматизатор, буфер, загуститель, краситель, стабилизирующий агент, эмульгатор, диспергатор, суспендирующий агент и консервант.

Фармацевтически приемлемый носитель включает, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск и масло какао. Форма капсулы может быть получена путем заполнения капсулы соединением настоящего изобретения и фармацевтически приемлемым носителем. Настоящее соединение может быть помещено в капсулу с фармацевтически приемлемым эксципиентом или без него. Облатка может быть получена аналогичным образом.

[0160]

Жидкая форма для инъекций включает раствор, суспензию и эмульсию, например водный раствор, вода-пропиленгликоль и т.п. Жидкая форма может включать воду, а также может быть получена в растворе полиэтиленгликоля и/или пропиленгликоля. Жидкая форма, подходящая для перорального введения, может быть получена путем добавления настоящего соединения к воде, а также добавления к ней красителя, ароматизатора, стабилизатора, подсластителя, солюбилизатора, загустителя и т.п., при необходимости. В качестве альтернативы жидкая форма, подходящая для перорального введения, может быть получена путем добавления настоящего соединения с диспергирующим веществом к воде и придания жидкости липкости. Используемый в настоящем описании загуститель включает, например, фармацевтически приемлемую природную или синтетическую камедь, смолу, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу и известный суспендирующий агент.

[0161]

Доза каждого соединения может зависеть от болезни пациента, возраста, массы тела, пола, симптомов, пути введения и т.п. Как правило, настоящее соединение вводят взрослому (масса тела: 50 кг) от 0,1 до 1000 мг/день, предпочтительно от 1 до 300 мг/день, один раз в день или от 2 до 3 доз. Или же его можно вводить один раз в несколько дней-несколько недель.

[0162]

Для усиления эффекта и/или уменьшения его побочных эффектов настоящее соединение может быть использовано в комбинации с другим лекарственным средством. Далее лекарственные средства, с которыми настоящее соединение может использоваться в комбинации, сокращенно обозначаются как «сопутствующее лекарственное средство».

[0163]

Примеры сопутствующего лекарственного средства, используемого здесь, включают антидепрессанты, анксиолитические средства, антишизофренические средства, дофаминовые добавки, агонисты дофаминовых рецепторов, противопаркинсонические средства, противоэпилептические средства, антиконвульсанты, анальгетирующие средства, гормональные препараты, противомигренозные средства, антагонисты β -адренорецепторов, противодементные препараты, препараты для лечения расстройств настроения, противорвотные препараты, снотворные лекарственные средства, и антиконвульсанты. Сопутствующим лекарственным средством предпочтительно являются анксиолитические средства, такие как селективный ингибитор обратного захвата серотонина.

[0164]

Интервал введения настоящего соединения и его сопутствующего лекарственного средства не ограничен, т.е. сопутствующее лекарственное средство можно вводить пациенту-субъекту одновременно с данным соединением или с подходящим интервалом. Или настоящее соединение и сопутствующее ему лекарственное средство могут быть сформулированы в комбинированное лекарственное средство. Дозу сопутствующего лекарственного средства можно соответствующим образом определить на основе стандарта его клинически применяемой дозы. Комбинированное соотношение настоящего соединения и его сопутствующего лекарственного средства может быть подходящим образом определено на основе рассматриваемого пациента, пути введения, заболевания, патологии и их комбинаций. Например, когда субъектом-пациентом является человек, сопутствующее лекарственное средство можно использовать в количестве от 0,01 до 100 частей по массе на часть соединения настоящего изобретения. С целью уменьшения побочных эффектов в качестве сопутствующего лекарственного средства можно использовать в комбинации противорвотное средство, снотворное лекарство, противосудорожное средство и т.п.

Примеры

[0 1 6 5]

Настоящее изобретение более подробно поясняется ниже со ссылкой на ссылочные примеры, примеры и тесты; однако технический объем настоящего изобретения этим не ограничивается. Названия соединений, используемые в ссылочных примерах и примерах, не всегда основаны на номенклатурной системе IUPAC. Соединения идентифицировали методами спектроскопии протонным ядерным магнитным резонансом (^1H -ЯМР), LC-MS, и т.п.

[0 1 6 6]

LC-MS проводили при следующих условиях. Время удерживания (R.T.) означает время, когда пик масс-спектра появляется при измерении LC-MS.

Условие А

Аналитический аппарат: Shimadzu LCMS-2020

Колонка: Phenomenex Kinetex 1,7 мкм C18 (50 мм x 2,10 мм)

Элюент: А: MeOH, В: 0,05% TFA/H₂O

Условие градиента:

0,0 мин; A/B=30:70

0,0-1,90 мин; A/B=99:1

1,91-3,00 мин; A/B=30:70

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Длина волны: 220 нм

Температура колонки: 40°C

[0 1 6 7]

В настоящем описании используются следующие аббревиатуры.

Me: метил

DMF: N, N-диметилформамид

THF: тетрагидрофуран

трет-: третичный

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

DMSO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид

[0 1 6 8]

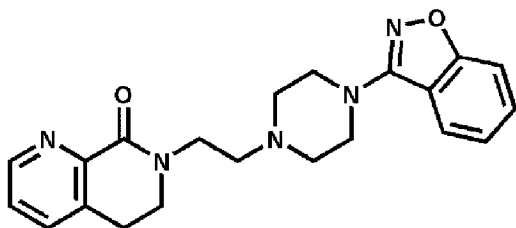
Спектры протонного ядерного магнитного резонанса измеряли на спектрометре FT-ЯМР (300 МГц или 400 МГц, JEOL). Химические сдвиги показаны в значении δ (ppm). Обозначения, используемые в ЯМР, обозначают следующие значения; с представляет собой синглет, д представляет собой дублет, dd представляет собой двойной дублет, dt представляет собой двойной триплет, т представляет собой триплет, кв представляет собой квартет, м представляет собой мультиплет, шир. представляет собой широкий, шир.с представляет собой широкий синглет, J представляет собой константу взаимодействия.

[0169]

Пример 1

7-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6,7-дигидро-1,7-

нафтиридин-8(5H)-он



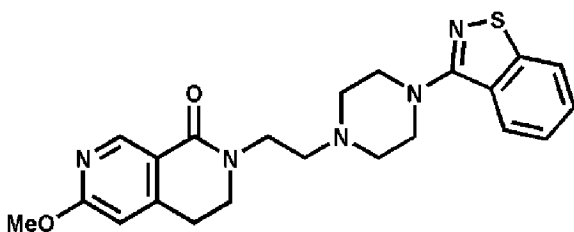
К раствору 6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-он (240 мг) в толуоле (5,0 мл) добавляли соединение ссылочного примера 1 (452 мг), гидроксид калия (136 мг), и тетрабутиламмония бромид (172 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1,5 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (377 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71 (6H, м), 3,03 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,55 (4H, т, $J=6,6$ Гц), 3,68 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,78 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,19 (1H, м), 7,31 (1H, дд, $J=7,7$, 4,8 Гц), 7,41-7,50 (2H, м), 7,52-7,56 (1H, м), 7,66 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,67 (1H, дд, $J=4,6$, 1,7 Гц).

[0 1 7 0]

Пример 2

2-{2-[4-(1,2-бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



К раствору соединения ссылочного примера 10 (99,0 мг) в толуоле (3,7 мл) добавляли соединение ссылочного примера 2 (164 мг), гидроксид калия (46,8 мг), и тетрабутиламмония бромид (59,1 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 часов, воду добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и перекристаллизовали из 2-пропанола с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

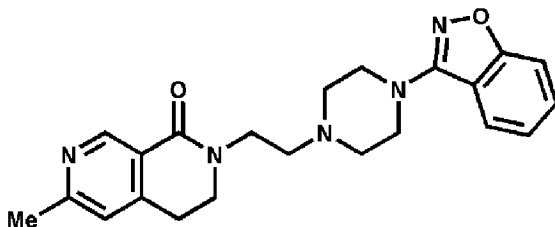
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,70 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,75 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,93 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,51 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,62 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,95 (3H, с),

6,49 (1H, c), 7,31-7,36 (1H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,77-7,80 (1H, м), 7,86-7,89 (1H, м), 8,80 (1H, c).

[0 1 7 1]

Пример 3

2-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



К раствору соединения сылочного примера 19 (684 мг) в толуоле (8,4 мл) добавляли соединение сылочного примера 1 (1,18 г), гидроксид калия (355 мг), и тетрабутиламмония бромид (449 мг) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 2 часов при температуре кипения с обратным холодильником, насыщенный солевой раствор добавляли к реакционной смеси при комнатной температуре, и реакционную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г).

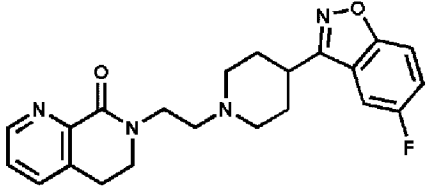
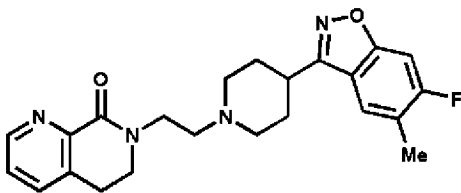
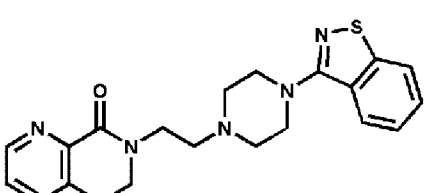
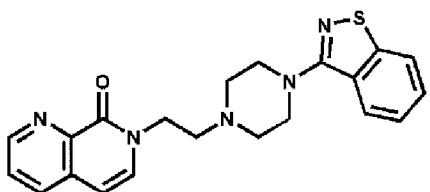
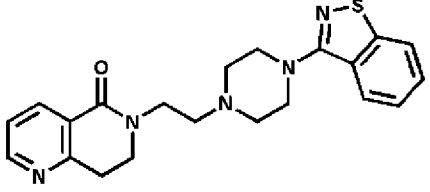
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,56 (3H, c), 2,65-2,85 (6H, м), 2,96 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,60-3,66 (4H, м), 3,65 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,70-3,85 (2H, м), 6,97 (1H, c), 7,21 (1H, дд, $J=7,3$, 7,3 Гц), 7,42-7,49 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 9,05 (1H, c).

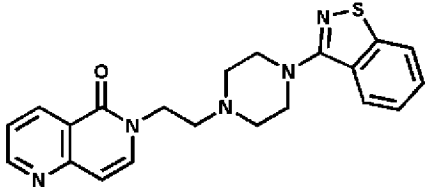
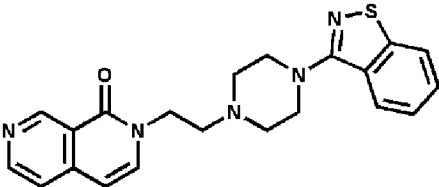
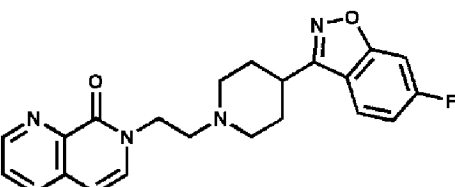
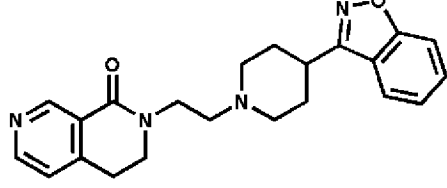
[0 1 7 2]

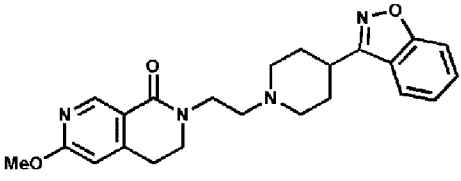
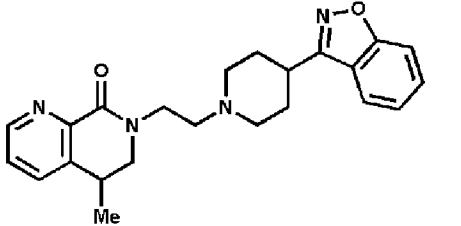
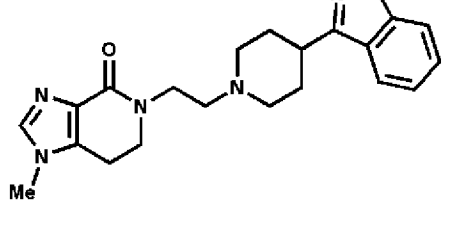
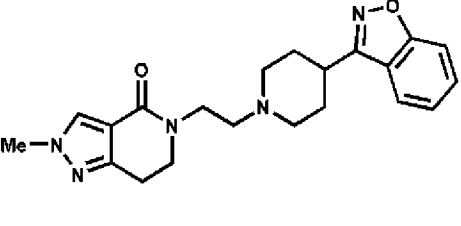
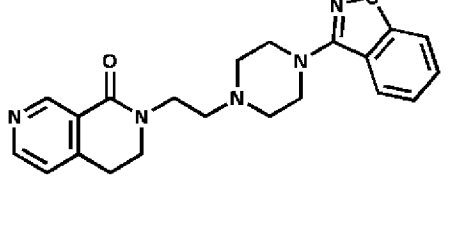
Примеры 4-21

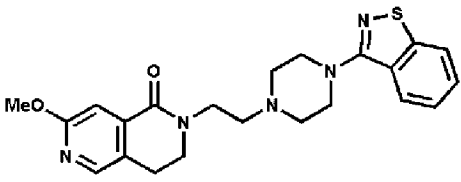
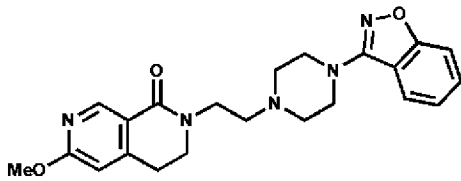
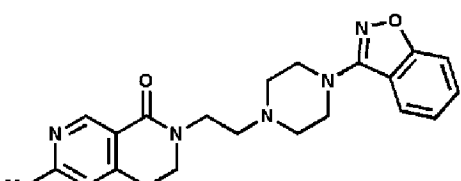
В соответствии со способом примера 3 соединения примеров 4-21 получали из соответствующих соединений сылочных примеров.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
4		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,93-2,14 (4H, м), 2,20-2,34 (2H, м), 2,72 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,00-3,19 (5H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,05 (1H, тд, $J=8,9$, 2,2 Гц), 7,22 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 7,34 (1H, дд, $J=7,7$, 4,6 Гц), 7,57 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=8,7$, 5,0 Гц), 8,71 (1H, д, $J=4,8$ Гц).

5		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,95-2,13 (4H, м), 2,26 (2H, тд, $J=11,7$, 2,4 Гц), 2,72 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 2,95-3,19 (5H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 7,29-7,39 (4H, м), 7,46-7,62 (2H, м), 8,71 (1H, дд, $J=4,2$, 1,2 Гц).
6		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,91-2,14 (4H, м), 2,25 (2H, тд, $J=11,4$, 3,0 Гц), 2,36 (3H, д, $J=2,4$ Гц), 2,72 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,96-3,19 (5H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,19 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,6$, 4,7 Гц), 7,47 (1H, д, $J=7,0$ Гц), 7,57 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 8,70 (1H, дд, $J=4,8$, 1,5 Гц).
7		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,70-2,79 (6H, м), 3,03 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,50 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 3,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,78 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,51-7,55 (1H, м), 7,78 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,67 (1H, дд, $J=4,6$, 1,7 Гц).
8		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,74 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 2,85 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,50 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 4,20 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,40 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,54 (1H, дд, $J=8,2$, 4,3 Гц), 7,80 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,86-7,90 (2H, м), 8,88 (1H, дд, $J=4,4$, 1,5 Гц).
9		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,75 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,19 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,52 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 3,70-3,78 (4H, м), 7,28 (1H, дд, $J=7,8$, 4,9 Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,3$, 7,3 Гц), 7,44 (1H, дд,

		J=7,2, 7,2 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,31 (1H, дд, J=7,8, 1,7 Гц), 8,58 (1H, дд, J=4,9, 1,7 Гц).
10		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,75 (4H, т, J=4,9 Гц), 2,81 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,52 (4H, т, J=4,9 Гц), 4,15 (2H, т, J=6,3 Гц), 6,74 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,35-7,40 (2H, м), 7,41-7,47 (1H, м), 7,78 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,86 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,66 (1H, дд, J=8,0, 1,7 Гц), 8,88 (1H, дд, J=4,6, 1,7 Гц).
11		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,75 (4H, т, J=4,9 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,51 (4H, т, J=4,9 Гц), 4,14 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,30-7,36 (3H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,87 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,69 (1H, д, J=5,4 Гц), 9,60 (1H, д, J=0,7 Гц).
12		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,92-2,10 (4H, м), 2,29 (2H, тд, J=11,5, 2,9 Гц), 2,80 (2H, т, J=6,2 Гц), 2,99-3,10 (3H, м), 4,19 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,41 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,03 (1H, ддд, J=8,9, 8,9, 2,2 Гц), 7,20-7,24 (2H, м), 7,52 (1H, дд, J=8,0, 4,4 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,5, 5,1 Гц), 7,86 (1H, дд, J=8,0, 1,7 Гц), 8,86 (1H, дд, J=4,4, 1,5 Гц).
13		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,94-2,20 (4H, м), 2,28 (2H, тд, J=11,3, 3,1 Гц), 2,70 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,95-3,20 (5H, м), 3,64-3,78 (4H, м), 7,14 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,49-7,63 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,62 (1H, д, J=5,0 Гц), 9,21 (1H, с).

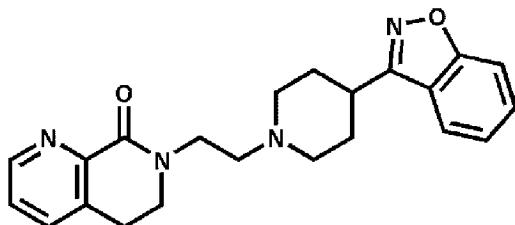
14		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,86-2,10 (4H, м), 2,18-2,24 (2H, м), 2,62 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,88 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,99-3,11 (4H, м), 3,57 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,91 (3H, с), 6,46 (1H, с), 7,19-7,24 (1H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,75 (1H, с).
15		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,32 (3H, д, $J=7,1$ Гц), 1,90-2,07 (4H, м), 2,16-2,28 (2H, м), 2,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,97-3,16 (4H, м), 3,40 (1H, д, $J=12,4, 6,4$ Гц), 3,60-3,82 (3H, м), 7,18-7,23 (1H, м), 7,29 (1H, дд, $J=8,0, 4,8$ Гц), 7,42-7,54 (3H, м), 7,64 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,63 (1H, дд, $J=4,6, 0,9$ Гц).
16		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,97-2,16 (4H, м), 2,17-2,32 (2H, м), 2,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,87 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,00-3,23 (3H, м), 3,61 (3H, с), 3,67 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,77 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,25-7,34 (1H, м), 7,43 (1H, с), 7,49-7,61 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=8,1$ Гц).
17		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,04-2,15 (4H, м), 2,22-2,36 (2H, м), 2,60-2,72 (2H, м), 2,95 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,06-3,20 (3H, м), 3,64-3,74 (4H, м), 3,90 (3H, с), 7,27-7,32 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,72-7,77 (2H, м).
18		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,74 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,02 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,70 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,13 (1H, д, $J=5,0$ Гц), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц),

		7,90 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,61 (1H, д, J=5,0 Гц), 9,20 (1H, с).
19		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,69-2,81 (6H, м), 2,94 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,50-3,57 (4H, м), 3,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,75 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,94 (3H, с), 7,33-7,39 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,07 (1H, с).
20		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,67 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,72 (4H, т, J=5,0 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,53 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,60 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,95 (3H, с), 6,50 (1H, с), 7,17-7,22 (1H, м), 7,41-7,49 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,79 (1H, с).
21		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,07 (2H, т, J=6,0 Гц), 1,13 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,54 (3H, с), 2,67-2,73 (6H, м), 3,45 (2H, с), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,57 (1H, с), 7,19-7,23 (1H, м), 7,43-7,49 (2H, м), 7,67 (1H, д, J=7,8 Гц), 9,09 (1H, с).

[0 1 7 3]

Пример 22

7-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-он



К раствору 3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола (1,44 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли соединение ссылочного примера 22 (1,58 г) и триацетоксиборгидрид натрия (1,96 г), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия

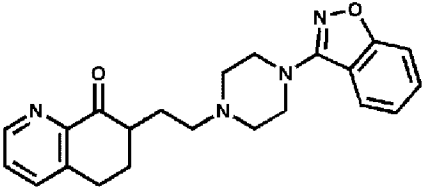
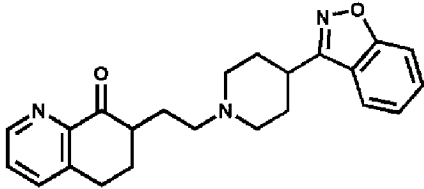
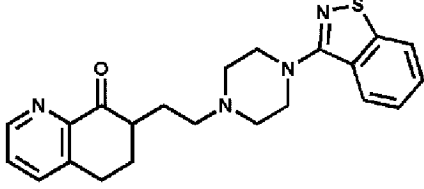
и реакционную смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 г).

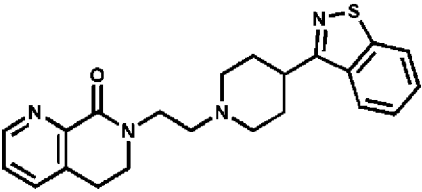
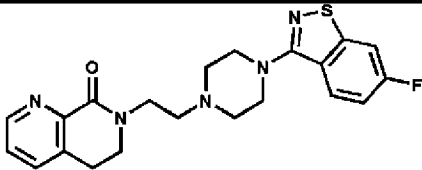
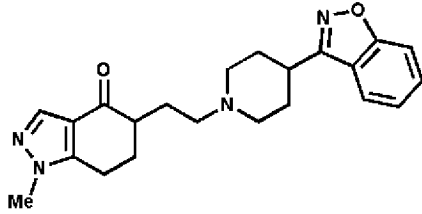
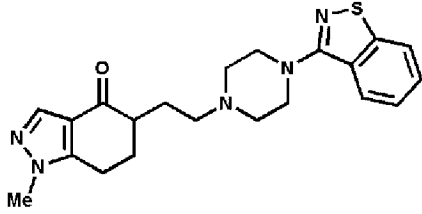
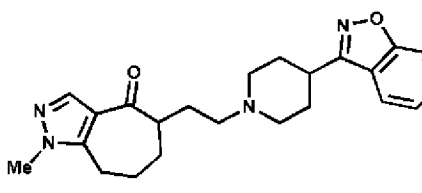
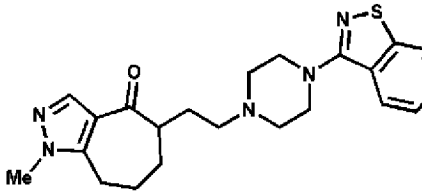
^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,96-2,16 (4H, м), 2,27 (2H, тд, $J=11,4$, 2,9 Гц), 2,72 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,00-3,17 (5H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,28-7,37 (2H, м), 7,49-7,60 (3H, м), 7,69-7,74 (1H, м), 8,70 (1H, дд, $J=4,7$, 1,6 Гц).

[0 1 7 4]

Примеры 23-31

В соответствии со способом примера 22 соединения примеров 23-31 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

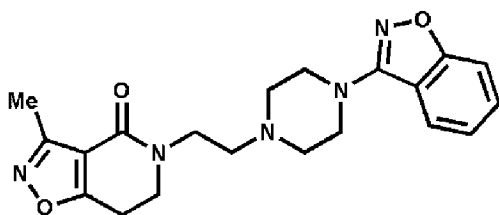
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
23		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,76 (1H, тд, $J=13,8$, 6,9 Гц), 1,88-1,98 (1H, м), 2,16-2,27 (2H, м), 2,51 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,59-2,73 (5H, м), 2,93-3,06 (2H, м), 3,41-3,54 (4H, м), 7,14 (1H, ддд, $J=7,3$, 7,3, 1,4 Гц), 7,30 (1H, дд, $J=7,8$, 4,6 Гц), 7,35-7,43 (2H, м), 7,57 (1H, д, $J=6,9$ Гц), 7,62 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,62 (1H, д, $J=4,0$ Гц).
24		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,16-1,38 (2H, м), 1,90-2,70 (8H, м), 2,72-3,59 (8H, м), 7,21-7,36 (2H, м), 7,39 (1H, дд, $J=7,6$, 4,7 Гц), 7,50-7,60 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=7,7$ Гц), 8,70 (1H, д, $J=4,2$ Гц).
25		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,70-1,82 (2H, м), 1,89-1,99 (1H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,55-2,76 (7H, м), 2,94-3,09 (2H, м), 3,42-3,56 (4H, м), 7,30 (2H, ддд, $J=11,6$, 4,0, 4,0 Гц), 7,39 (1H, дд, $J=4,0$, 4,0 Гц), 7,58 (1H, д, $J=6,9$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,61-8,65 (1H, м).

26		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,97-2,10 (4H, м), 2,19-2,31 (2H, м), 2,71 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,03 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,07-3,14 (2H, м), 3,17-3,28 (1H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,30 (1H, дд, $J=7,7, 4,8$ Гц), 7,37-7,42 (1H, м), 7,46-7,51 (1H, м), 7,51-7,56 (1H, м), 7,90 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 8,66 (1H, дд, $J=4,6, 1,5$ Гц).
27		LC- MS: R.T. = 1,32 мин ObsMS=412 $[\text{M}+1]$
28		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,63-1,70 (1H, м), 1,94-2,27 (8H, м), 2,28-2,36 (1H, м), 2,44-2,58 (3H, м), 2,76-2,94 (2H, м), 3,05-3,16 (3H, м), 3,82 (3H, с), 7,27-7,31 (1H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,75 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,86 (1H, с).
29		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,61-1,69 (1H, м), 1,95-2,06 (1H, м), 2,17-2,28 (1H, м), 2,28-2,37 (1H, м), 2,46-2,55 (2H, м), 2,57 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 2,71 (4H, т, $J=4,4$ Гц), 2,77-2,95 (2H, м), 3,55 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,82 (3H, с), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,86 (1H, с), 7,91 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
30		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,67-1,77 (2H, м), 1,97-2,22 (10H, м), 2,41-2,53 (2H, м), 2,65-2,73 (1H, м), 2,85-2,92 (2H, м), 3,05-3,13 (3H, м), 3,81 (3H, с), 7,27-7,31 (1H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,75 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,89 (1H, с).
31		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,67-1,78 (2H, м), 1,97-2,11 (3H, м), 2,11-2,22 (1H, м), 2,44-2,57 (2H, м), 2,65-2,75 (5H, м), 2,85-2,92 (2H, м), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,80 (3H, с), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,89-7,92 (2H, м).

[0 1 7 5]

Пример 32

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-3-метил-6,7-дигидро[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-он



Смесь соединения ссылочного примера 1 (40,0 мг), 3-метил-6,7-дигидро[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-он-4(5Н)-она (22,9 мг), карбоната цезия (98,0 мг), иодида калия (12,0 мг), и ацетонитрила (2,0 мл) перемешивали при 150°C в течение 2 часов при микроволновом излучении. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (гексан/этилацетат), и дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг).

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,50 (3Н, с), 2,66 (2Н, т, J=6,6 Гц), 2,73 (4Н, т, J=5,0 Гц), 3,09 (2Н, т, J=7,1 Гц), 3,56 (4Н, т, J=4,8 Гц), 3,66 (2Н, т, J=6,6 Гц), 3,78 (2Н, т, J=7,1 Гц), 7,20-7,25 (1Н, м), 7,43-7,51 (2Н, м), 7,68 (1Н, д, J=7,8 Гц).

[0 1 7 6]

Примеры 33-34

В соответствии со способом примера 32 соединения примеров 33-34 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

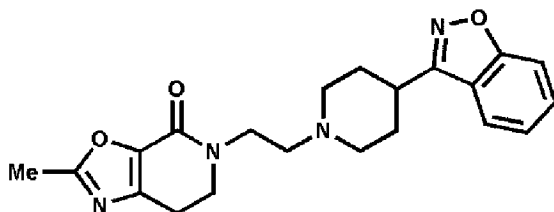
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
33		¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,02-2,16 (4Н, м), 2,23-2,34 (2Н, м), 2,50 (3Н, с), 2,65 (2Н, т, J=6,6 Гц), 3,05-3,17 (5Н, м), 3,65 (2Н, т, J=6,4 Гц), 3,79 (2Н, т, J=7,1 Гц), 7,27-7,32 (1Н, м), 7,51-7,59 (2Н, м), 7,71 (1Н, д, J=8,3 Гц).
34		¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,50 (3Н, с), 2,68 (2Н, т, J=6,4 Гц), 2,76 (4Н, т, J=4,8 Гц), 3,08 (2Н, т, J=7,1 Гц), 3,54 (4Н, т, J=4,8 Гц), 3,66 (2Н, т, J=6,4 Гц), 3,79 (2Н, т, J=7,1 Гц), 7,36 (1Н, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,47 (1Н, дд, J=8,3,

		8,3 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).
--	--	--

[0 1 7 7]

Пример 35

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метил-6,7-дигидро[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он



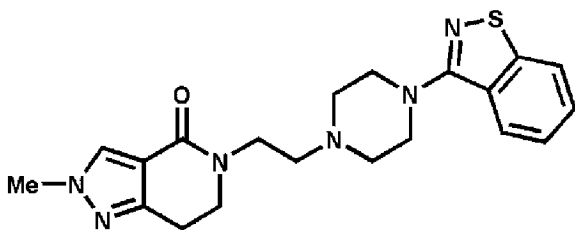
К суспензии 55% гидрида натрия (34,4 мг) в N, N-диметилформамиде (1,0 мл) добавляли соединение сылочного примера 26 (100 мг). После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре, к этому добавляли соединение сылочного примера 3 (209 мг) и иодид калия (54,6 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,97-2,11 (4H, м), 2,19-2,28 (2H, м), 2,52 (3H, с), 2,61 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,88 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,03-3,13 (3H, м), 3,62 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,72 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,24-7,29 (1H, м), 7,48-7,56 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,8 Гц).

[0 1 7 8]

Пример 36

5-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-2-метил-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



К суспензии 55% гидрида натрия (61,9 мг) в N, N-диметилформамиде (8,0 мл) добавляли соединение сылочного примера 13 (156 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 минут, к этому добавляли соединение сылочного примера 2 (349 мг) и иодид калия (86,0 мг), и смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Воду добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь экстрагировали

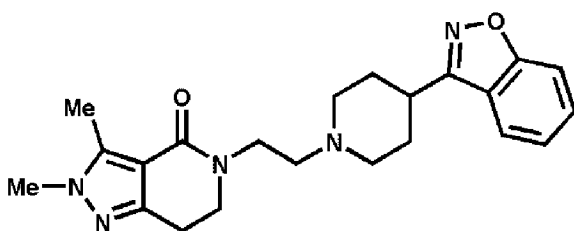
хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,77 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,85-2,87 (4H, шир.м), 2,95 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,59-3,60 (4H, м), 3,66-3,73 (4H, м), 3,89 (3H, с), 7,36 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,8$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,8$ Гц), 7,75 (1H, с), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 1 7 9]

Пример 37

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2,3-диметил-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



К суспензии 55% гидрида натрия (23,2 мг) в N, N-диметилформамиде (1,6 мл) добавляли соединение сылочного примера 38 (80,0 мг) при температуре льда. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, к этому добавляли соединение сылочного примера 3 (141 мг) и иодид калия (40,2 мг), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 15 часов. Воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (87,0 мг).

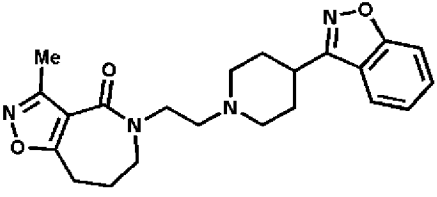
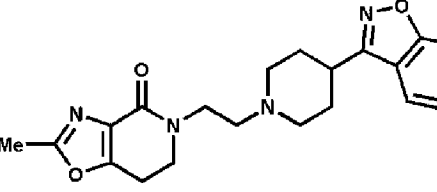
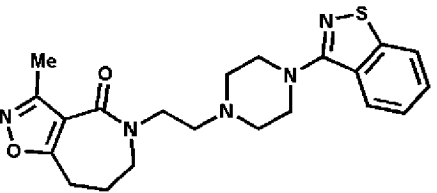
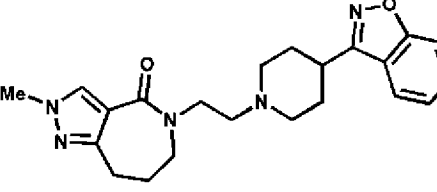
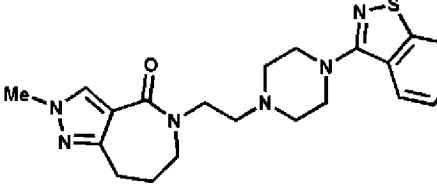
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,04-2,10 (4H, м), 2,22-2,29 (2H, м), 2,53 (3H, с), 2,64 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,89 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,04-3,16 (3H, м), 3,61-3,67 (4H, м), 3,75 (3H, с), 7,26-7,29 (1H, м), 7,50-7,57 (2H, м), 7,73 (1H, д, $J=7,8$ Гц).

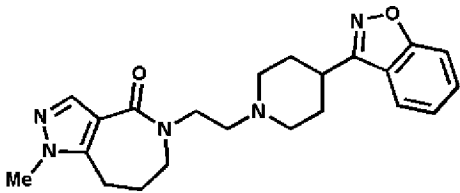
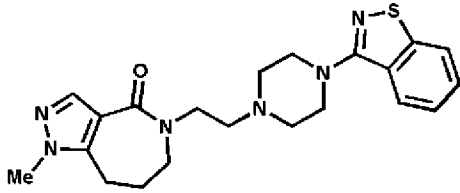
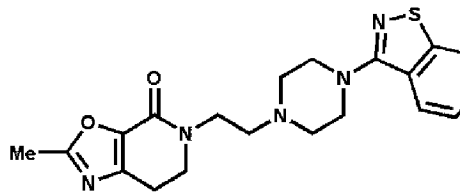
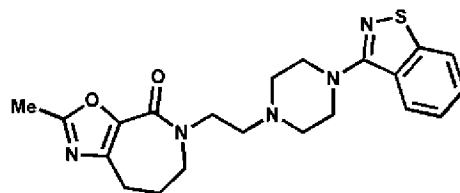
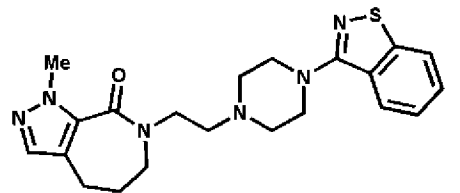
[0 1 8 0]

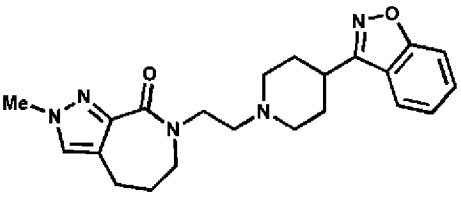
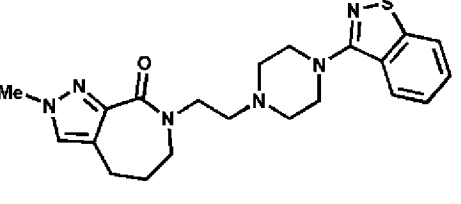
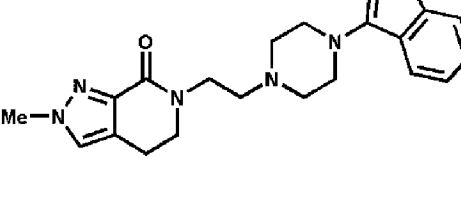
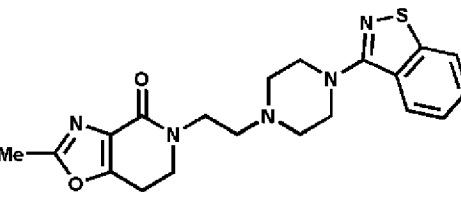
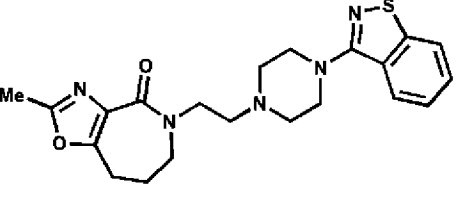
Примеры 38-87

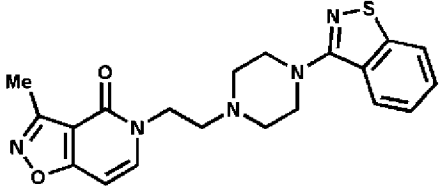
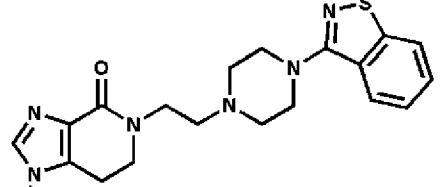
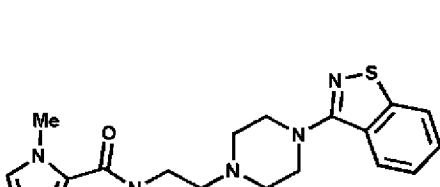
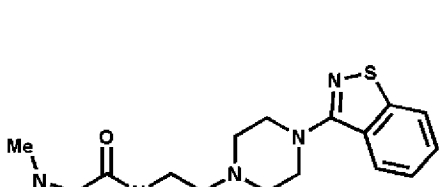
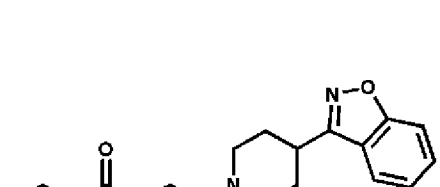
В соответствии со способом примера 37 соединения примеров 38-87 получали из соответствующих соединений сылочных примеров.

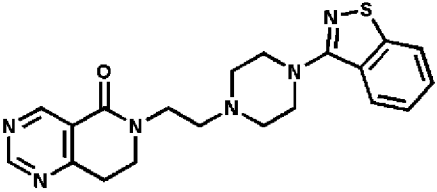
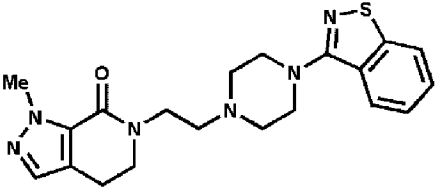
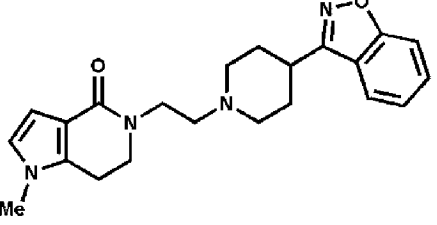
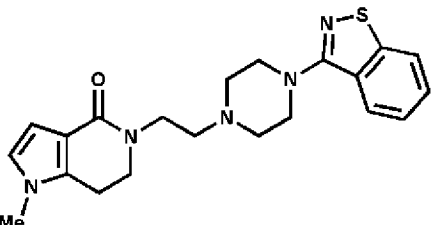
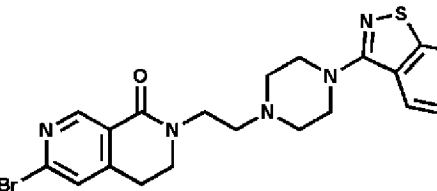
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
ер		

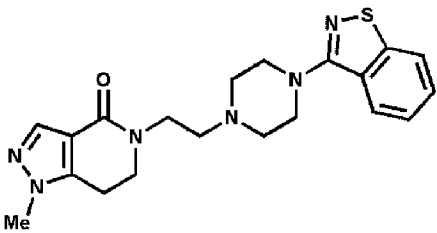
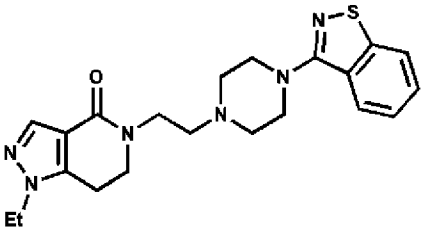
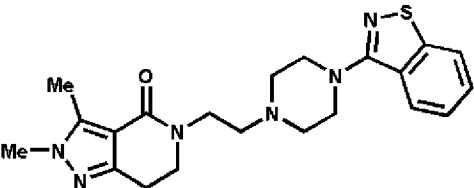
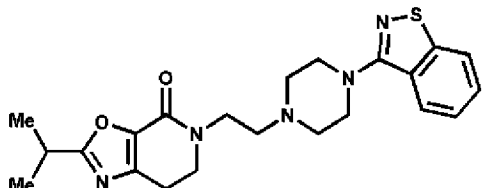
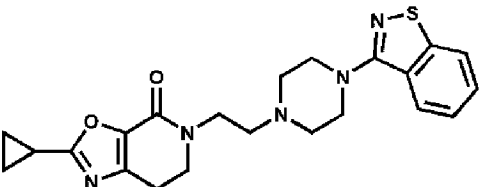
38		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,31 (8H, м), 2,49 (3H, с), 2,63 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,05 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,07-3,15 (3H, м), 3,52 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,69 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
39		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,93-2,07 (4H, м), 2,17 (2H, тд, $J=11,5, 2,9$ Гц), 2,43 (3H, с), 2,57 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 2,99-3,04 (3H, м), 3,58 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,22 (2H, дкв, $J=9,2, 2,4$ Гц), 7,48 (2H, тдд, $J=10,2, 5,4, 3,1$ Гц), 7,65 (1H, дд, $J=6,9, 0,9$ Гц).
40		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,15-2,24 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,04 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,49-3,58 (6H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,36 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
41		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,17 (6H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,63 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,06-3,16 (3H, м), 3,48-3,52 (2H, м), 3,69 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,86 (3H, с), 7,26-7,30 (1H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,86 (1H, с).
42		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,09-2,17 (2H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,48-3,52 (2H, м), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,86 (3H, с), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,87 (1H, с), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

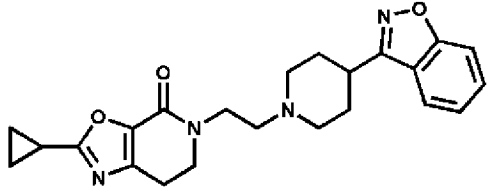
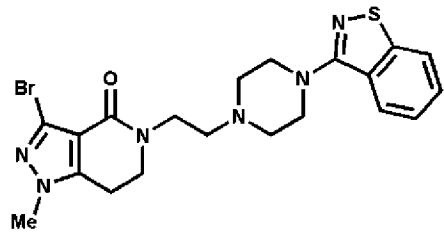
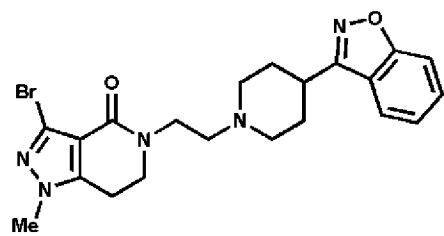
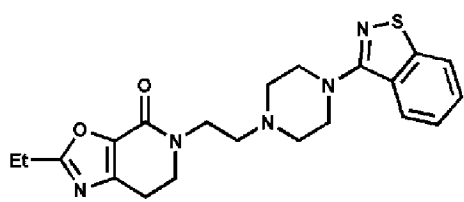
43		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,14 (4H, м), 2,17-2,31 (4H, м), 2,63 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,05-3,15 (3H, м), 3,51 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,70 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,78 (3H, с), 7,27-7,31 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,99 (1H, с).
44		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,17-2,25 (2H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,49-3,57 (6H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,78 (3H, с), 7,33-7,39 (1H, м), 7,45-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,98 (1H, с).
45		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,54 (3H, с), 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,75 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,90 (2H, дд, $J=9,4, 4,8$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,66 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,74 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7, 7,36 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,81 (1H, дд, $J=8,3, 0,9$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,3, 0,9$ Гц).
46		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,07-2,13 (2H, м), 2,48 (3H, с), 2,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,71-2,75 (4H, м), 2,80 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,49-3,52 (6H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=8,3, 8,3$ Гц), 7,43-7,47 (1H, м), 7,79 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
47		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,13 (2H, м), 2,70 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,74-2,81 (6H, м), 3,42 (2H, т, $J=5,6$ Гц), 3,55 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,09 (3H, с), 7,28 (1H, с), 7,36 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,90

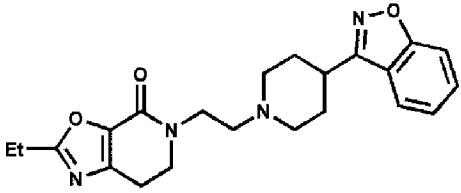
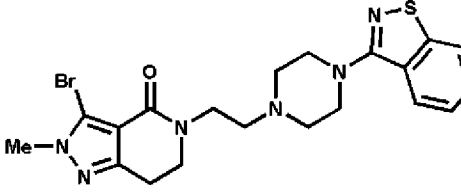
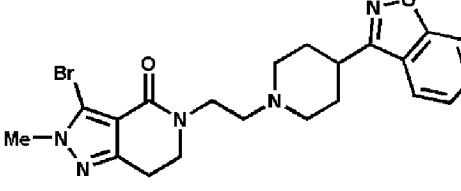
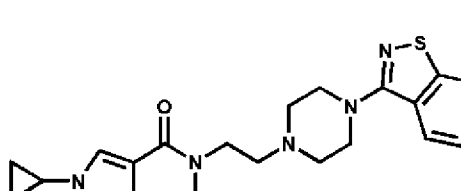
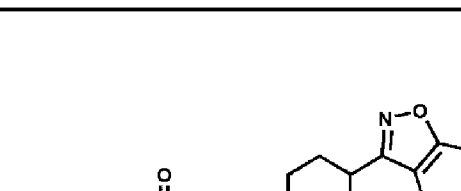
		(1H, д, J=8,0 Гц).
48		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,99-2,13 (6H, м), 2,21-2,30 (2H, м), 2,67 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,75 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,04-3,17 (3H, м), 3,44 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,93 (3H, с), 7,17 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,50-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=8,0 Гц).
49		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,01-2,10 (2H, м), 2,68-2,81 (8H, м), 3,44 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,75 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,92 (3H, с), 7,17 (1H, с), 7,36 (1H, дд, J=7,4, 7,4 Гц), 7,47 (1H, дд, J=7,4, 7,4 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).
50		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,71 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,75 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,53 (4H, т, J=4,5 Гц), 3,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,94 (3H, с), 7,17 (1H, с), 7,36 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,46 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,80 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,0 Гц).
51		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,42 (3H, с), 2,60 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,67 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,93 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,43-3,47 (4H, м), 3,60 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,71 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,26-7,30 (1H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,82 (1H, д, J=7,8 Гц).
52		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,06-2,12 (2H, м), 2,37 (3H, с), 2,60 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,65-2,69 (4H, м), 2,83 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,43-3,47 (6H, м), 3,66 (2H, т, J=6,2 Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,37-7,41 (1H, м), 7,73 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,3 Гц).

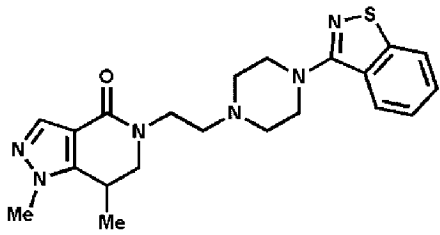
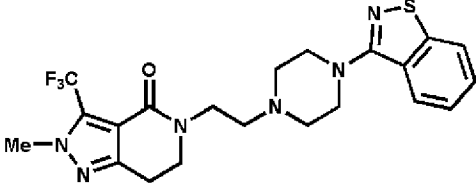
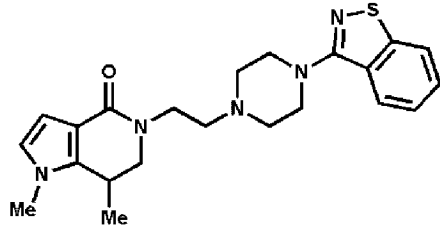
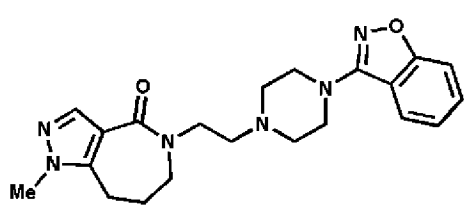
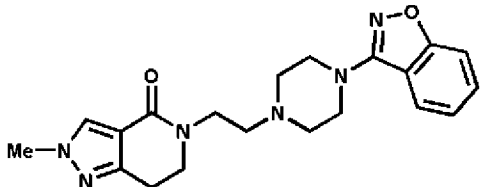
53		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,64 (3H, с), 2,76-2,80 (6H, м), 3,53 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 4,14-4,15 (2H, м), 6,50 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,36 (1H, ддд, $J=8,1, 8,3, 0,9$ Гц), 7,45-7,48 (2H, м), 7,82 (1H, дд, $J=8,1, 0,9$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
54		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66-2,80 (6H, м), 2,87 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,47-3,64 (7H, м), 3,69 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,76 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,32-7,39 (1H, м), 7,40-7,50 (2H, м), 7,80 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,4$ Гц).
55		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,08-2,16 (2H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,96 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,46-3,52 (2H, м), 3,55 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,87 (3H, с), 7,36 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,42-7,51 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
56		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,93 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,60-3,70 (4H, м), 3,91 (3H, с), 7,35 (1H, ддд, $J=8,0, 8,0, 1,2$ Гц), 7,40 (1H, с), 7,46 (1H, ддд, $J=8,0, 8,0, 1,2$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
57		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,01-2,25 (4H, м), 2,28 (2H, тд, $J=11,8, 2,4$ Гц), 2,70 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,06-3,17 (3H, м), 3,20 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,27-7,33 (1H, м), 7,50-7,60 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,20 (1H, с), 9,25 (1H, с).

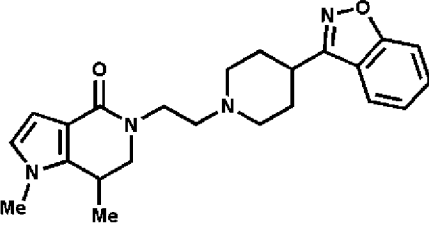
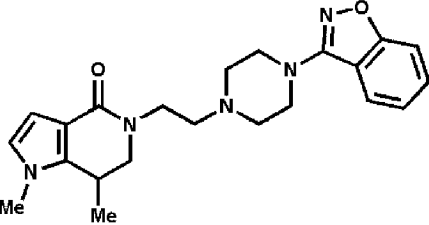
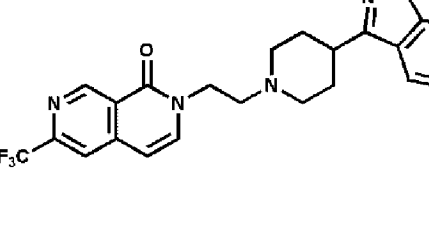
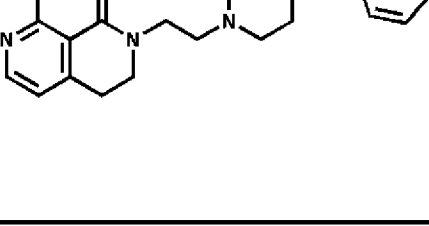
58		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67-2,84 (6H, м), 3,20 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,48-3,66 (4H, м), 3,73-3,83 (4H, м), 7,32-7,40 (1H, м), 7,43-7,51 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 9,19 (1H, с), 9,25 (1H, с).
59		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,82 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,64-3,71 (4H, м), 4,18 (3H, с), 7,29 (1H, с), 7,32-7,39 (1H, м), 7,43-7,50 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
60		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,14 (4H, м), 2,20-2,32 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,05-3,18 (3H, м), 3,55 (3H, с), 3,61-3,75 (4H, м), 6,52 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 6,54 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,25-7,32 (1H, м), 7,49-7,59 (2H, м), 7,74 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
61		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,74 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,81 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,48-3,55 (7H, м), 3,62-3,70 (4H, м), 6,49 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,51 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,33 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,44 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,79 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
62		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,72-2,75 (4H, м), 2,98 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,49-3,53 (4H, м), 3,67 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,72 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,32-7,36 (1H, м), 7,34 (1H, с), 7,43-7,47 (1H, м), 7,79 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,92 (1H, с).

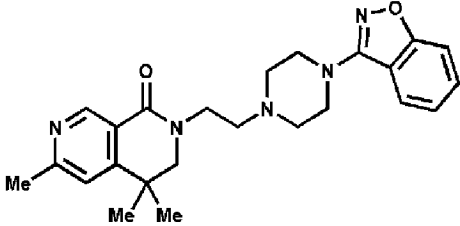
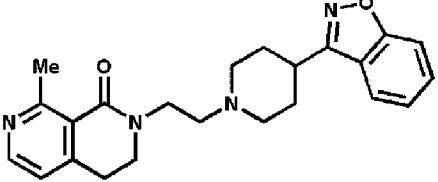
63		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,68 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,92 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,68 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,81 (3H, с), 7,36 (1H, ддд, $J=7,8, 7,6, 0,9$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=7,8, 7,6, 0,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,84 (1H, с), 7,90 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
64		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,45 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 2,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,93 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,71 (4H, дт, $J=23,2, 6,8$ Гц), 4,10 (2H, кв, $J=7,3$ Гц), 7,36 (1H, ддд, $J=7,8, 7,8, 0,8$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=7,8, 7,8, 0,8$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,86 (1H, с), 7,90 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
65		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,46 (3H, с), 2,62 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,68-2,73 (4H, м), 2,82 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,44-3,50 (4H, м), 3,56-3,62 (4H, м), 3,68 (3H, с), 7,27-7,31 (1H, м), 7,38-7,42 (1H, м), 7,74 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,83 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
66		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 2,68 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,75 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,91 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,12-3,19 (1H, м), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,66 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,74 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 7,36 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,3, 0,9$ Гц).
67		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,09-1,26 (4H, м), 2,12-2,14 (1H, м), 2,67 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,75 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,86 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц),

		3,72 (2H, т, J=7,1 Гц), 7,36 (1H, ддд, J=8,3, 8,3, 0,9 Гц), 7,47 (1H, ддд, J=8,3, 8,3, 0,9 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).
68		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,09-1,25 (4H, м), 2,04-2,17 (5H, м), 2,26 (2H, тд, J=10,9, 3,2 Гц), 2,63 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,87 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,07-3,11 (3H, м), 3,64 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,72 (2H, т, J=7,3 Гц), 7,29 (1H, ддд, J=8,0, 7,8, 0,9 Гц), 7,51-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц).
69		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,73 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,91 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,50 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,64 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,71 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,76 (3H, с), 7,34 (1H, ддд, J=8,3, 7,6, 0,9 Гц), 7,45 (1H, ддд, J=7,6, 7,6, 0,9 Гц), 7,79 (1H, дд, J=7,6, 0,9 Гц), 7,88 (1H, дд, J=8,3, 0,9 Гц).
70		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,94-2,07 (4H, м), 2,19 (2H, тд, J=11,6, 2,6 Гц), 2,57 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,86 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,97-3,07 (3H, м), 3,58 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,72 (3H, с), 7,23 (1H, дт, J=8,3, 3,2 Гц), 7,44-7,52 (2H, м), 7,65 (1H, д, J=8,3 Гц).
71		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,37 (3H, т, J=8,9 Гц), 2,68 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,75 (4H, т, J=5,0 Гц), 2,86-2,90 (4H, м), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,66 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,74 (2H, т, J=7,3 Гц), 7,36 (1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).

72		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,04-2,11 (4H, м), 2,27 (2H, тд, $J=10,9, 2,9$ Гц), 2,64 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,87-2,90 (4H, м), 3,08-3,11 (3H, м), 3,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,29 (1H, м), 7,52-7,56 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=8,0$ Гц).
73		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,14 (4H, шир.м), 2,20-2,32 (2H, шир.м), 2,58-2,60 (2H, шир.м), 2,92 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,02-3,08 (2H, м), 3,65 (4H, т, $J=6,4$ Гц), 3,85 (3H, с), 7,26-7,29 (1H, м), 7,49-7,55 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
74		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,73-2,77 (4H, с), 2,92 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,49-3,53 (4H, м), 3,63-3,68 (4H, м), 3,84 (3H, с), 7,33 (1H, дд, $J=8,0, 7,1$ Гц), 7,44 (1H, дд, $J=8,0, 7,1$ Гц), 7,79 (1H, т, $J=7,1$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,0$ Гц).
75		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,02-1,14 (4H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,91-2,97 (2H, м), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,58-3,60 (1H, м), 3,68 (4H, тд, $J=6,8, 3,1$ Гц), 7,35 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=8,3, 8,3, 0,9$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,83 (1H, с), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
76		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,02-1,14 (4H, м), 2,01-2,10 (4H, м), 2,24-2,28 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,07-3,12 (3H, м), 3,56-3,62 (1H, м), 3,66-3,68 (4H, м), 7,28 (1H, ддд, $J=8,4, 8,0, 1,0$ Гц), 7,51-7,57 (2H, м), 7,73 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,83 (1H, с).

77		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,33 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 2,69 (2H, тд, $J=6,3$, 3,8 Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,4$ Гц), 3,07-3,10 (1H, м), 3,42-3,52 (6H, м), 3,83 (3H, с), 3,87-3,93 (2H, м), 7,36 (1H, дд, $J=8,0$, 7,6 Гц), 7,47 (1H, дд, $J=8,3$, 8,3 Гц), 7,81-7,82 (2H, м), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
78		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,70 (4H, кв, $J=26,6$ Гц), 4,03 (3H, д, $J=1,4$ Гц), 7,36 (1H, дд, $J=7,8$, 7,8 Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,8$, 7,8 Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
79		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,27 (4H, д, $J=6,9$ Гц), 2,67-2,69 (2H, м), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,95-2,98 (1H, м), 3,34 (1H, дд, $J=12,4$, 1,8 Гц), 3,42-3,49 (1H, м), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,57 (3H, с), 3,87-3,94 (2H, м), 6,50-6,51 (2H, м), 7,36 (1H, ддд, $J=8,0$, 8,0, 0,9 Гц), 7,46 (1H, ддд, $J=8,0$, 8,0, 0,9 Гц), 7,81 (1H, дд, $J=8,0$, 0,9 Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,0$, 0,9 Гц).
80		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,16-2,24 (2H, м), 2,65 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,73 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,50 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,56 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,77 (3H, с), 7,19-7,24 (1H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,98 (1H, с).
81		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,74 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,56 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,67 (4H, кв, $J=6,3$ Гц), 3,89 (3H, с), 7,21 (1H, ддд,

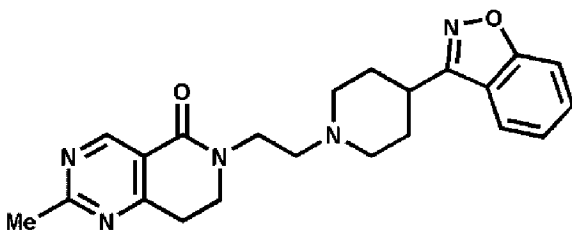
		J=8,0, 7,8, 1,2 Гц), 7,45-7,47 (2H, м), 7,68 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,74 (1H, с).
82		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,27 (4H, д, J=4,8 Гц), 2,06-2,10 (4H, м), 2,24-2,28 (2H, м), 2,64-2,66 (2H, м), 2,95-2,98 (1H, м), 3,09-3,13 (3H, м), 3,35 (1H, дт, J=12,4, 1,8 Гц), 3,46 (1H, дт, J=17,4, 5,0 Гц), 3,57 (3H, с), 3,82-3,96 (2H, м), 6,51 (2H, м), 7,28 (1H, дд, J=8,0, 7,8 Гц), 7,51-7,57 (2H, м), 7,74 (1H, д, J=7,8 Гц).
83		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,27 (3H, д, J=10,0 Гц), 2,66 (2H, дд, J=10,3, 6,2 Гц), 2,74 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,97 (1H, т, J=6,0 Гц), 3,31 (1H, дд, J=12,4, 1,8 Гц), 3,47 (1H, дд, J=13,8, 6,9 Гц), 3,57 (3H, с), 3,86-3,93 (2H, м), 6,50-6,51 (2H, м), 7,21 (1H, ддд, J=8,0, 7,8, 1,2 Гц), 7,45-7,48 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,0 Гц).
84		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,97-2,14 (4H, м), 2,29-2,38 (2H, м), 2,80 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,01-3,14 (3H, м), 4,17 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,53 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,49 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,51-7,58 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,75 (1H, с), 9,67 (1H, с).
85		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,68 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,73 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,88 (3H, с), 2,93 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,58 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,71 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,96 (1H, д, J=5,0 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,42-7,48 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,42 (1H, д, J=5,0 Гц).

86		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,35 (6H, c), 2,61 (3H, c), 2,71-2,74 (6H, м), 3,40 (2H, c), 3,56 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,05 (1H, c), 7,22 (1H, ддд, $J=8,0, 8,0, 1,2$ Гц), 7,45-7,49 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 9,09 (1H, c).
87		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,06-2,21 (4H, м), 2,30-2,45 (2H, м), 2,70-2,80 (2H, м), 2,91 (3H, c), 2,96 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,10-3,22 (3H, м), 3,62 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,76 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,99 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,45 (1H, д, $J=4,9$ Гц).

[0 1 8 1]

Пример 88

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он



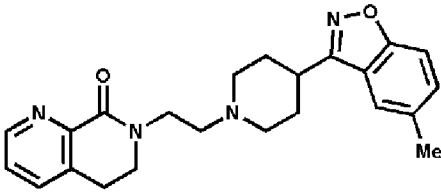
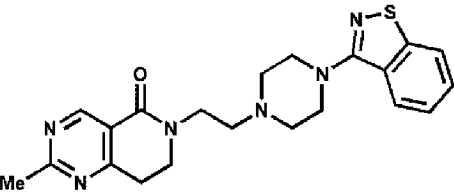
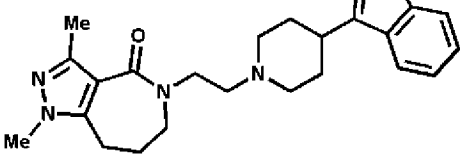
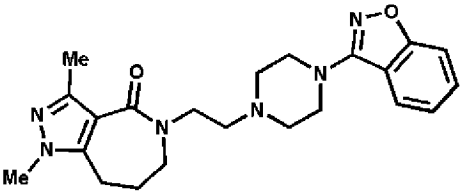
Смесь соединения сылочного примера 3 (852 мг), соединения сылочного примера 42 (500 мг), 55% гидрида натрия (134 мг), и N, N-диметилформамида (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3,5 часов. Воду (5,0 мл) добавляли к реакционной смеси, и реакционную смесь экстрагировали хлороформом/метанолом (90/10), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный N, N-диметилформамид подвергали азеотропной перегонке с толуолом и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат), и перекристаллизовали с этанолом (12 мл) с получением указанного в заголовке соединения (710 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,98-2,15 (4H, м), 2,23-2,31 (2H, м), 2,69 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,78 (3H, c), 3,05-3,17 (5H, м), 3,70-3,79 (4H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 9,15 (1H, c).

[0 1 8 2]

Примеры 89-92

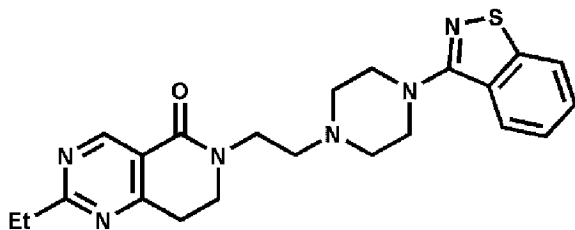
В соответствии со способом примера 88 соединения примеров 89-92 получали из соответствующих соединений сылочных примеров.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
89		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,96-2,12 (4H, м), 2,19-2,32 (2H, м), 2,46 (3H, с), 2,67-2,75 (2H, м), 2,97-3,17 (5H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,78 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,29-7,36 (2H, м), 7,39-7,47 (2H, м), 7,56 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,69 (1H, м).
90		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71-2,81 (9H, м), 3,13 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,50-3,59 (4H, м), 3,72-3,79 (4H, м), 7,33-7,39 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,14 (1H, с).
91		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,19 (6H, м), 2,22-2,34 (2H, м), 2,44 (3H, с), 2,64 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,81 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,03-3,20 (3H, м), 3,41-3,45 (2H, м), 3,65-3,72 (5H, м), 7,25-7,29 (1H, м), 7,48-7,57 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,9$ Гц).
92		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,10-2,16 (2H, м), 2,42 (3H, с), 2,64-2,75 (2H, м), 2,76-2,86 (6H, м), 3,42-3,47 (2H, м), 3,54-3,65 (4H, м), 3,68 (3H, с), 3,70-3,78 (2H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,42-7,49 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

[0 1 8 3]

Пример 93

6-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-2-этил-7,8-дигидропиродо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он



К раствору соединения сылочного примера 43 (100 мг) в диметилсульфоксиде (1,0 мл) добавляли гидроксид калия (38,0 мг) и соединение сылочного примера 2 (159 мг)

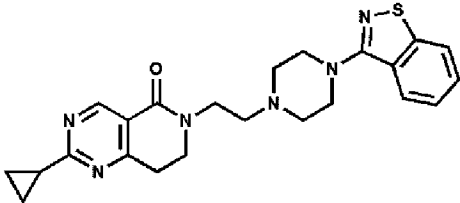
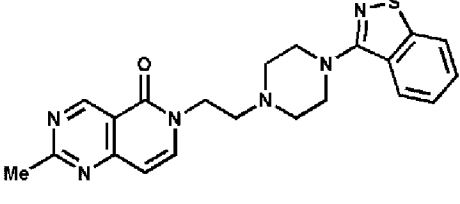
последовательно, and смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (92,7 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, т, $J=7,7$ Гц), 2,69-2,80 (6H, м), 3,01 (2H, кв, $J=7,0$ Гц), 3,14 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,72-3,79 (4H, м), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, дд, $J=8,2, 0,9$ Гц), 7,90 (1H, дд, $J=8,0, 0,7$ Гц), 9,17 (1H, с).

[0 1 8 4]

Примеры 94-95

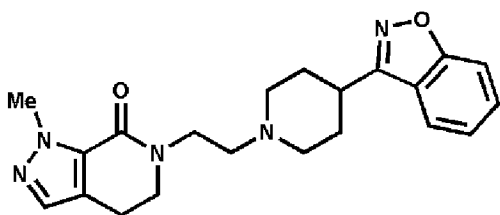
В соответствии со способом примера 93 соединения примеров 94-95 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

Прим ер	Химическая структура	Данные инструментального анализа
94		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,10-1,16 (2H, м), 1,19-1,24 (2H, м), 2,23-2,32 (1H, м), 2,68-2,81 (6H, м), 3,08 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,50-3,57 (4H, м), 3,70-3,77 (4H, м), 7,33-7,39 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 9,05 (1H, с).
95		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,74 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,78-2,83 (5H, м), 3,51 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 4,13 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,31-7,36 (1H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,54 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,79 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,86 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,54 (1H, с).

[0 1 8 5]

Пример 96

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1-метил-1,4,5,6-тетрагидро-7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-он



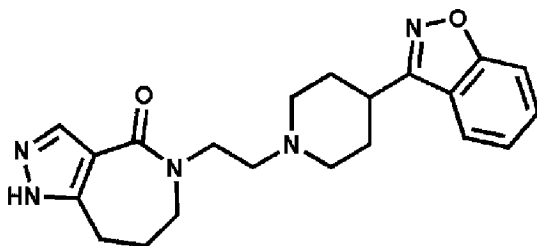
К суспензии соединения сылочного примера 45 (100 мг) в дихлорметане (2,1 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,110 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. После добавления к смеси соединения сылочного примера 46 (38,3 мг) и уксусной кислоты (0,0241 мл), к смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (89,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Насыщенный водный бикарбонат натрия добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (4,60 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,01-2,15 (4H, м), 2,23-2,33 (2H, м), 2,66 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,05-3,16 (3H, м), 3,64-3,71 (4H, м), 4,18 (3H, с), 7,27-7,32 (2H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=7,8$ Гц).

[0 1 8 6]

Пример 97

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-4(1H)-он



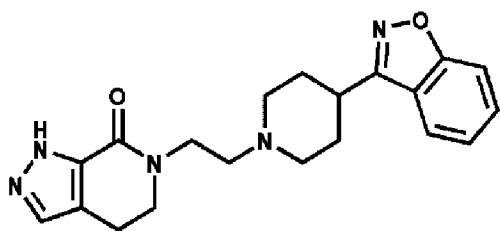
Смесь соединения сылочного примера 47 (0,102 г), триэтиламина (0,145 мл), N, N-диметилформамид диметилацетата (0,0700 мл), и дихлорметана (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. Добавляли N, N-диметилформамид диметилацетата (0,100 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество N, N-диметилформамид диметилацетата (0,250 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли толуол (30 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. К раствору концентрированного остатка в этаноле (10 мл) добавляли моногидрат гидразина (14,3 мг). После нагревания с обратным холодильником в течение 24 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13,0 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,01-2,20 (6H, м), 2,22-2,34 (2H, м), 2,66 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,99 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,05-3,20 (3H, м), 3,52 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,70-7,73 (1H, м), 8,07 (1H, с).

[0 1 8 7]

Пример 98

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1,4,5,6-тетрагидро-7Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-7-он



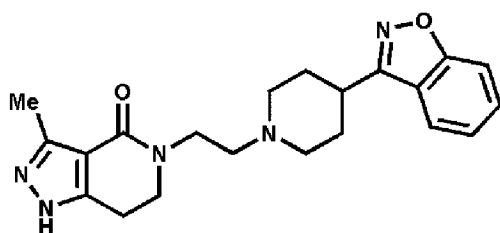
Раствор соединения сылочного примера 50 (9,00 мг) в трифторуксусной кислоте (1,0 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и добавляли тетрагидрофуран (1,0 мл) и триэтиламин (0,50 мл). После нагревания с обратным холодильником в течение 78 часов реакцию смесь концентрировали, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (хлороформ/метанол) и дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной колоночной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,16 (4H, м), 2,20-2,34 (2H, м), 2,62-2,73 (2H, м), 2,87 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,03-3,19 (3H, м), 3,67-3,75 (4H, м), 7,27-7,31 (1H, м), 7,46 (1H, с), 7,51-7,58 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=8,0$ Гц).

[0 1 8 8]

Пример 99

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



К соединению сылочного примера 48 (103 мг) добавляли добавляли 48% бромистоводородную кислоту (1,50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли 4 моль/л водного гидроксида натрия. Значение pH реакционной смеси довели до 7 и экстрагировали хлороформом/метанолом (4/1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К раствору полученного концентрированного остатка (84,7 мг) в метиленхлориде (1,2 мл) добавляли пиридин (0,0401 мл), хлорид магния (23,6 мг), и уксусный ангидрид (0,0257 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и

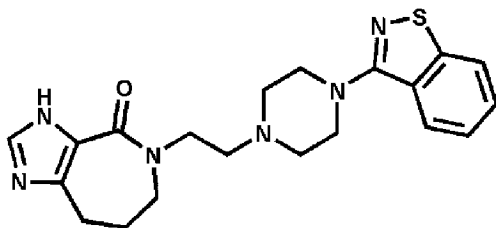
смесь экстрагировали хлороформом/метанолом (4/1). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К раствору полученного концентрированного остатка (81,7 мг) в этаноле (0,71 мл) добавляли раствор гидразина (10,7 мг) в воде (0,355 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 часов, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,01-2,14 (4H, м), 2,22-2,32 (2H, м), 2,55 (3H, с), 2,61-2,69 (2H, м), 2,92 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,05-3,18 (2H, м), 3,66 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,48-7,57 (2H, м), 7,71 (1H, д, $J=7,8$ Гц).

[0 1 8 9]

Пример 100

5-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-с]азепин-4(3H)-он



Смесь соединения сылочного примера 51 (401 мг), 20% гидроксида палладия на угле (1,25 г) и метанола (4,5 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при 60°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (283 мг), триэтиламина (915 мг), и этанола (4,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 72 часов. После концентрирования, реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол). К раствору полученного очищенного продукта (10,5 мг) в N, N-диметилформамиде (0,37 мл) добавляли 55% гидрид натрия (2,98 мг) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 30 минут, к этому добавляли соединение сылочного примера 2 (11,0 мг) и иодид калия (3,10 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол). Полученный очищенный продукт растворяли в дихлорметане (0,37 мл), и добавляли к этому трифторуксусную кислоту (0,37 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и концентрировали. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения (0,87 мг).

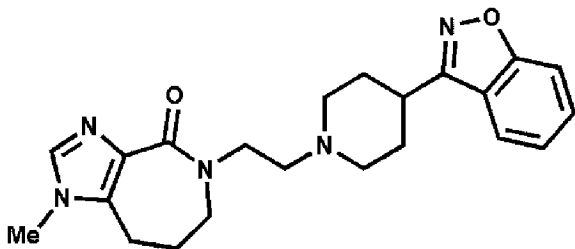
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,11-2,18 (2H, м), 2,63-2,84 (6H, м), 2,95 (2H, т, $J=6,6$

Гц), 3,40-3,62 (6H, м), 3,73 (2H, т, J=6,4 Гц), 7,36 (1H, дд, J=7,1, 7,1 Гц), 7,47 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,64 (1H, с), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).

[0 1 9 0]

Пример 101

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-с]азепин-4(1H)-он



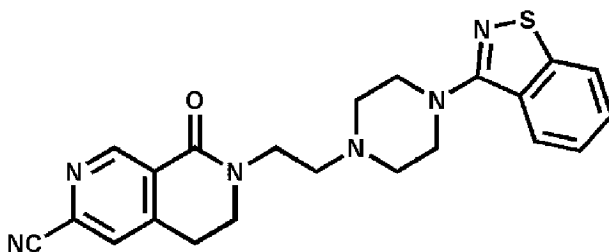
Смесь соединения сылочного примера 51 (697 мг), 20% гидроксида палладия на угле (3310 мг), и метанола (7,9 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при 60°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (492 мг), триэтиламина (2,18 мл), и этанола (7,9 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол). Полученный очищенный продукт (5,9 мг) растворяли в дихлорметане (0,42 мл), и добавляли к этому трифторуксусную кислоту (0,42 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После концентрирования реакционной смеси, остаток растворяли в N, N-диметилформамиде (0,42 мл), и добавляли 8 моль/л водный гидроксид калия (2,88 мкл) и метилиодид (3,27 мг) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, и концентрировали. К раствору полученного остатка (3,47 мг) в N, N-диметилформамиде (0,21 мл) добавляли 55% гидрид натрия (1,68 мг) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 30 минут, к этому добавляли соединение сылочного примера 3 (5,84 мг) и иодид калия (1,74 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,64 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,00-2,14 (2H, м), 2,20-2,34 (4H, м), 2,63 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,05-3,19 (2H, м), 3,33-3,45 (2H, м), 3,54-3,74 (6H, м), 3,92 (3H, с), 7,26-7,32 (1H, м), 7,41 (1H, с), 7,49-7,59 (2H, м), 7,73 (1H, д, J=8,3 Гц).

[0 1 9 1]

Пример 102

7-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-3-карбонитрил



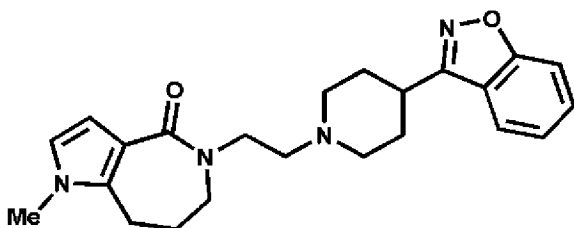
К раствору соединения ссылочного примера 62 (24,0 мг) в N, N-диметилформамиде (0,25 мл) добавляли цианид цинка (25,1 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (11,7 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течени 1,5 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66-2,71 (6H, м), 3,01 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,44-3,48 (4H, м), 3,65-3,74 (4H, м), 7,29 (1H, дд, $J=8,0, 7,1$ Гц), 7,40 (1H, дд, $J=8,0, 7,1$ Гц), 7,49 (1H, с), 7,74 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,82 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 9,19 (1H, с).

[0 1 9 2]

Пример 103

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1-метил-5,6,7,8-тетрагидропирроло[3,2-с]азепин-4(1H)-он



К раствору соединения ссылочного примера 47 (75,0 мг) в N-метилпирролидоне (0,53 мл) добавляли 2,2-диметокси-N-метилэтан-1-амин (251 мг), метансульфоновую кислоту (27,4 мкл), и сульфат магния (152 мг), и смесь перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Смесь перемешивали при 150°C в течение 2 часов, и добавляли 10% водный гидроксид натрия для доведения pH до 9 или выше. Смесь экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли этилацетат/гексан (2/1), и смесь промывали водой. Объединенный водный слой экстрагировали этилацетатом/гексаном (2/1). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (гексан/этилацетат). К полученному твердому веществу добавляли этилацетат (0,91 мл). После подтверждения, что все твердые вещества растворились при 70°C, смесь постепенно охлаждали до комнатной

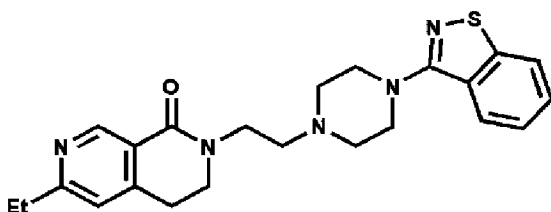
температуры. После подтверждения, что твердое вещество выпало в осадок, смесь перемешивали при температуре льда в течение 2 часов, и твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали этилацетатом, охлажденным до 0°C, и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (46,0 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,98-2,18 (6H, м), 2,18-2,29 (2H, м), 2,61 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,77 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,01-3,14 (3H, м), 3,43-3,51 (5H, м), 3,69 (2H, т, J=6,7 Гц), 6,54 (1H, д, J=2,4 Гц), 6,67 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,24-7,30 (1H, м), 7,47-7,56 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=7,9 Гц).

[0 1 9 3]

Примеры 104

2-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-этил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



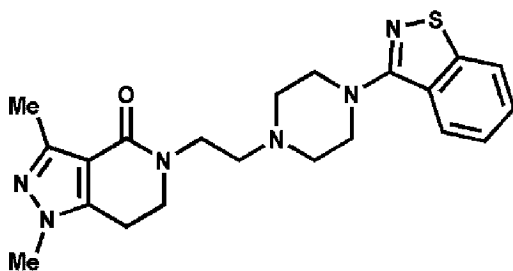
К раствору соединения примера 62 (114 мг) в тетрагидрофуране (6,0 мл) добавляли 1,1 моль/л водный диэтилцинк-гексан (0,329 мл), и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), дихлорметана аддукт (17,7 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 2 часов, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (62,3 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,24 (3H, т, J=7,6 Гц), 2,66 (3H, т, J=6,4 Гц), 2,67-2,71 (4H, м), 2,77 (2H, кв, J=7,6 Гц), 2,90 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,44-3,47 (4H, м), 3,60 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,67 (2H, т, J=6,6 Гц), 6,91 (1H, с), 7,28 (1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,39 (1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,73 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,04 (1H, с).

[0 1 9 4]

Пример 105

5-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-1,3-диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



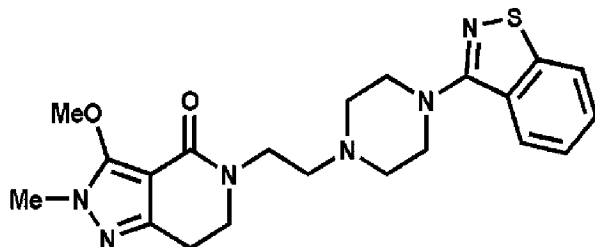
К раствору соединения примера 69 (62,0 мг) в N, N-диметилформамиде (0,50 мл) добавляли карбонат калия (54,1 мг), триметилбороксин (0,0500 мл), и тетракис(трифенилфосфин)палладий (15,1 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 150°C при микроволновом излучении, реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (ацетонитрил/вода, включая 0,05% трифторуксусной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,44 (3H, с), 2,65 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,74 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,85 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,51 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,63 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,68 (2H, д $J=6,9$ Гц), 3,70 (3H, с), 7,31-7,35 (1H, ддд, $J=8,3$, 7,8 0,9 Гц), 7,44 (1H, ддд, $J=7,8$, 7,8, 0,9 Гц), 7,79 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 1 9 5]

Пример 106

5-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-3-метокси-2-метил-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



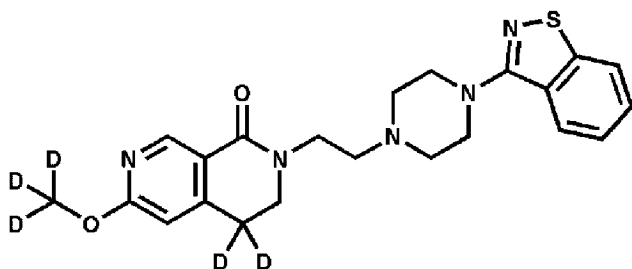
К раствору соединение примера 73 (14,0 мг) в метаноле (1,0 мл) добавляли метоксид натрия метоксид натрия (15,9 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 120°C в течение 5 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,61 (3H, с), 3,62 (2H, $J=6,6$ Гц), 3,67 (2H, $J=6,6$ Гц), 4,34 (3H, с), 7,35 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,46 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,6$ Гц).

[0 1 9 6]

Пример 107

2-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-[(²H₃)метилокси](4,4-²H₂)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



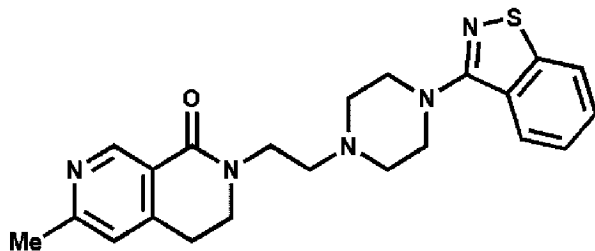
К раствору соединения примера 62 (60,0 мг) в дейтерометаноле (0,50 мл) добавляли 55% гидрид натрия (16,6 мг) при температуре льда. После перемешивания при 80°C в течение 4 часов, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (32,2 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,70 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,75 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,51 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,60 (2H, с), 3,71 (2H, т, J=6,4 Гц), 6,49 (1H, с), 7,33 (1H, 1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,44 (1H, дд, J=8,3, 8,3 Гц), 7,78 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,79 (1H, с).

[0 1 9 7]

Пример 108

2-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



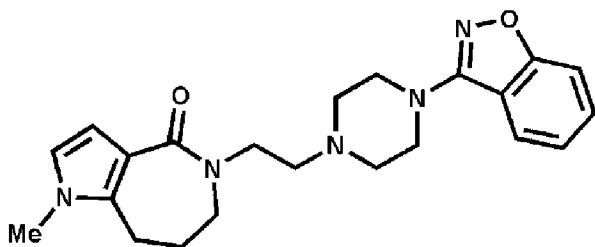
К раствору соединения примера 62 (84,0 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле (1,6 мл) добавляли карбонат калия (98,0 мг), триметилбороксин (0,0820 мл), и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (41,1 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течение 3 часов при микроволновом излучении, Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (7,0 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,56 (3H, с), 2,71 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,75 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,94 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,51 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,65 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 6,96 (1H, с), 7,32-7,36 (1H, м), 7,43-7,47 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,06 (1H, с).

[0 1 9 8]

Пример 109

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-1-метил-5,6,7,8-тетрагидропирроло[3,2-с]азепин-4(1H)-он



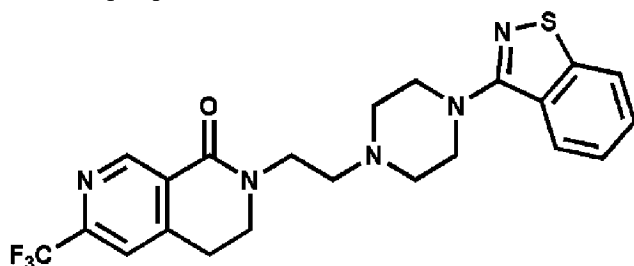
Соединение сылочного примера 49 (0,790 г), сульфат натрия (8,00 г), и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,422 г) растворяли в 2,2-диметокси-N-метилэтанамине (25 мл), и смесь перемешивали при 150°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали хлороформом. К фильтрату добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и подвергали обращенно-фазовой очистке с получением указанного в заголовке соединения (0,161 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,15-2,16 (2H, м), 2,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,74 (4H, т, J=5,0 Гц), 2,79 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,48-3,49 (2H, м), 3,50 (3H, с), 3,56 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 6,56 (1H, д, J=3,2 Гц), 6,68 (1H, д, J=2,8 Гц), 7,21 (1H, ддд, J=8,3, 8,0, 0,9 Гц), 7,43-7,48 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,3 Гц).

[0 1 9 9]

Пример 110

2-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



К смеси соединения сылочного примера 53 (70,0 мг), соединения сылочного примера 52 (86,0 мг), триэтиламина (0,082 мл), и дихлорметана (2,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (78,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток

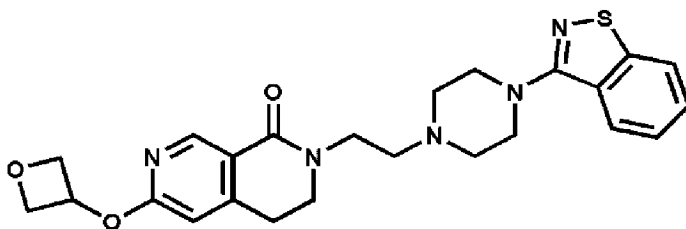
очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,20 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,72-2,81 (6H, м), 3,11 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,6$ Гц), 3,72-3,81 (4H, м), 7,36 (1H, дд, $J=7,3$, 7,3 Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,6$, 7,6 Гц), 7,54 (1H, с), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,29 (1H, с).

[0 2 0 0]

Пример 111

2-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-[(оксетан-3-ил)окси]-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



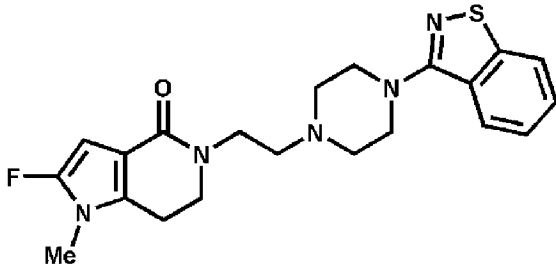
К оксетан-3-олу (83,0 мг) в N, N-диметилформамиде (0,21 мл) добавляли 55% гидрид натрия (36,9 мг) при температуре льда. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут, соединение примера 62 (50,0 мг) добавляли к реакционной смеси. После перемешивания при 80°C в течение часа, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (11,4 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=4,6$ Гц), 2,96 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,6$ Гц), 3,64 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,71 (2H, дд, $J=8,0$, 5,3 Гц), 5,00 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 5,63-5,69 (1H, м), 6,58 (1H, с), 7,36 (1H, дд, $J=8,3$, 8,3 Гц), 7,47 (1H, ддд, $J=8,3$, 8,3, 0,9 Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,71 (1H, с).

[0 2 0 1]

Пример 112

5-{2-[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-2-фтор-1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



К раствору соединения примера 61 (286 мг) в метаноле (3,6 мл) добавляли фумаровую кислоту (84,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в

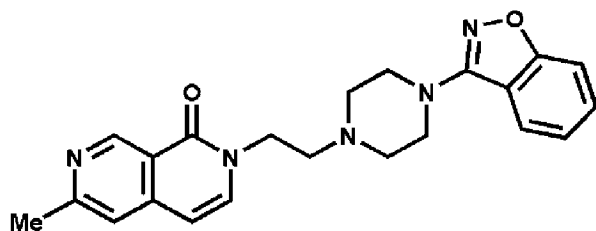
течение 2 часов. Осажденное твердое вещество фильтровали с получением твердого вещества (300 мг). Смесь полученного твердого вещества (300 мг), N-фторбензолсульфонимида (370 мг), и ацетонитрила (2,9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,72-2,79 (6H, м), 3,41 (3H, с), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,61-3,74 (4H, м), 5,86 (1H, д, $J=4,1$ Гц), 7,36 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,3, 7,3$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 2 0 2]

Пример 113

2-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-6-метил-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



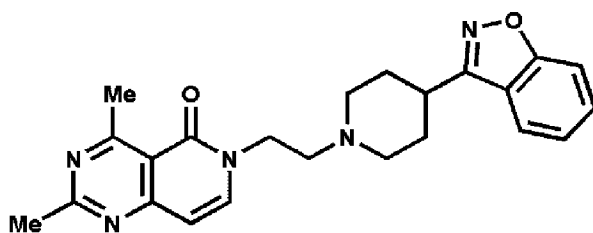
К раствору соединения примера 3 (104 мг) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинон (60,3 мг). После перемешивания при 100°C в течение часа, насыщенный водный бикарбонат натрия добавляли к реакционной смеси. Смесь фильтровали, экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (10,5 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,64 (3H, с), 2,73 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 2,81 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 4,13 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 6,34 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,16 (1H, с), 7,17-7,22 (1H, м), 7,27 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,41-7,50 (2H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 9,49 (1H, с).

[0 2 0 3]

Пример 114

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2,4-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он



В соответствии со способом, аналогичным примеру 1, указанное в заголовке соединение получали из соединения ссылочного примера 3 и 2,4-диметилпиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-она.

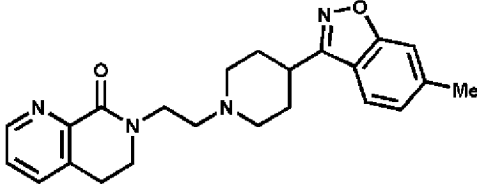
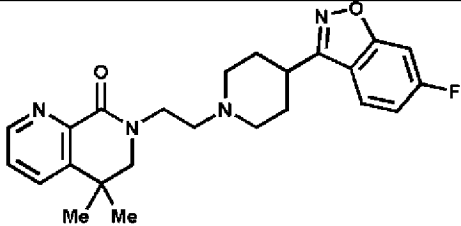
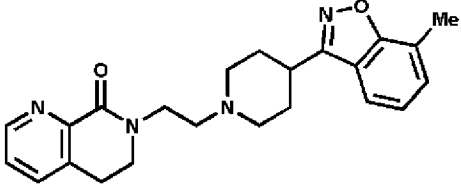
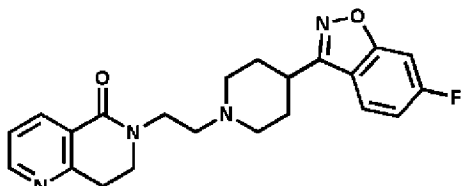
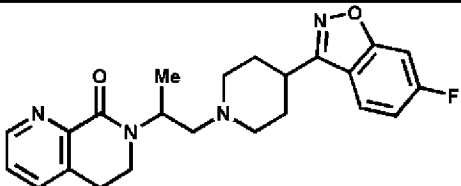
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,95-2,08 (4H, м), 2,25-2,35 (2H, м), 2,69 (3H, с), 2,72 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,98 (3H, с), 2,99-3,10 (3H, м), 4,05 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 6,48 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,44-7,52 (3H, м), 7,63 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

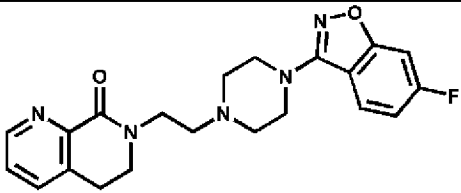
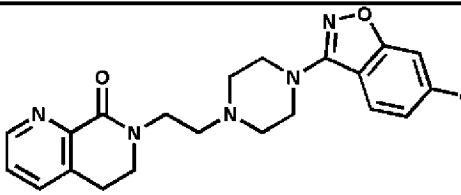
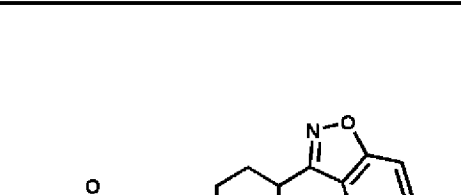
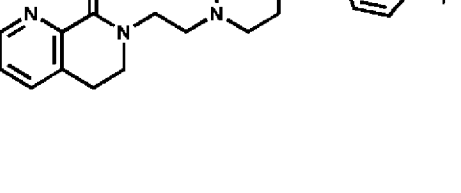
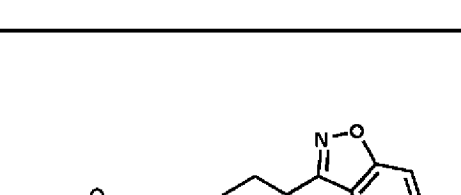
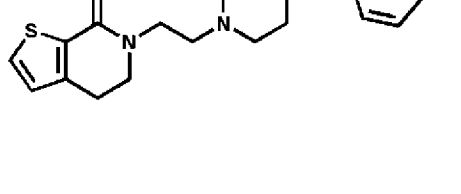
[0 2 0 4]

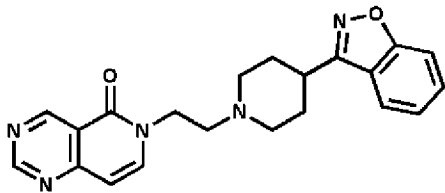
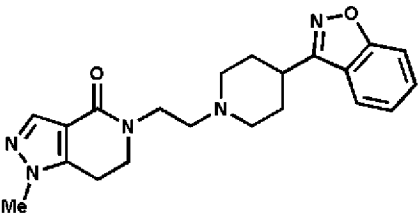
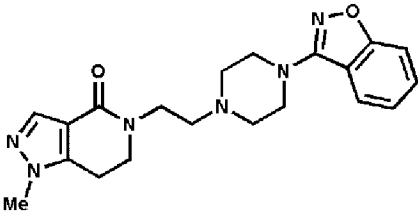
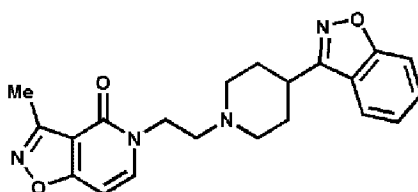
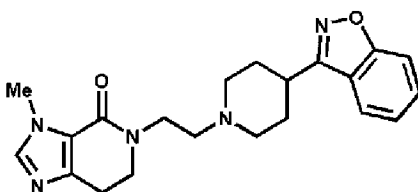
Примеры 115-139

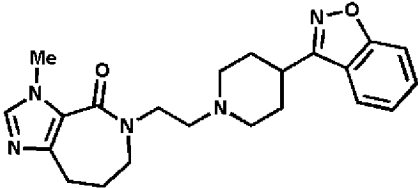
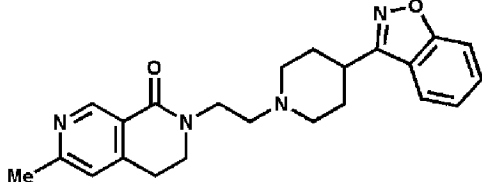
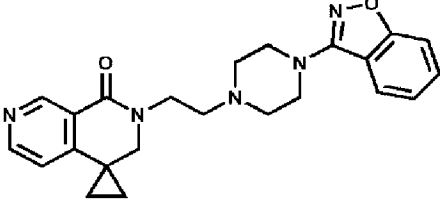
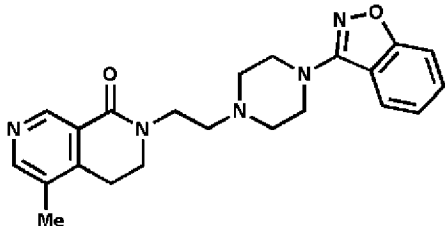
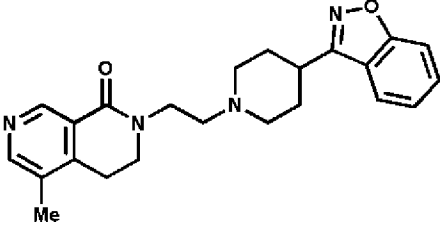
В соответствии со способом примера 3 соединения примеров 115-139 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

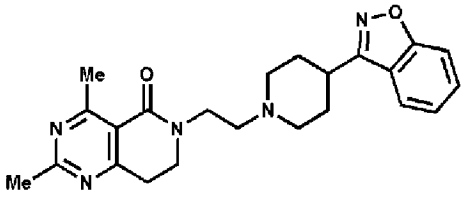
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
115		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,73 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,80 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 4,15 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,16-7,21 (1H, м), 7,33-7,48 (4H, м), 7,65 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,66 (1H, дд, $J=7,8, 1,8$ Гц), 8,88 (1H, дд, $J=4,4, 1,6$ Гц).
116		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,72 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,80 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,6$ Гц), 4,13 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,41 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,19 (1H, т, $J=7,3$ Гц), 7,28-7,34 (2H, м), 7,39-7,50 (2H, м), 7,64 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 8,69 (1H, д, $J=5,6$ Гц), 9,59 (1H, с).
117		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,52 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 4,19 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,40 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,16-7,23 (2H, м), 7,40-7,48 (2H, м), 7,52 (1H, дд, $J=8,0, 4,4$ Гц).

		Гц), 7,65 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,85 (1H, дд, J=8,2, 1,6 Гц), 8,85 (1H, дд, J=4,3, 1,6 Гц).
118		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,93-2,11 (4H, м), 2,17-2,27 (2H, м), 2,46 (3H, с), 2,68 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,99-3,13 (5H, м), 3,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,74 (2H, т, J=6,3 Гц), 7,06 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,28-7,33 (2H, м), 7,53 (2H, д, J=7,8 Гц), 8,66 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц).
119		LC - MS : R.T. = 1,33 мин, ObsMS=423 [M+1]
120		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,96-2,13 (4H, м), 2,26 (2H, тд, J=11,2, 3,3 Гц), 2,55 (3H, с), 2,72 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,01-3,18 (5H, м), 3,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,78 (2H, т, J=6,3 Гц), 7,17 (1H, дд, J=7,5, 7,5 Гц), 7,27-7,37 (2H, м), 7,49-7,59 (2H, м), 8,70 (1H, дд, J=4,6, 1,7 Гц).
121		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 1,93-2,12 (4H, м), 2,19-2,31 (2H, м), 2,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,99-3,16 (3H, м), 3,20 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,72 (4H, т, J=6,6 Гц), 7,02 (1H, ддд, J=8,8, 8,8, 2,2 Гц), 7,22 (1H, дд, J=9,5, 2,9 Гц), 7,29 (1H, дд, J=7,7, 4,8 Гц), 7,62 (1H, дд, J=8,1, 5,1 Гц), 8,31 (1H, дд, J=7,7, 1,8 Гц), 8,58 (1H, дд, J=5,1, 1,5 Гц).
122		LC - MS : R.T. = 1,30 мин, ObsMS=409 [M+1]

123		LC - MS : R.T. = 1,38 мин, ObsMS=396 [M+1]
124		LC - MS : R.T. = 1,33 мин, ObsMS=412 [M+1]
125		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,93-2,13 (4H, м), 2,20-2,32 (2H, м), 2,72 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,00-3,17 (5H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 7,05 (1H, ддд, $J=8,9, 8,9, 2,2$ Гц), 7,21-7,26 (1H, м), 7,34 (1H, дд, $J=7,7, 4,6$ Гц), 7,55-7,59 (1H, м), 7,65 (1H, дд, $J=8,7, 5,0$ Гц), 8,70 (1H, дд, $J=4,7, 1,6$ Гц).
126		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,15 (4H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,67 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,05-3,18 (3H, м), 3,66-3,74 (4H, м), 6,91 (1H, д, $J=5,1$ Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,45 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,50-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, дд, $J=7,9, 0,9$ Гц).
127		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,98-2,10 (4H, м), 2,17-2,33 (2H, м), 2,59-2,66 (2H, м), 2,75 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,99-3,13 (3H, м), 3,58-3,67 (4H, м), 6,30 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,43 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 7,44-7,51 (2H, м), 7,67 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
128		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,14 (4H, м), 2,28 (2H, тд, $J=11,0, 3,7$ Гц), 2,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,06-3,17 (3H, м), 3,22 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,72-3,78 (4H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,71 (1H,

		д, J=7,8 Гц), 8,34 (1H, дд, J=7,8, 1,8 Гц), 8,60 (1H, дд, J=4,8, 1,6 Гц).
129		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,98-2,15 (4H, м), 2,33 (2H, тд, J=11,2, 3,1 Гц), 2,79 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,02-3,15 (3H, м), 4,15 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,68 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,61 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,68-7,71 (1H, м), 9,35 (1H, с), 9,66 (1H, с).
130		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 2,00-2,16 (4H, м), 2,27 (2H, тд, J=11,6, 3,4 Гц), 2,65 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,93 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,04-3,16 (3H, м), 3,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,74 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,82 (3H, с), 7,27-7,32 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,85 (1H, с).
131		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 2,66 (2H, т, J=6,2 Гц), 2,73 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,92 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,56 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,64-3,75 (4H, м), 3,81 (3H, с), 7,18-7,25 (1H, м), 7,42-7,52 (2H, м), 7,69 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,84 (1H, с).
132		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,06-2,22 (4H, м), 2,38-2,50 (2H, м), 2,65 (3H, с), 2,83 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,07-3,22 (3H, м), 4,20 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,54 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,29-7,33 (1H, м), 7,51 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,53-7,60 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц).
133		¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ: 2,03-2,14 (2H, м), 2,20-2,34 (2H, м), 2,59-2,68 (2H, м), 2,87-2,99 (4H, м), 3,04-3,22 (2H, м), 3,55-3,77 (5H, м), 3,92 (3H, с), 7,27-7,32 (1H, м), 7,39-7,46 (2H, м), 7,49-7,59 (1H,

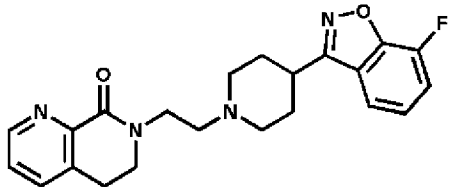
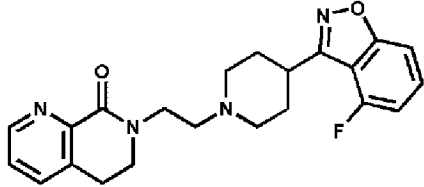
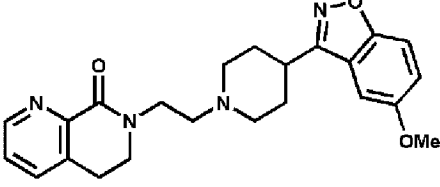
		м), 7,72 (1H, д, J=7,9 Гц).
134		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,04-2,15 (4H, м), 2,23-2,35 (2H, м), 2,59-2,67 (2H, м), 2,97 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,04-3,17 (3H, м), 3,50 (2H, т, J=7,9 Гц), 3,65 (2H, т, J=5,5 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,87 (3H, с), 7,28-7,32 (1H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,71-7,76 (1H, м).
135		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,99-2,16 (4H, м), 2,23-2,32 (2H, м), 2,59 (3H, с), 2,69 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,97 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,05-3,16 (3H, м), 3,67 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,6 Гц), 7,00 (1H, с), 7,27-7,31 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=7,8 Гц), 9,09 (1H, с).
136		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,06-1,16 (4H, м), 2,66-2,74 (6H, м), 3,47 (2H, с), 3,53 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,70 (2H, т, J=6,2 Гц), 6,71 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,17-7,23 (1H, м), 7,41-7,49 (2H, м), 7,66 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,56 (1H, д, J=5,5 Гц), 9,19 (1H, с).
137		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,22 (3H, с), 2,62-2,71 (6H, м), 2,87 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,49 (4H, т, J=5,2 Гц), 3,60 (2H, т, J=6,7 Гц), 3,67 (2H, т, J=6,4 Гц), 7,12-7,17 (1H, м), 7,35-7,44 (2H, м), 7,61 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,40 (1H, с), 9,00 (1H, с).
138		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,91-2,09 (4H, м), 2,16-2,26 (5H, м), 2,63 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,87 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,97-3,10 (3H, м), 3,59-3,69 (4H, м), 7,19-7,25 (1H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,41 (1H, с), 9,01 (1H, с).

139		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,92-2,08 (4H, м), 2,16-2,26 (2H, м), 2,58-2,65 (5H, м), 2,80 (3H, с), 2,98-3,09 (5H, м), 3,60 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,64 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,20-7,24 (1H, м), 7,43-7,52 (2H, м), 7,63 (1H, д, $J=7,9$ Гц).
-----	---	--

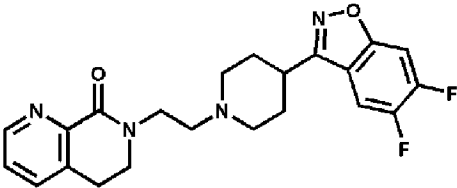
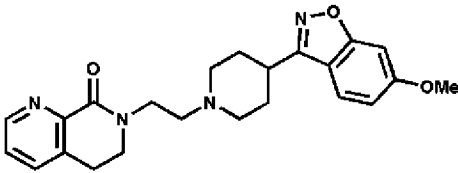
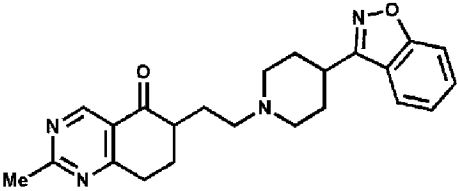
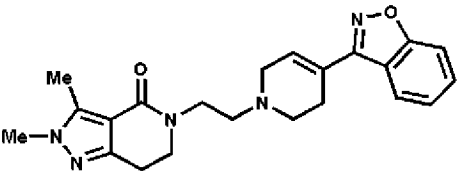
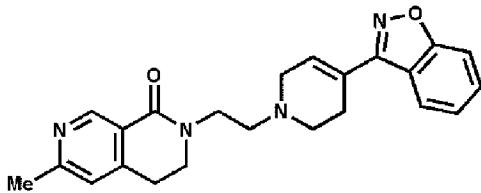
[0 2 0 5]

Примеры 140-152

В соответствии со способом примера 22 соединения примеров 140-152 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
140		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,95-2,14 (4H, м), 2,21-2,32 (2H, м), 2,72 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,01-3,18 (5H, м), 3,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,79 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 7,18-7,26 (2H, м), 7,34 (1H, дд, $J=7,6, 4,7$ Гц), 7,45-7,50 (1H, м), 7,57 (1H, дд, $J=7,8, 1,2$ Гц), 8,70 (1H, дд, $J=4,8, 1,7$ Гц).
141		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,90-2,16 (4H, м), 2,20-2,32 (2H, м), 2,72 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,00-3,22 (5H, м), 3,69-3,81 (4H, м), 6,94 (1H, дд, $J=9,4, 7,6$ Гц), 7,30-7,37 (2H, м), 7,44-7,53 (1H, м), 7,54-7,59 (1H, м), 8,70 (1H, дд, $J=4,7, 1,7$ Гц).
142		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,88-2,09 (4H, м), 2,16-2,28 (2H, м), 2,67 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 2,91-3,02 (3H, м), 3,02-3,11 (2H, м), 3,65 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,80 (3H, с), 6,96 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 7,09 (1H, дд, $J=8,8, 2,2$ Гц), 7,27 (1H, дд, $J=7,7, 4,8$ Гц), 7,38 (1H, д, $J=9,5$ Гц), 7,50 (1H, дд, $J=8,1, 1,5$ Гц), 8,63 (1H, дд, $J=5,1, 1,5$ Гц).

143		LC - MS : R.T. = 1,15 мин, ObsMS=395 [M+1]
144		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,70-2,90 (6H, м), 3,04 (2H, т, J=5,7 Гц), 3,55-3,65 (4H, м), 3,70 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,78-3,85 (2H, м), 7,19-7,23 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,42-7,48 (2H, м), 7,52 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,3 Гц).
145		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,22 (3H, с), 1,68-1,77 (1H, м), 1,89-1,97 (1H, м), 2,01-2,16 (2H, м), 2,33-2,46 (2H, м), 2,47-2,62 (4H, м), 2,98 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,31-3,50 (4H, м), 7,11-7,16 (1H, м), 7,29 (1H, дд, J=8,0, 4,4 Гц), 7,34-7,43 (2H, м), 7,55 (1H, дд, J=7,8, 0,9 Гц), 7,60 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,63 (1H, дд, J=4,1, 1,4 Гц).
146		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,01-2,19 (4H, м), 2,23-2,45 (1H, м), 2,71-2,85 (2H, м), 3,03 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,10-3,23 (4H, м), 3,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,77-3,87 (2H, м), 7,26-7,31 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,49-7,57 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц).
147		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,68-2,75 (6H, м), 3,03 (2H, т, J=6,5 Гц), 3,44-3,53 (4H, м), 3,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,78 (2H, т, J=6,3 Гц), 7,18-7,24 (1H, м), 7,28-7,34 (2H, м), 7,37 (1H, дд, J=9,0, 4,1 Гц), 7,52-7,56 (1H, м), 8,68 (1H, дд, J=5,0, 1,1 Гц).

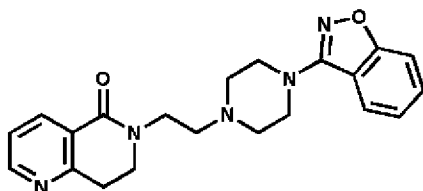
148		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,88-2,01 (2H, м), 2,03-2,11 (2H, м), 2,18-2,27 (2H, м), 2,69 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,03 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,05-3,16 (3H, м), 3,70 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,85 (1H, ддд, $J=8,8, 8,8, 2,5$ Гц), 7,17 (1H, ддд, $J=9,1, 9,1, 3,6$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=7,6, 4,6$ Гц), 7,52-7,56 (1H, м), 8,67 (1H, дд, $J=5,0, 1,1$ Гц).
149		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,93-2,09 (4H, м), 2,18-2,28 (2H, м), 2,69 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 2,95-3,06 (3H, м), 3,06-3,13 (2H, м), 3,69 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,76 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,86 (3H, с), 6,86 (1H, дд, $J=8,7, 2,1$ Гц), 6,96 (1H, д, $J=2,2$ Гц), 7,31 (1H, дд, $J=7,7, 4,8$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,53-7,57 (1H, м), 8,68 (1H, дд, $J=5,0, 1,3$ Гц).
150		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,58-1,70 (1H, м), 1,82-1,94 (1H, м), 1,94-2,05 (4H, м), 2,09-2,23 (3H, м), 2,23-2,32 (1H, м), 2,49 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 2,55-2,65 (1H, м), 2,71 (3H, с), 2,96-3,08 (5H, м), 7,20-7,24 (1H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,65 (1H, дд, $J=8,0, 1,0$ Гц), 9,05 (1H, с).
151		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,50 (3H, с), 2,73-2,82 (4H, м), 2,85-2,92 (4H, м), 3,40-3,44 (2H, м), 3,66-3,77 (7H, м), 6,82-6,87 (1H, м), 7,37-7,42 (1H, м), 7,58-7,65 (2H, м), 8,01 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
152		^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,55 (3H, с), 2,75-2,86 (4H, м), 2,91 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,06 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,41-3,46 (2H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,82 (2H,

		т, J=6,6 Гц), 6,82-6,87 (1H, м), 7,23 (1H, с), 7,36-7,42 (1H, м), 7,58-7,65 (2H, м), 8,01 (1H, д, J=8,2 Гц), 8,86 (1H, с).
--	--	--

[0 2 0 6]

Пример 153

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-5(6H)-он



В соответствии со способом примера 32 указанное в заголовке соединение получали из соответствующих ссылочных примеров.

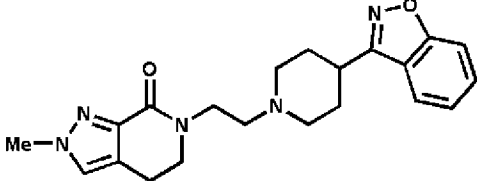
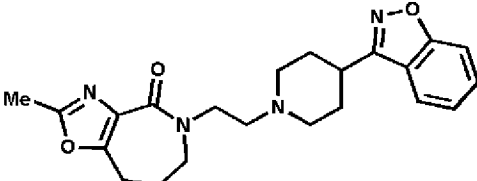
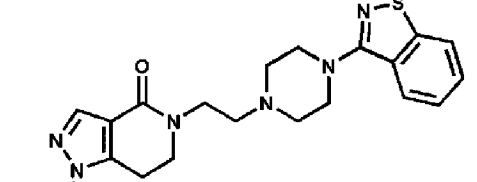
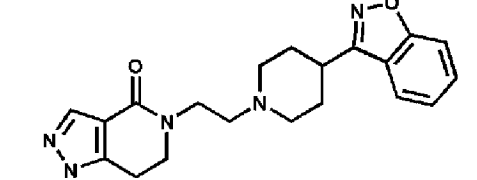
LC-MS: R.T. = 1,22 мин, ObsMS=379 [M+1]

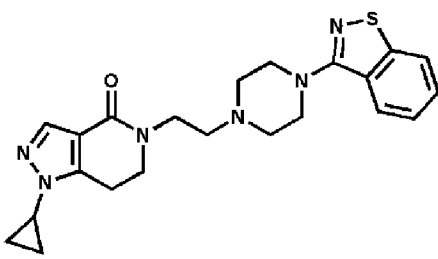
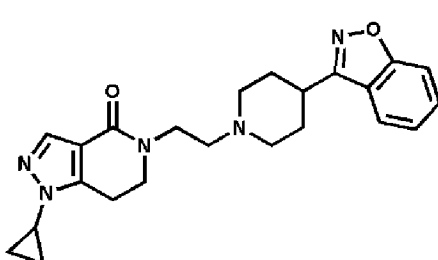
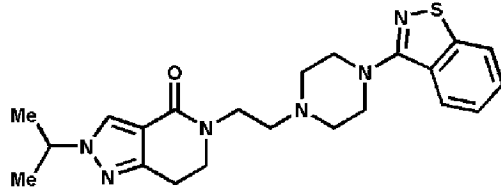
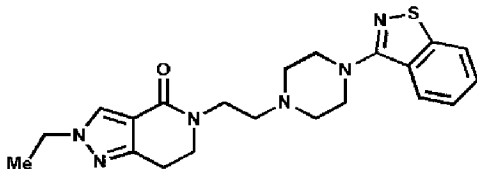
[0 2 0 7]

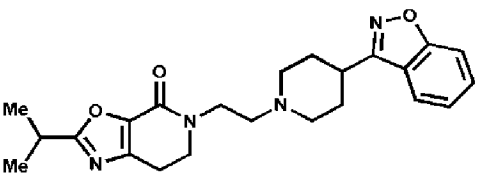
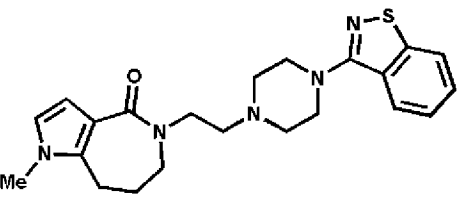
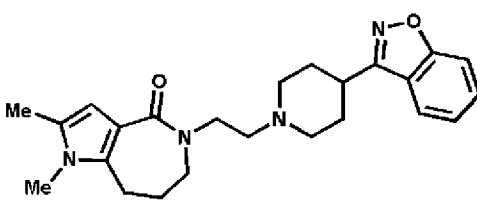
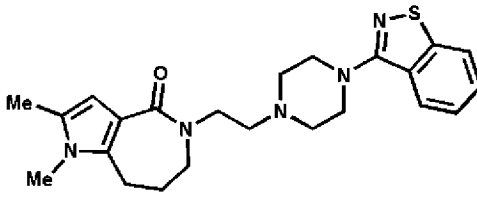
Примеры 154-175

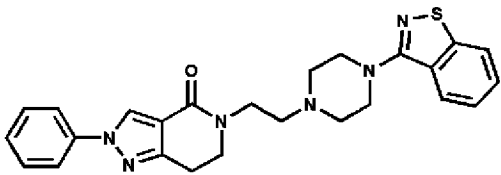
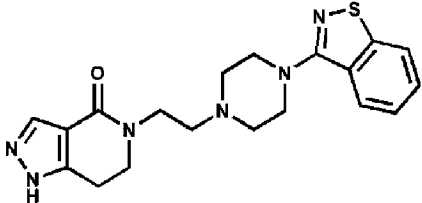
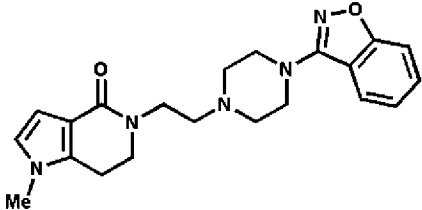
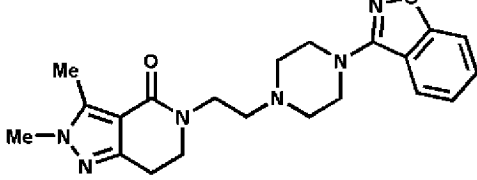
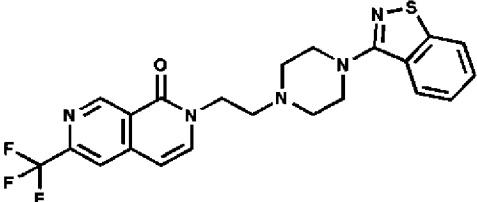
В соответствии со способом примера 37 соединения примеров 154-175 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

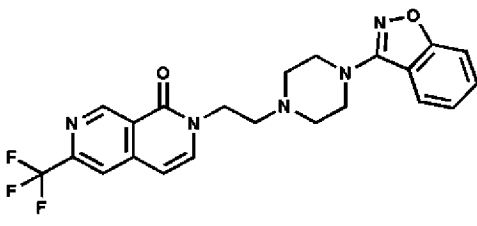
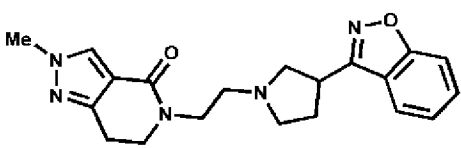
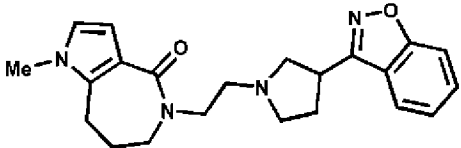
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
154		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,92-2,10 (6H, м), 2,15-2,24 (2H, м), 2,43 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=6,5 Гц), 2,76 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,98-3,07 (3H, м), 3,46 (2H, т, J=4,4 Гц), 3,65 (2H, т, J=6,5 Гц), 7,20-7,24 (1H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,62-7,66 (1H, м).
155		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,01-2,16 (6H, м), 2,23-2,34 (2H, м), 2,66 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,78 (2H, т, J=7,4 Гц), 3,06-3,18 (3H, м), 3,42 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,72 (2H, т, J=6,7 Гц), 4,10 (3H, с), 7,27-7,32 (2H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,71 (1H, д, J=8,0 Гц).

156		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,99-2,14 (4H, м), 2,21-2,31 (2H, м), 2,67 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,82 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,04-3,16 (3H, м), 3,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,95 (3H, с), 7,17 (1H, с), 7,29 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,50-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
157		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,91-2,13 (6H, м), 2,14-2,24 (2H, м), 2,38 (3H, с), 2,57 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 2,96-3,09 (3H, м), 3,46 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,65 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 7,20-7,24 (1H, м), 7,43-7,51 (2H, м), 7,63-7,67 (1H, м).
158		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,51 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 2,68 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,68 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 4,35-4,44 (1H, м), 7,34-7,39 (1H, м), 7,45-7,50 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,88 (1H, с), 7,91 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
159		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,52 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 2,00-2,14 (4H, м), 2,22-2,30 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,95 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,05-3,17 (3H, м), 3,66 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,73 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 4,36-4,46 (1H, м), 7,27-7,32 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,71-7,75 (1H, м), 7,88 (1H, с).

160		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,03-1,20 (4H, м), 2,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,76 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,02 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,36-3,43 (1H, м), 3,54 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,67 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,34-7,38 (1H, м), 7,45-7,49 (1H, м), 7,79 (1H, с), 7,80-7,83 (1H, м), 7,89-7,92 (1H, м).
161		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,04-1,21 (4H, м), 2,02-2,14 (4H, м), 2,22-2,31 (2H, м), 2,64 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,03 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,06-3,16 (3H, м), 3,37-3,43 (1H, м), 3,66 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,9 Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,51-7,58 (2H, м), 7,71-7,74 (1H, м), 7,80 (1H, с).
162		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,51 (6H, д, J=6,9 Гц), 2,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,76 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,96 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,69 (4H, т, J=6,6 Гц), 4,42-4,51 (1H, м), 7,35 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,46 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,83 (1H, с), 7,90 (1H, д, J=8,3 Гц).
163		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,50 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,68 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,77 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,95 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,54 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,69 (4H, т, J=6,6 Гц), 4,16 (2H, кв, J=7,3 Гц), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,78-7,83 (2H, м), 7,89-7,92 (1H, м).

164		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 2,00-2,14 (4H, м), 2,21-2,31 (2H, м), 2,64 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,91 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,04-3,22 (4H, м), 3,65 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,75 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,26-7,31 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,72 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
165		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,12-2,20 (2H, м), 2,68 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,74-2,81 (6H, м), 3,47-3,52 (5H, м), 3,54 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 6,56 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,68 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 7,35 (1H, дд, $J=7,1, 7,1$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
166		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,18 (6H, м), 2,20 (3H, с), 2,22-2,32 (2H, м), 2,58-2,68 (2H, м), 2,77 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,03-3,16 (3H, м), 3,36 (3H, с), 3,48 (2H, т, $J=4,6$ Гц), 3,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 6,43 (1H, д, $J=0,9$ Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,50-7,58 (2H, м), 7,74 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
167		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,11-2,19 (2H, м), 2,20 (3H, с), 2,67 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,73-2,80 (6H, м), 3,36 (3H, с), 3,48 (2H, т, $J=4,4$ Гц), 3,51-3,57 (4H, м), 3,72 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 6,42 (1H, с), 7,35 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,46 (1H, дд, $J=7,6, 7,6$ Гц), 7,80 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

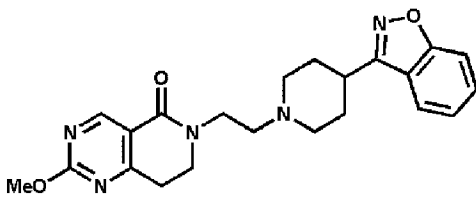
168		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,71 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,78 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,06 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,55 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,70-3,79 (4H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 7,44-7,50 (3H, м), 7,65-7,69 (2H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,91 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,31 (1H, с).
169		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,73 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,87-2,97 (4H, м), 3,51-3,64 (6H, м), 4,28 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 5,84 (1H, с), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,49 (1H, м), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,94 (1H, с).
170		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,66 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,73 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,52-3,59 (7H, м), 3,63-3,71 (4H, м), 6,50-6,55 (2H, м), 7,18-7,25 (1H, м), 7,42-7,53 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=7,8$ Гц).
171		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,51 (3H, с), 2,63 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 2,71 (4H, т, $J=5,2$ Гц), 2,87 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=5,2$ Гц), 3,58-3,67 (4H, м), 3,73 (3H, с), 7,16-7,22 (1H, м), 7,40-7,49 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц).
172		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,76 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,85 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,52 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 4,18 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,33-7,38 (1H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,75 (1H, с), 7,81 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,88 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,67 (1H, с).

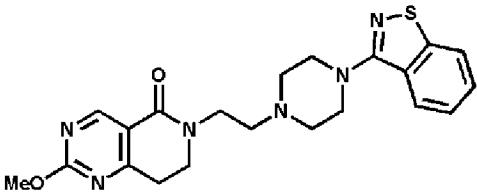
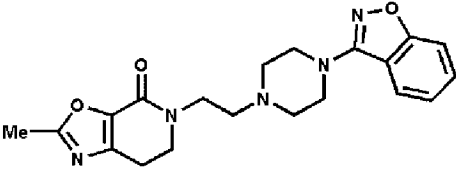
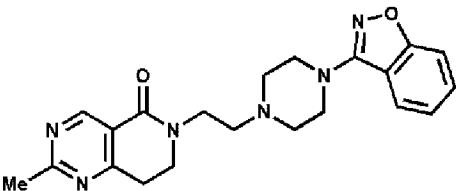
173		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,74 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 2,83 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,54 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 4,18 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,19-7,24 (1H, м), 7,42-7,51 (3H, м), 7,66 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,75 (1H, с), 9,67 (1H, с).
174		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,14-2,26 (1H, м), 2,33-2,43 (1H, м), 2,71-2,80 (3H, м), 2,92 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,95-3,09 (3H, м), 3,55-3,67 (3H, м), 3,74-3,86 (2H, м), 3,89 (3H, с), 7,08-7,13 (1H, м), 7,45-7,53 (2H, м), 7,72 (1H, с), 7,81 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
175		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,05-2,14 (2H, м), 2,18-2,29 (1H, м), 2,35-2,46 (1H, м), 2,71-2,85 (4H, м), 2,96-3,04 (2H, м), 3,09-3,15 (1H, м), 3,45-3,49 (2H, м), 3,50 (3H, с), 3,58-3,68 (2H, м), 3,79-3,91 (2H, м), 6,57 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 6,69 (1H, д, $J=2,8$ Гц), 7,11-7,16 (1H, м), 7,46-7,55 (2H, м), 7,83 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 2 0 8]

Примеры 176-179

В соответствии со способом примера 88 соединения примеров 176-179 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

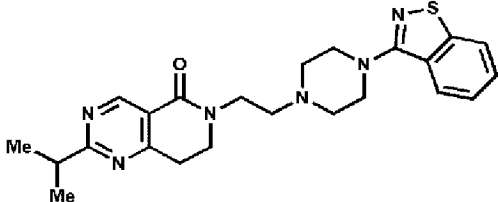
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
176		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,99-2,15 (4H, м), 2,28 (2H, т, $J=10,5$ Гц), 2,68 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,06-3,16 (5H, м), 3,69-3,77 (4H, м), 4,07 (3H, с), 7,28-7,31 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,70 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 9,05 (1H, с).

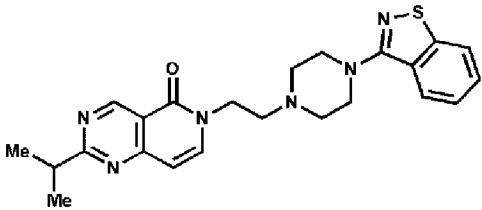
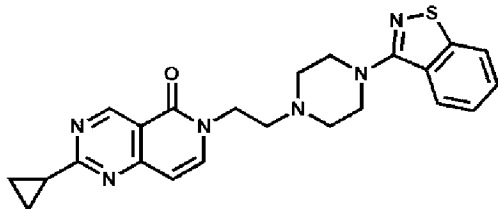
177		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,72 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,77 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,09 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,73 (4H, т, $J=6,6$ Гц), 4,07 (3H, с), 7,36 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,47 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 9,04 (1H, с).
178		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,51 (3H, с), 2,63 (2H, дд, $J=8,0, 5,3$ Гц), 2,70 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,87 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 3,53 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 3,63 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,70 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,17-7,22 (1H, м), 7,41-7,49 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=8,3$ Гц).
179		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,65-2,77 (9H, м), 3,11 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,50-3,59 (4H, м), 3,72 (4H, т, $J=6,7$ Гц), 7,17-7,23 (1H, м), 7,41-7,50 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 9,12 (1H, с).

[0 2 0 9]

Примеры 180-182

В соответствии со способом примера 93, соединения примеров 180-182 получали из соответствующих соединений ссылочных примеров.

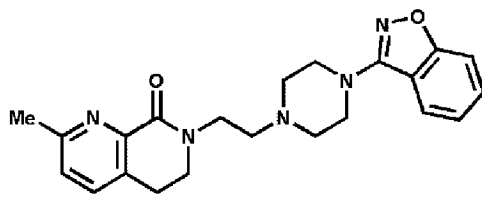
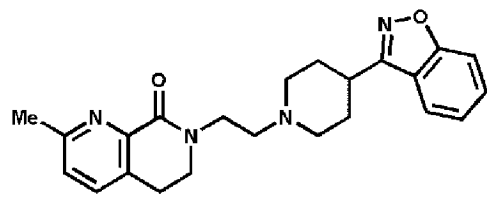
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
180		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,36 (6H, д, $J=6,8$ Гц), 2,70-2,82 (6H, м), 3,14 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,20-3,29 (1H, м), 3,48-3,60 (4H, м), 3,71-3,82 (4H, м), 7,36 (1H, дд, $J=8,2, 7,2$ Гц), 7,47 (1H, дд, $J=8,0, 7,1$ Гц), 7,81 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 9,17 (1H, с).

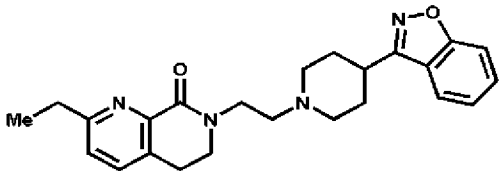
181		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,40 (6H, д, J=7,1 Гц), 2,76 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,82 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,26-3,36 (1H, м), 3,53 (4H, т, J=4,6 Гц), 4,15 (2H, т, J=6,1 Гц), 6,61 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,0, 7,1 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,3, 7,1 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,60 (1H, с).
182		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,11-1,21 (2H, м), 1,22-1,32 (2H, м), 2,30-2,38 (1H, м), 2,76 (4H, т, J=4,8 Гц), 2,81 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,53 (4H, т, J=4,6 Гц), 4,13 (2H, т, J=6,0 Гц), 6,53 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,35 (1H, дд, J=7,7, 7,7 Гц), 7,47 (1H, дд, J=7,6, 7,6 Гц), 7,51 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,81 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,88 (1H, д, J=7,6 Гц), 9,47 (1H, с).

[0 2 1 0]

Примеры 183-185

В соответствии со способом примера 108 соединения примеров 183-185 получали из соответствующего соединения примера 144 или примера 146.

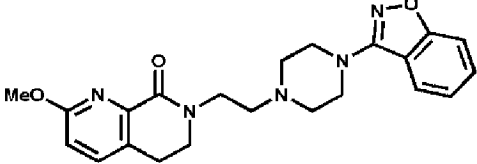
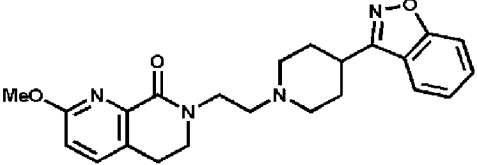
Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
183		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,57 (3H, с), 2,64-2,77 (6H, м), 2,93 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,46-3,53 (4H, м), 3,60 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H, т, J=6,2 Гц), 7,12 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,28-7,39 (4H, м), 7,61 (1H, д, J=8,3 Гц).
184		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,99-2,16 (4H, м), 2,24-2,34 (2H, м), 2,65 (3H, с), 2,74 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,01 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,05-3,19 (3H, м), 3,70 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,79 (2H, т,

		J=6,4 Гц), 7,21 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,28-7,32 (1H, м), 7,45 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,51-7,59 (2H, м), 7,71-7,74 (1H, м).
185		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,32 (3H, т, J=7,6 Гц), 1,99-2,14 (4H, м), 2,27 (2H, тд, J=11,3, 2,9 Гц), 2,72 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,94 (2H, кв, J=7,5 Гц), 3,01 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,04-3,17 (3H, м), 3,69 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,77 (2H, т, J=6,4 Гц), 7,23 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,27-7,31 (1H, м), 7,48 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,51-7,58 (2H, м), 7,72 (1H, д, J=7,8 Гц).

[0 2 1 1]

Примеры 186-187

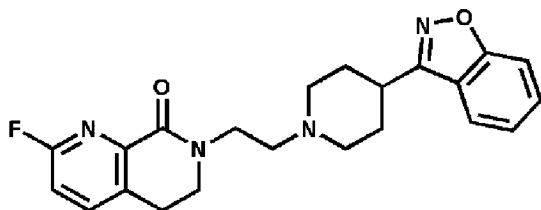
В соответствии со способом примера 106 соединения примеров 186-187 получали из соответствующего соединения примера 144 или примера 146.

Пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
186		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,70-2,80 (6H, м), 2,95 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,56 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,65 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,76 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,05 (3H, с), 6,81 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,22 (1H, дд, J=7,3, 7,3 Гц), 7,41-7,51 (3H, м), 7,69 (1H, д, J=7,8 Гц).
187		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 2,00-2,15 (4H, м), 2,24-2,33 (2H, м), 2,72 (2H, т, J=6,4 Гц), 2,95 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,06-3,18 (3H, м), 3,67 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,75 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,05 (3H, с), 6,82 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,44 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,51-7,59 (2H, м), 7,70-7,74 (1H, м).

[0 2 1 2]

Пример 188

7-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-фтор-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-он



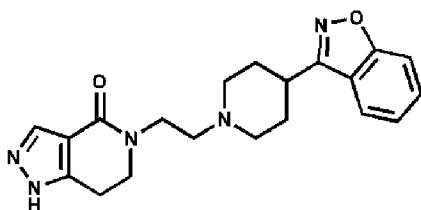
К раствору соединения примера 146 (10,0 мг) в N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли фторид цезия (18,5 мг). После перемешивания при 200°C в течение 2 часов при микроволновом излучении, воду добавляли к реакционной смеси. Смесь экстрагировали хлороформом, и объединенный органический слой концентрировали. Концентрированный остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,99-2,16 (4H, м), 2,29 (2H, т, $J=11,5$ Гц), 2,73 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,05 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,09-3,18 (3H, м), 3,73 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,78 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 7,02 (1H, дд, $J=8,3, 3,2$ Гц), 7,28-7,33 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,66-7,74 (2H, м).

[0 2 1 3]

Пример 189

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



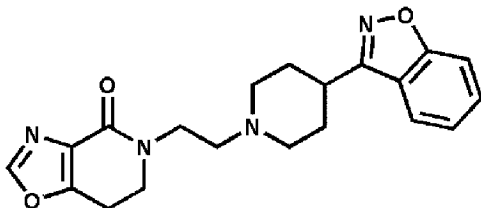
К раствору соединения ссылочного примера 54 (210 мг) в тетрагидрофуране (6,0 мл) добавляли 5 моль/л хлористоводородную кислоту (1,2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем, насыщенный водный бикарбонат натрия добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии (ацетонитрил/вода, включая 0,05% трифторуксусную кислоту) с получением указанного в заголовке соединения (96,0 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,99-2,12 (4H, м), 2,19-2,31 (2H, м), 2,65 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,98 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,04-3,18 (3H, м), 3,64-3,73 (4H, м), 7,24-7,28 (1H, м), 7,48-7,56 (2H, м), 7,69 (1H, д, $J=8,0$ Гц), 7,95 (1H, с).

[0 2 1 4]

Пример 190

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-он



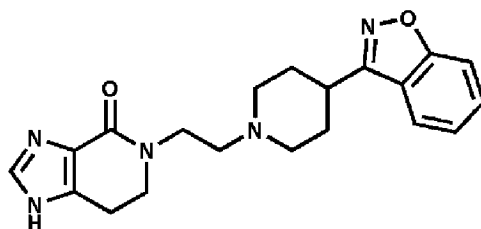
В соответствии со способом, аналогичным примеру 110 и ссылочному примеру 52, указанное в заголовке соединение получали из 3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазол гидрохлорида.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,92-2,09 (4H, м), 2,14-2,24 (2H, м), 2,59 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,98-3,09 (5H, м), 3,61 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,76 (2H, т, $J=7,3$ Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,44-7,52 (2H, м), 7,65 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 7,77 (1H, с).

[0 2 1 5]

Пример 191

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-6,7-дигидро[1,3]имидазоло[4,5-с]пиридин-4(5Н)-он



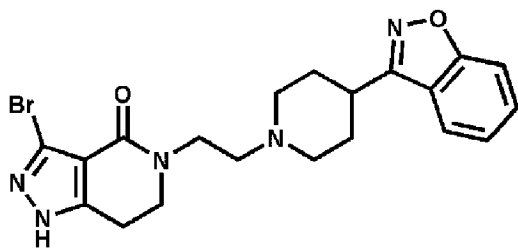
К раствору 6,7-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4(5Н)-она (78,5 мг) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (187 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов, реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол). К раствору полученного твердого вещества (17,0 мг) и соединения ссылочного примера 3 (19,9 мг) в толуоле (0,4 мл) добавляли тетрабутиламмония бромид (7,62 мг) и гидроксид калия (6,03 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем, добавляли 4 моль/л хлористоводородную кислоту-этилацетат (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов, реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле и колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (14,4 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2,01-2,13 (4H, м), 2,25-2,37 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 2,94 (2H, т, $J=7,0$ Гц), 3,00-3,16 (3H, м), 3,61 (2H, тд, $J=7,1$, 2,6 Гц), 4,44 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 5,23 (1H, с), 7,26-7,32 (1H, м), 7,50-7,59 (2H, м), 7,63 (1H, с), 7,73 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

[0 2 1 6]

Пример 192

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-3-бром-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



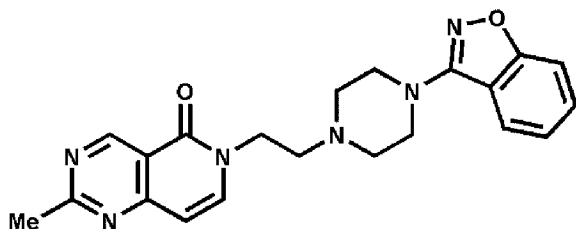
К суспензии 55% гидрида натрия (31,6 мг) в N, N-диметилформамиде (1,3 мл) добавляли 3-бром-1-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5Н)-он (177 мг) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение часа, к этому добавляли иодид калия (43,7 мг) и соединение ссылочного примера 3 (146 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем, воду (30 мл) добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат). К полученному продукту добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл), и смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (47,8 мг).

¹Н-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,99-2,14 (4Н, м), 2,24-2,32 (2Н, м), 2,68 (2Н, т, J=6,4 Гц), 3,02 (2Н, т, J=6,6 Гц), 3,06-3,14 (1Н, м), 3,14-3,21 (2Н, м), 3,65-3,73 (4Н, м), 7,27-7,31 (1Н, м), 7,50-7,58 (2Н, м), 7,70 (1Н, д, J=7,8 Гц).

[0 2 1 7]

Пример 193

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5(6Н)-он



К раствору соединения примера 179 (100 мг) в 1,4-диоксане (0,7 мл) добавляли диметилдиоксиран (37,8 мг). После перемешивания при 100°C в течение 2 часов, насыщенный водный бикарбонат натрия (30 мл) добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией

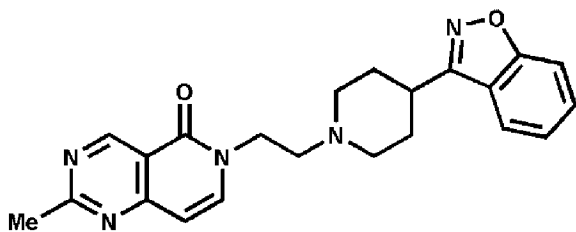
на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол), и дополнительно очищали с помощью препаративной тонкослойной колоночной хроматографии (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (8,10 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,67 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 2,74 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,77 (3H, с), 3,49 (4H, т, $J=4,9$ Гц), 4,08 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,12-7,17 (1H, м), 7,36-7,44 (2H, м), 7,47 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 9,49 (1H, с).

[0 2 1 8]

Пример 194

6-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-метилпиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он



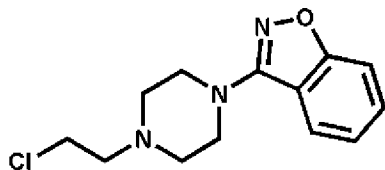
В соответствии со способом, аналогичным примеру 193, указанное в заголовке соединение получали из соединения примера 150.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,91-2,08 (4H, м), 2,22-2,32 (2H, м), 2,71 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 2,77 (3H, с), 2,95-3,08 (3H, м), 4,06 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,20-7,25 (1H, м), 7,44-7,52 (3H, м), 7,62 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 9,49 (1H, с).

[0 2 1 9]

Ссылочный пример 1

3-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-1,2-бензоизоксазол



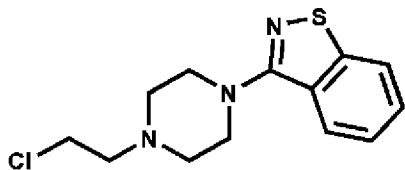
Смесь 3-(пиперазин-1-ил)бензо[d]изоксазол гидрохлорид (5,44 г), гидроксида калия (3,82 г), 1-бром-2-хлорэтана (9,41 мл), тетрагидрофурана (100 мл), и воды (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,45 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,56-2,92 (6H, м), 3,42-3,76 (6H, м), 7,17-7,23 (1H, м), 7,42-7,50 (2H, м), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц).

[0 2 2 0]

Ссылочный пример 2

3-[4-(2-Хлорэтил)пиперазин-1-ил]-1,2-бензоизотиазол



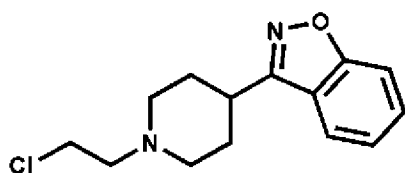
К смеси 3-(пиперазин-1-ил)бензо[d]изотиазола (25,0 г), гидроксида калия (12,8 г), тетрагидрофурана (60 мл), и воды (7,5 мл) добавляли 1-бром-2-хлорэтан (37,8 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (22,3 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,76 (4H, т, $J=5,0$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,58 (4H, т, $J=4,8$ Гц), 3,65 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,33-7,39 (1H, м), 7,44-7,50 (1H, м), 7,79-7,83 (1H, м), 7,88-7,92 (1H, м).

[0 2 2 1]

Ссылочный пример 3

3-[1-(2-Хлорэтил)пиперидин-4-ил]-1,2-бензоизоксазол



К смеси 3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазол гидрохлорида (2,01 г), тетрагидрофурана (4,0 мл), воды (2,4 мл) добавляли гидроксид калия (1,42 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, добавляли 1-бром-2-хлорэтан (2,79 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

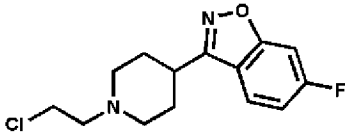
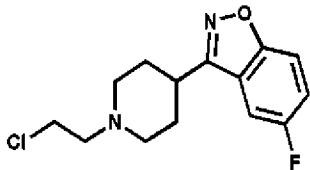
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,04-2,20 (4H, м), 2,27-2,36 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,04-3,15 (3H, м), 3,64 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,51-7,59 (2H, м), 7,74-7,78 (1H, м).

[0 2 2 2]

Ссылочные примеры 4-5

В соответствии со способом ссылочного примера 3 соединения ссылочных примеров 4-5 получали из соответствующих исходных веществ.

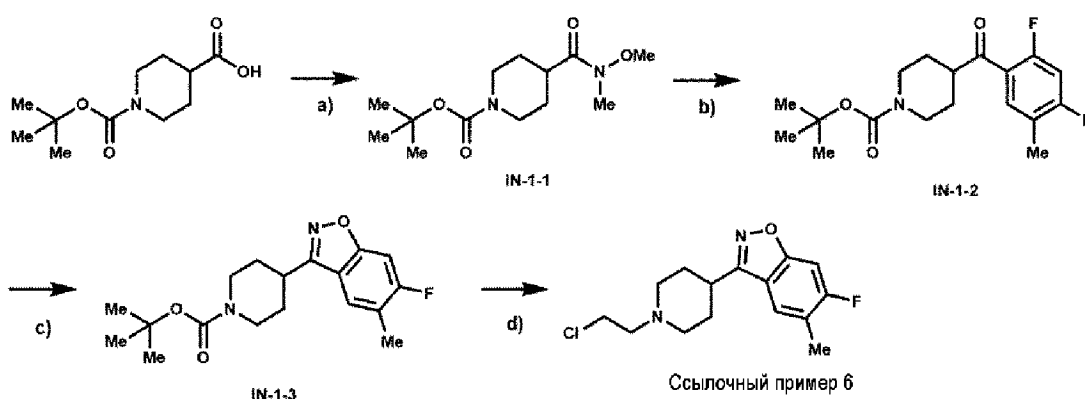
ссылочный	Химическая структура	Данные инструментального анализа
-----------	----------------------	----------------------------------

пример		
4		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,02-2,18 (4H, м), 2,24-2,39 (2H, м), 2,81 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,01-3,15 (3H, м), 3,64 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 7,06 (1H, ддд, $J=8,8, 8,8, 2,1$ Гц), 7,25 (1H, дд, $J=8,9, 2,5$ Гц), 7,70 (1H, дд, $J=8,5, 5,3$ Гц).
5		^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2,03-2,13 (4H, м), 2,25-2,37 (2H, м), 2,80 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 3,00-3,13 (3H, м), 3,63 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 7,28 (1H, ддд, $J=8,8, 8,8, 2,5$ Гц), 7,38 (1H, дд, $J=7,8, 2,1$ Гц), 7,51 (1H, дд, $J=8,7, 3,6$ Гц).

[0 2 2 3]

Ссылочный пример 6

3-[1-(2-Хлорэтил)пиперидин-4-ил]-6-фтор-5-метил-1,2-бензоизоксазол



[0 2 2 4]

а) Получение трет-бутил 4-[метокси(метил)карбамоил]пиперидин-1-карбоксилата (соединение IN-1-1)

Смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (5,00 г), N, O-диметилгидроксиамин гидрохлорида (3,19 г), N1-((этилимино)метил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин гидрохлорида (5,02 г), триэтиламина (4,41 г), и N, N-диметилформамида (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония дважды, насыщенным водным бикарбонатом натрия и насыщенным соевым раствором. Органический слой

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,52 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,46 (9H, c), 1,63-1,76 (4H, м), 2,70-2,86 (3H, м), 3,19 (3H, c), 3,72 (3H, c), 4,03-4,24 (2H, м).

[0 2 2 5]

б) Получение трет-бутил 4-(2,4-дифтор-5-метилбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (Соединение IN-1-2)

К раствору 1-бром-2,4-дифтор-5-метилбензола (2,28 г) в тетрагидрофуране (36 мл) добавляли по каплям 1,63 моль/л н-бутиллитий/гексан (7,43 мл) при -78°C в течение 3 минут. После перемешивания при -78°C в течение часа, добавляли соединение IN-1-1 (1,50 г), и смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 часов. Затем, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,01 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,45 (9H, c), 1,59-1,69 (2H, м), 1,83-1,92 (2H, м), 6,80-6,87 (1H, м), 7,17-7,25 (1H, м).

[0 2 2 6]

с) Получение трет-бутил 4-(6-фтор-5-метил-1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Соединение IN-1-3)

Смесь соединения IN-1-2 (731 мг), гидроксиламин гидрохлорида (599 мг), ацетата натрия (707 мг), и этанола (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Затем, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат). Смесь полученного продукта (335 мг), карбоната цезия (615 мг), и ацетонитрила (9,0 мл) перемешивали в запаянной пробирке при 130°C в течение 3,5 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали, концентрировали, и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (90,8 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,87-1,99 (2H, м), 2,01-2,10 (2H, м), 2,38 (3H, д, $J=1,7$ Гц), 2,89-3,03 (2H, м), 3,16-3,26 (1H, м), 4,11-4,36 (2H, м), 7,21 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,47 (1H, д, $J=7,1$ Гц).

[0 2 2 7]

д) Получение 3-[1-(2-хлорэтил)пиперидин-4-ил]-6-фтор-5-метил-1,2-бензоизоксазола (Ссылочный пример 6)

К раствору соединения IN-1-3 (131 мг) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота/этилацетат (1,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем, реакционную смесь концентрировали с получением твердого вещества (114 мг). Смесь полученного твердого вещества (114 мг),

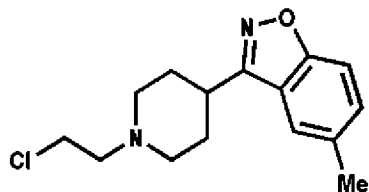
карбоната калия (232 мг), 1-бром-2-хлорэтана (301 мг), тетрагидрофурана (1,7 мл), и воды (0,42 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем, реакцию концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (41,8 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 1,98-2,45 (9H, м), 2,76-2,88 (2H, м), 3,00-3,15 (3H, м), 3,58-3,75 (2H, м), 7,20 (1H, д, $J=9,2$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=7,0$ Гц).

[0 2 2 8]

Ссылочный пример 7

3-[1-(2-Хлорэтил)пиперидин-4-ил]-5-метил-1,2-бензоизоксазол



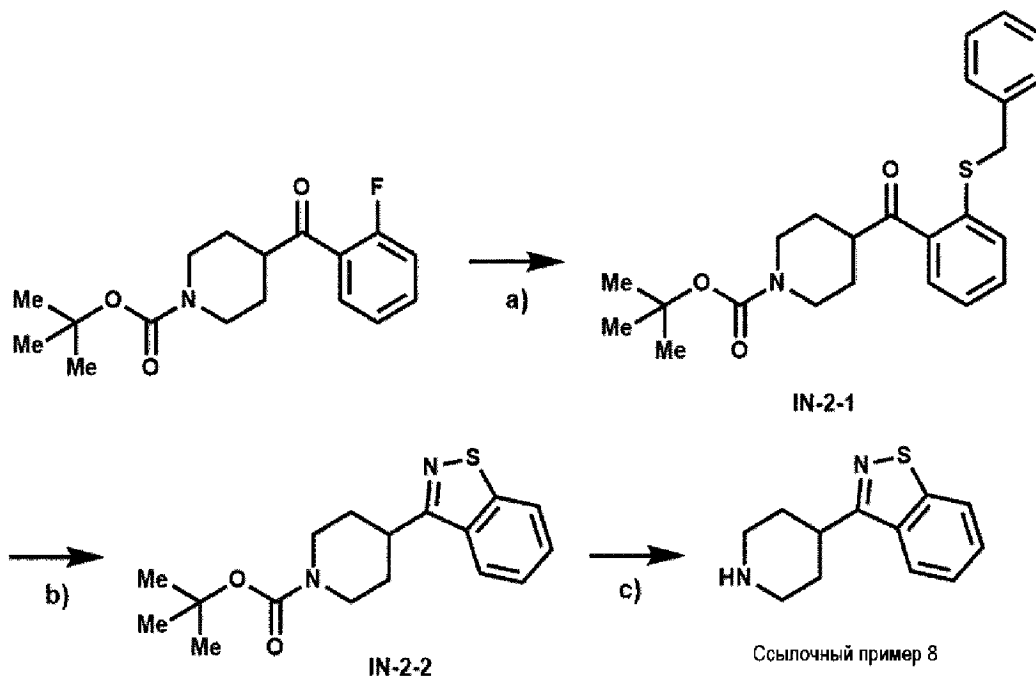
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 6, указанное в заголовке соединение получали из 1-фтор-2-йод-4-метилбензола.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,97-2,25 (4H, м), 2,27-2,42 (2H, м), 2,45 (3H, с), 2,71-2,97 (2H, м), 2,99-3,22 (3H, м), 3,58-3,80 (2H, м), 7,24-7,27 (1H, м), 7,33 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,43 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 2 2 9]

Ссылочный пример 8

3-(Пиперидин-4-ил)-1,2-бензоизотиазол



[0 2 3 0]

а) Получение трет-бутил 4-[2-(бензилсульфанил)бензоил]пиперидин-1-карбоксилата (Соединение IN-2-1)

К раствору трет-бутил 4-(2-фторбензоил)пиперидин-1-карбоксилата (664 мг) в диметилсульфоксиде (5,0 мл) добавляли безводный сульфид натрия (554 мг), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Затем, добавляли дополнительно безводный сульфид натрия (560 мг), и смесь перемешивали при 110°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (895 мг) и бензилбромид (0,270 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (391 мг).

LC-MS: R.T. = 2,12 мин ObsMS=412 [M+1]

[0 2 3 1]

б) Получение трет-бутил 4-(1,2-бензоизотиазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Соединение IN-2-2)

К раствору соединения IN-2-1 (391 мг) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли сульфурилхлорид (0,081 мл) при температуре льда, и смесь перемешивали при температуре льда в течение часа. Затем, реакционную смесь концентрировали, и к раствору полученного остатка в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли 2 моль/л аммиака-этанола (4,75 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. После промывки насыщенным соевым раствором, смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,46 (9H, с), 1,86-2,10 (4H, м), 2,85-3,04 (2H, м), 3,31-3,44 (1H, м), 4,15-4,35 (2H, м), 7,38-7,44 (1H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 7,92 (1H, д, J=8,0 Гц), 7,97 (1H, д, J=8,0 Гц).

[0 2 3 2]

с) Получение 3-(пиперидин-4-ил)-1,2-бензоизотиазола (Ссылочный пример 8)

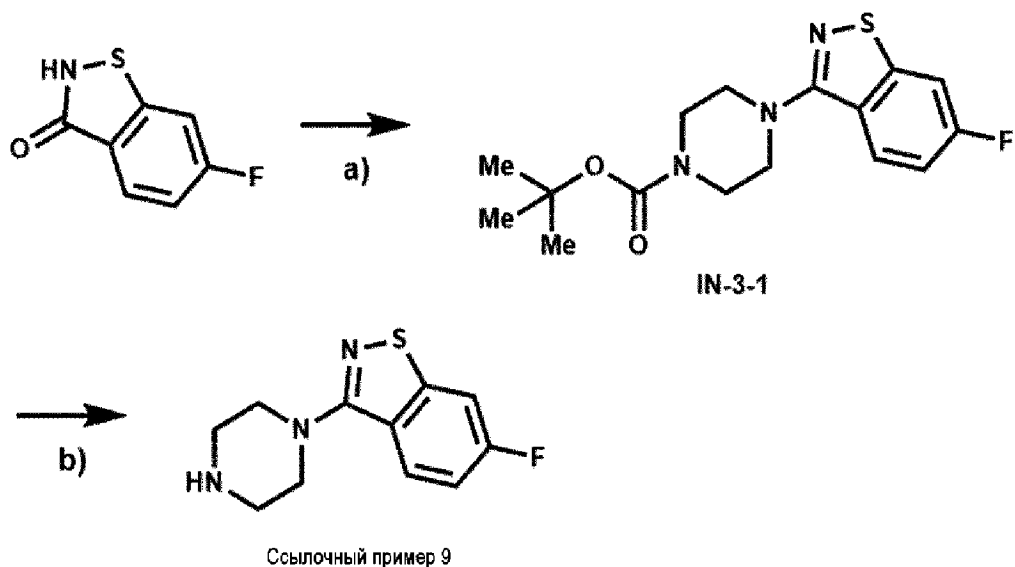
К раствору соединения IN-2-2 (173 мг) в хлороформе (5,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородную кислоту-этилацетат (5,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем, реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (119 мг).

LC-MS: R.T. = 1,28 мин ObsMS=219 [M+1]

[0 2 3 3]

Ссылочный пример 9

6-Фтор-3-(пиперазин-1-ил)-1,2-бензоизотиазол



[0 2 3 4]

а) Получение трет-бутил 4-(6-фтор-1,2-бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Соединение IN-3-1)

К смеси 6-фторбензо[d]изотиазол-3(2H)-она (2,00 г), триэтиламина (8,22 мл), и 1,4-диоксана (59 мл) добавляли бромтри(пирролидин-1-ил)фосфония гексафторфосфат(V) (6,06 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение часа, к реакционной смеси добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (6,61 г), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 часов. Затем, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,260 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,50 (9H, с), 3,46 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,65 (4H, т, J=5,0 Гц), 7,12 (1H, ддд, J=8,7, 8,7, 2,3 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,84 (1H, дд, J=8,9, 4,8 Гц).

[0 2 3 5]

б) Получение 6-фтор-3-(пиперазин-1-ил)-1,2-бензоизотиазола (Ссылочный пример 9)

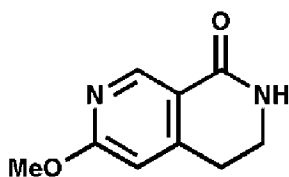
К раствору соединения IN-3-1 (912 мг) в дихлорметане (6,8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,8 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Затем, реакционную смесь концентрировали, добавляли насыщенный бикарбонат натрия, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (639 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,12 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,50 (4H, т, J=4,8 Гц), 7,10 (1H, ддд, J=8,7, 8,7, 2,3 Гц), 7,46 (1H, дд, J=8,3, 1,8 Гц), 7,85 (1H, дд, J=8,9, 4,8 Гц).

[0 2 3 6]

Ссылочный пример 10

6-Метокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



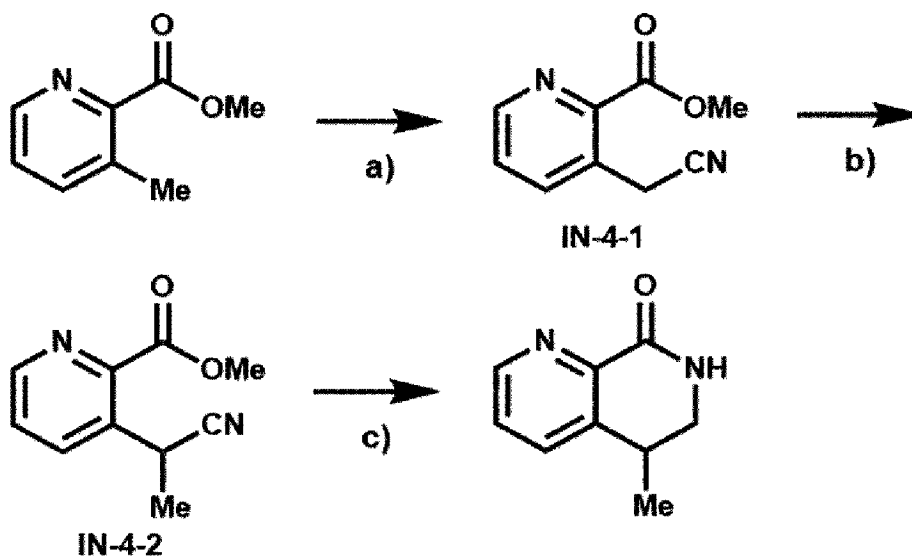
К раствору 28% метоксид натрия-метанола (50,0 мл) добавляли 6-бром-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он (5,00 г) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 2 часов, К реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония при 0°C, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,68 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,92 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,53 (2H, тд, J=6,5, 3,1 Гц), 3,96 (3H, с), 6,06 (1H, шир.с), 6,53 (1H, д, J=0,9 Гц), 8,80 (1H, с).

[0 2 3 7]

Ссылочный пример 11

5-Метил-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-он



Ссылочный пример 11

[0 2 3 8]

а) Получение метил 3-(цианометил)пиридин-2-карбоксилата (Соединение IN-4-1)

К раствору метил 3-метилпиридин-2-карбоксилата (1,00 г) в хлороформе (27 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,53 г) и бензоилпероксид (0,214 г) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 16 часов, насыщенный водный тиосульфат натрия добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(хлороформ/метанол). К раствору полученного продукта (0,304 г) в N, N-диметилформамиде (3,3 мл) добавляли цианид натрия (0,0712 г) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, воду добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,0440 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,01 (3H, c), 4,28 (2H, c), 7,55 (1H, дд, $J=7,8$, 4,6 Гц), 8,01 (1H, дд, $J=7,8$, 1,4 Гц), 8,73 (1H, дд, $J=4,6$, 1,4 Гц).

[0 2 3 9]

б) Получение метил 3-(1-цианоэтил)пиридин-2-карбоксилата (Соединение IN-4-2)

К раствору соединения IN-4-1 (63,0 мг) в тетрагидрофуране (1,2 мл) добавляли 55% гидрид натрия (15,6 мг) при температуре льда. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, раствор метилиодида (0,0291 мл) в тетрагидрофуране (0,30 мл) добавляли по каплям. После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (35,0 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,66 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 4,00 (3H, c), 5,09 (1H, кв, $J=7,2$ Гц), 7,55 (1H, дд, $J=7,6$, 4,4 Гц), 8,08 (1H, дд, $J=7,6$, 1,2 Гц), 8,70 (1H, дд, $J=4,4$, 1,2 Гц).

[0 2 4 0]

с) Получение 5-метил-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-она (Ссылочный пример 11)

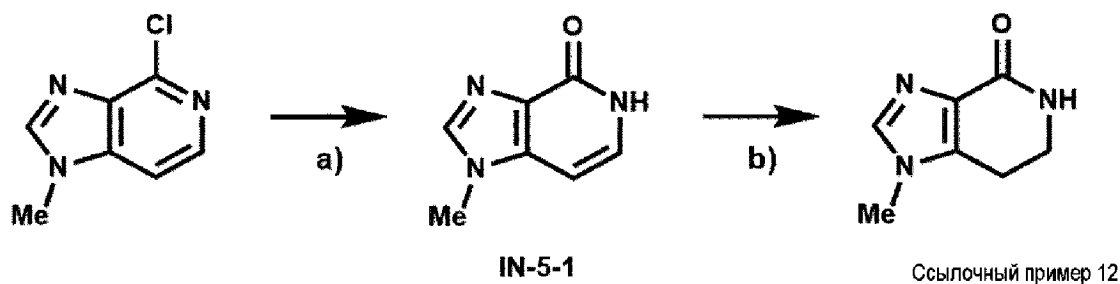
К раствору соединения IN-4-2 (35,0 мг) в этаноле (2,17 мл) добавляли никель Ренея (15,8 мг) при температуре льда. После перемешивания в атмосфере водорода при 50°C в течение 5 часов, Реакционную смесь фильтровали через целит, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (22,3 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,32 (3H, д, $J=7,2$ Гц), 3,10-3,21 (1H, м), 3,26-3,32 (1H, м), 3,60-3,65 (1H, м), 7,34 (1H, дд, $J=8,0$, 4,8 Гц), 7,56-7,58 (1H, м), 7,80 (1H, шир.с), 8,64 (1H, дд, $J=4,6$, 1,4 Гц).

[0 2 4 1]

Ссылочный пример 12

1-Метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-он



[0 2 4 2]

а) Получение 1-метил-1,5-дигидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (Соединение IN-5-1)

Смесь 4-хлор-1-метил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина (100 мг) и муравьиной кислоты (1,40 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (127 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ : 4,03 (3H, с), 6,91 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,55 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 8,07 (1H, с), 9,20 (1H, с).

[0 2 4 3]

б) Получение 1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-она (Ссылочный пример 12)

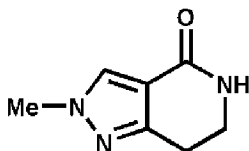
Смесь соединения IN-5-1 (0,106 г), 20% гидроксида палладия на угле (1,25 г) и уксусной кислоты (7,1 мл) перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при 70°C в течение 8 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD) δ : 3,01-2,91 (2H, м), 3,74 (3H, с), 3,66-3,57 (2H, м), 7,97 (1H, с).

[0 2 4 4]

Ссылочный пример 13

2-Метил-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



К смеси пиперидин-2,4-диона (19,0 г), уксусной кислоты (1,01 г), и N, N-диметилформамида (80 мл) добавляли метилгидразин (7,74 г) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 20 минут. После перемешивания при комнатной температуре в течение часа, добавляли N, N-диметилформамид диметилацеталь (44,0 г). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной

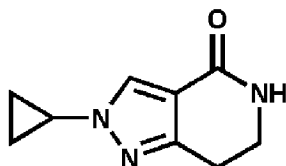
температуры, добавляли диэтиловый эфир (100 мл), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (14,4 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,91 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,57 (2H, тд, $J=6,6$, 2,6 Гц), 3,90 (3H, с), 5,85 (1H, с), 7,78 (1H, с).

[0 2 4 5]

Ссылочный пример 14

2-Циклопропил-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



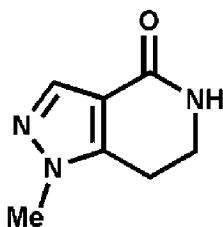
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 13, указанное в заголовке соединение очищали циклопропилгидразин моногидрохлоридом.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,03-1,15 (4H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,55-3,60 (2H, м), 5,56 (1H, шир.с), 7,87 (1H, с).

[0 2 4 6]

Ссылочный пример 15

1-Метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



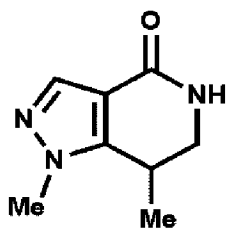
К раствору пиперидин-2,4-диона (500 мг) в этаноле (9,0 мл) добавляли N, N-диметилформамид диметилацеталь (632 мг), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Затем, метилгидразин (224 мг) добавляли по каплям при температуре льда, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После перемешивания при 80°C в течение часа, диэтиловый эфир (15 мл) добавляли. Смесь растирали в порошок, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (565 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,91 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,63 (2H, тд, $J=6,8$, 2,4 Гц), 3,84 (3H, с), 6,10 (1H, с), 7,87 (1H, с).

[0 2 4 7]

Ссылочный пример 16

1,7-Диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



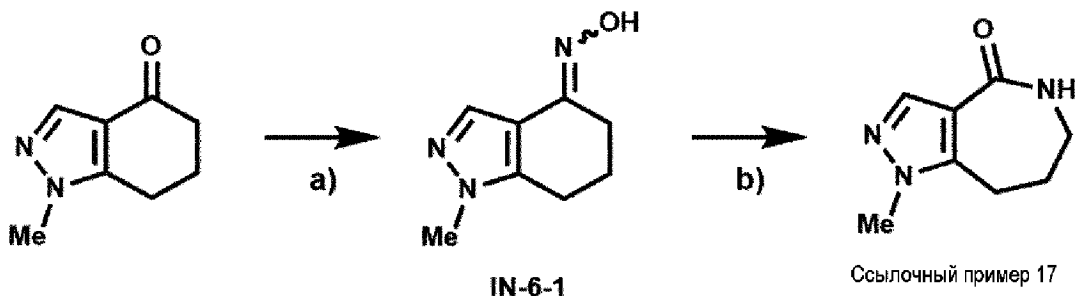
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 15, указанное в заголовке соединение получали из 5-метил-2,4-пиперадиндиона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,33 (3H, д, $J=6,9$ Гц), 3,06-3,14 (1H, м), 3,29 (1H, дкв, $J=12,5, 2,2$ Гц), 3,79 (1H, дд, $J=12,4, 5,0$ Гц), 3,85 (3H, с), 5,29 (1H, шир.с), 7,86 (1H, с).

[0 2 4 8]

Ссылочный пример 17

1-Метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-4(1H)-он



[0 2 4 9]

а) Получение N-(1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-илиден)гидроксиламина (Соединение IN-6-1)

Смесь 1-метил-6,7-дигидро-1H-индазол-4(5H)-она (855 мг), гидроксиламин гидрохлорида (475 мг), ацетата натрия (560 мг), и этанола (28 мл) перемешивали при 60°C в течение 14 часов. Затем, реакцию смесь фильтровали, и концентрировали. Концентрированный остаток растирали со смесью гексан:этилацетат (1:1), собирали фильтрованием и сушили с получением указанного в заголовке соединения (635 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,08 (2H, м), 2,48 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 2,73 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,81 (3H, с), 8,19 (1H, с).

[0 2 5 0]

б) Получение 1-метил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-4(1H)-она (Ссылочный пример 17)

К смеси соединения IN-6-1 (7,86 г), триэтиламина (9,95 мл), и дихлорметана (95 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (10,4 г), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия и воду, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли этилацетат (18 мл), и смесь нагревали до 80°C. После подтверждения, что все твердое

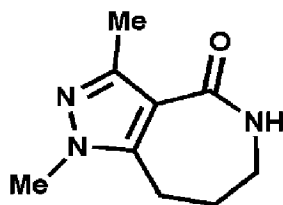
вещество растворилось, смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры, и добавляли последовательно гексан (18 мл) и этилацетат (3,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение часа, осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном:этилацетатом (2:3, 50 мл) и гексаном (20 мл), и сушили с получением твердого вещества (13,6 г). Смесь полученного твердого вещества (13,6 г) и трифторуксусной кислоты (22,9 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Затем, реакционную смесь концентрировали, и очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол). К полученному твердому веществу добавляли этанол (60 мл). После перемешивания при 80°C в течение часа, и смесь постепенно охлаждали до комнатной температуры, перемешивали при 0°C в течение часа, и фильтровали. Полученное твердое вещество промывали этанолом:гексаном (1:1, 10 мл), и сушили с получением указанного в заголовке соединения (5,52 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,13-2,20 (2H, м), 2,91 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,38 (2H, тд, $J=5,0, 5,0$ Гц), 3,79 (3H, с), 6,10 (1H, шир.с), 7,99 (1H, с).

[0 2 5 1]

Ссылочный пример 18

1,3-Диметил-5,6,7,8-тетрагидропиразоло[4,3-с]азепин-4(1H)-он



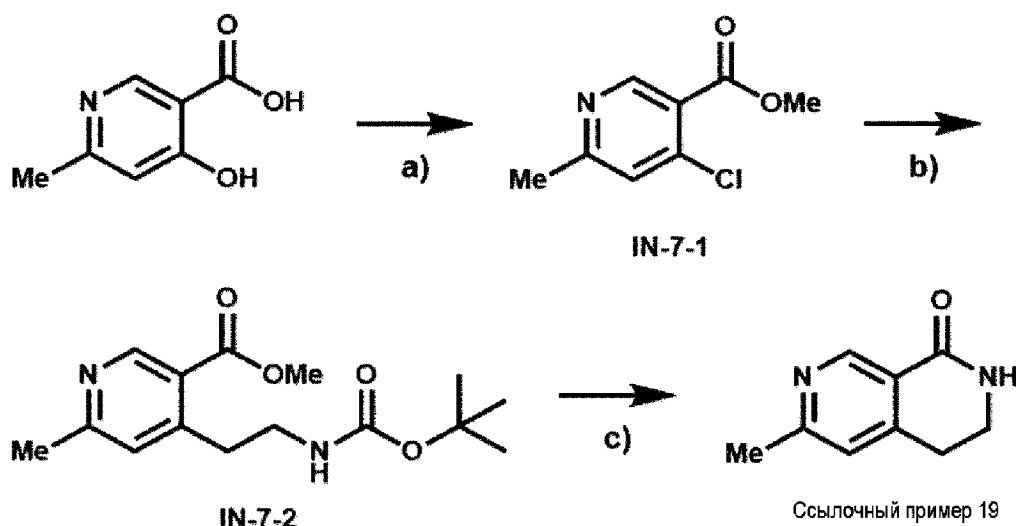
Согласно способу, аналогичному ссылочному примеру 17, указанное в заголовке соединение получали из 1,3-диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-индазол-4-она.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,06-2,13 (2H, м), 2,44 (3H, с), 2,86 (2H, т, $J=6,7$ Гц), 3,26-3,33 (2H, м), 3,69 (3H, с), 6,18 (1H, шир.с).

[0 2 5 2]

Ссылочный пример 19

6-Метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



[0 2 5 3]

а) Получение метил 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-7-1)

К раствору 4-гидрокси-6-метилникотината (1,00 г) в толуоле (6,5 мл) добавляли N, N-диметилформамид (0,0200 мл), и затем по каплям оксалилхлорид (3,00 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (3,0 мл), и затем добавляли метанол (10 мл) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,57 (3H, с), 3,93 (3H, с), 7,27 (1H, с), 8,92 (1H, с).

[0 2 5 4]

б) Получение метил 4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-6-метилпиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-7-2)

К смеси соединения IN-7-1 (5,03 г) и толуол/воды (3:1, 54 мл) добавляли трет-бутил калия N-[2-(трифторборануидил)этил]карбамат (10,2 г), карбонат цезия (22,1 г), и 1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладий дихлорид дихлорметан аддукт (1,98 г) при комнатной температуре. После перемешивания в атмосфере азота при 100°C в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду (55 мл) и этилацетат (30 мл). Смесь фильтровали через целит, и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,84 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,39 (9H, с), 2,57 (3H, с), 3,11-3,17 (2H, м), 3,36-3,42 (2H, м), 3,90 (3H, с), 7,08 (1H, с), 8,97 (1H, с).

[0 2 5 5]

с) Получение 6-метил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-она (Ссылочный пример 19)

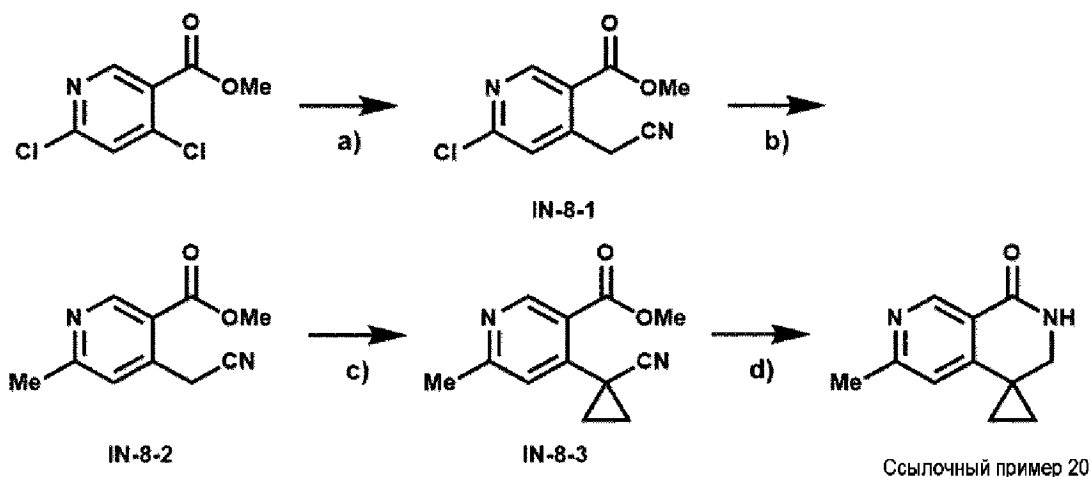
К раствору соединения IN-7-2 (1,25 г) в этилацетате/метаноле (1:1, 4,2 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота-этилацетат (21,2 мл, 85,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5,0 мл), и 28% раствор метоксида натрия-метанола (3,27 г) добавляли при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту (10,0 мл), и водный слой промывали этилацетатом. К водному слою добавляли 1 моль/л водный гидроксид натрия для нейтрализации, и смесь экстрагировали хлороформом/метанолом (4:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с этанолом/гексаном с получением указанного в заголовке соединения (519 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,60 (3H, с), 2,97 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,59 (2H, тд, $J=6,6$, 2,9 Гц), 6,36 (1H, с), 7,03 (1H, с), 9,08 (1H, с).

[0 2 5 6]

Ссылочный пример 20

6'-Метил-2',3'-дигидро-1'H-спир[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-1'-он



[0 2 5 7]

а) Получение метил 6-хлор-4-(цианометил)пиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-8-1)

К раствору метил 4,6-дихлорникотината (5,00 г) в N, N-диметилформамиде (49 мл) добавляли карбонат калия (6,71 г) и трет-бутил цианоацетат (3,77 г) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли воду (100 мл), и смесь нейтрализовали 2 моль/л хлористоводородной кислотой (35 мл), и экстрагировали толуолом (100 мл x 4). После промывания органического слоя

0,1 моль/л хлористоводородной кислотой (50 мл), смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении пока растворитель не уменьшился до 300 мл, и добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,462 г). После перемешивания при 100°C в течение часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,35 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,97 (3H, с), 4,28 (2H, с), 7,65 (1H, с), 9,02 (1H, с).

[0 2 5 8]

б) Получение метил 4-(суанометил)-6-метилпиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-8-2)

К раствору соединения IN-8-1 (2,55 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (17 мл) добавляли карбонат калия (2,51 г), триметилбороксин (5,08 мл), тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,40 г) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (465 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,66 (3H, с), 3,95 (3H, с), 4,25 (2H, с), 7,44 (1H, с), 9,11 (1H, с).

[0 2 5 9]

с) Получение метил 4-(1-цианоциклопропил)-6-метилпиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-8-3)

К раствору соединения IN-8-2 (101 мг) в ацетонитриле (1,8 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,0554 мл), и карбонат калия (220 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 48 часов, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (67,1 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,32 (2H, дд, J=7,8, 5,5 Гц), 1,76 (2H, т, J=3,7 Гц), 2,60 (3H, с), 3,99 (3H, с), 7,18 (1H, с), 9,05 (1H, с).

[0 2 6 0]

д) Получение 6'-метил-2',3'-дигидро-1'H-спир[циклопропан-1,4'-[2,7]нафтиридин]-1'-она (Ссылочный пример 20)

К раствору соединения IN-8-3 (61,0 мг) в этаноле (3,3 мл) добавляли 50% суспензию никель Ренея-вода (0,17 мл) при температуре льда. После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов, Реакционную смесь

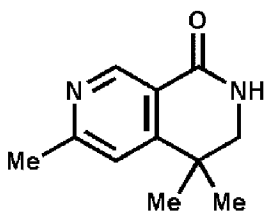
фильтровали через целит, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (35,4 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,07 (2H, т, $J=2,9$ Гц), 1,12 (2H, т, $J=2,9$ Гц), 2,55 (3H, с), 3,39 (2H, д, $J=2,7$ Гц), 6,59 (1H, с), 7,40 (1H, шир.с), 9,06 (1H, с).

[0 2 6 1]

Ссылочный пример 21

4,4,6-Триметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-1(2H)-он



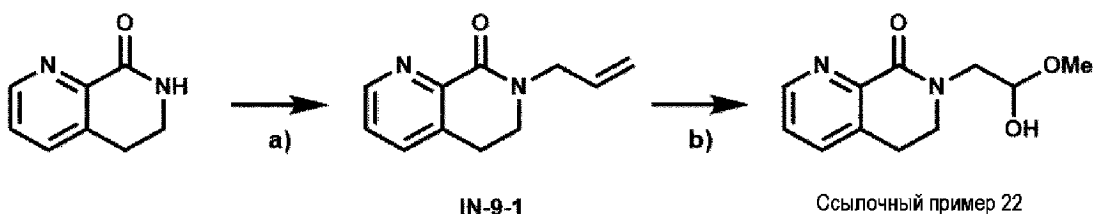
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 20, указанное в заголовке соединение получали с использованием метилиодида из соединения IN-8-2.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,36 (6H, с), 2,62 (3H, с), 3,34 (2H, д, $J=0,8$ Гц), 6,52 (1H, шир.с), 7,09 (1H, с), 9,09 (1H, с).

[0 2 6 2]

Ссылочный пример 22

7-(2-Гидрокси-2-метоксиэтил)-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-он



[0 2 6 3]

а) Получение 7-(проп-2-ен-1-ил)-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-она (Соединение IN-9-1)

К раствору 6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-она (1,29 г) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 55% гидрид натрия (0,456 г) при температуре льда, и смесь перемешивали в течение часа. Затем, добавляли аллилйодид (0,949 мл) при температуре льда, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли толуол, и смесь концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,97 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3,03 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,56 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,23-4,29

(2H, м), 5,20-5,32 (2H, м), 5,80-5,95 (1H, м), 7,34 (1H, дд, J=7,7, 4,6 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,7 Гц), 8,71 (1H, д, J=4,6 Гц).

[0 2 6 4]

б) Получение 7-(2-гидрокси-2-метоксиэтил)-6,7-дигидро-1,7-нафтиридин-8(5H)-она (Ссылочный пример 22)

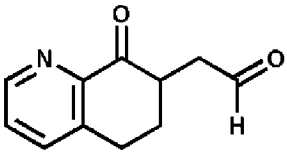
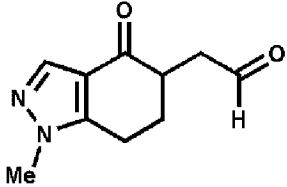
К смеси соединения IN-9-1 (1,69 г), тетрагидрофурана (44 мл), и воды (22 мл) добавляли периодат натрия (4,80 г) и тетраоксид осмия (0,183 г) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 6 часов, Реакционную смесь фильтровали через целит, и промывали хлороформом/метанолом (4/1). К фильтрату добавляли насыщенный водный тиосульфат натрия, и смесь экстрагировали хлороформом/метанолом (4/1, 50 мл x 12), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г).

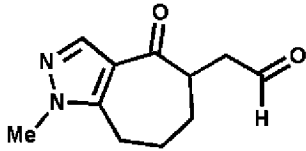
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,02-3,11 (2H, м), 3,43 (3H, с), 3,68 (2H, дд, J=13,8, 5,1 Гц), 3,75-3,89 (2H, м), 4,61-4,72 (1H, м), 4,80-4,88 (1H, м), 7,36 (1H, дд, J=7,7, 4,8 Гц), 7,55-7,60 (1H, м), 8,68-8,72 (1H, м).

[0 2 6 5]

Ссылочные примеры 23-25

В соответствии со способом ссылочного примера 22, соединения ссылочных примеров 23-25 получали из соответствующих исходных веществ.

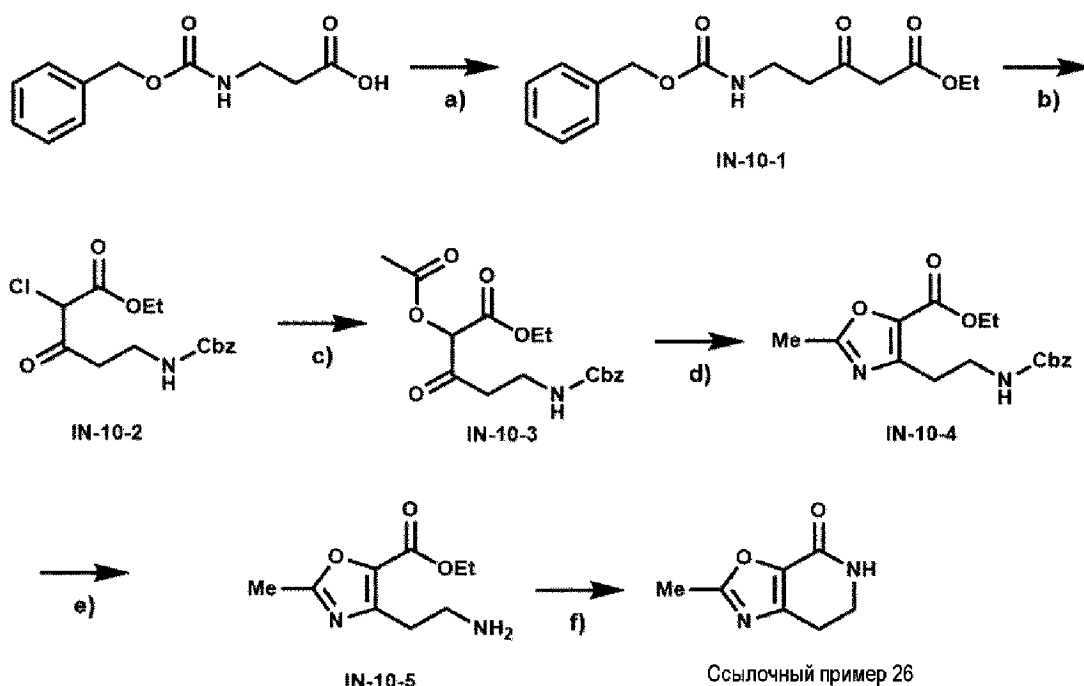
Ссылочный пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
23		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,87-2,04 (1H, м), 2,14-2,25 (1H, м), 2,49-2,62 (1H, м), 2,89-2,97 (1H, м), 3,10-3,26 (3H, м), 7,33 (1H, дд, J=8,0, 4,4 Гц), 7,58-7,61 (1H, м), 8,64 (1H, д, J=4,4 Гц), 9,84 (1H, т, J=0,8 Гц).
24		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,90-2,05 (1H, м), 2,26-2,35 (1H, м), 2,50 (1H, дд, J=17,9, 6,9 Гц), 2,87-2,91 (2H, м), 2,98-3,06 (1H, м), 3,18 (1H, дд, J=17,9, 5,5 Гц), 3,82 (3H, с), 7,86 (1H, с), 9,90 (1H, с).

25		¹ H-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 1,68-1,80 (1H, м), 1,96-2,27 (3H, м), 2,52 (1H, ддд, J=17,4, 5,5, 0,9 Гц), 2,83-3,00 (2H, м), 3,03-3,11 (1H, м), 3,17-3,25 (1H, м), 3,81 (3H, с), 7,90 (1H, с), 9,85 (1H, т, J=1,4 Гц).
----	---	---

[0 2 6 6]

Ссылочный пример 26

2-Метил-6,7-дигидро[1,3]оксазо[5,4-с]пиридин-4(5H)-он



[0 2 6 7]

а) Получение этил 5-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-оксопентаноата (Соединение IN-10-1)

3-[[бензилокси]карбонил]амино)пропионовую кислоту (10,0 г) растворяли в тетрагидрофуране (180 мл), и добавляли карбонил-1,1'-диимидазол (7,99 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов, этилмалонат калия (9,91 г) добавляли, и затем медленно добавляли хлорид магния (5,54 г). После перемешивания в течение 15 минут, смесь перемешивали при нагревании при 50°C в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (8,58 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,14 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,08-2,20 (2H, м), 3,22-3,34 (2H, м), 3,98 (2H, кв, J=6,9 Гц), 4,72 (1H, с), 5,00 (2H, с), 5,25 (1H, шир.с), 7,27-7,37 (5H, м).

[0 2 6 8]

б) Получение этил 5-[[бензилокси]карбонил]амино}-2-хлор-3-оксопентаноата (Соединение IN-10-2)

Соединение IN-10-1 (8,58 г) растворяли в метиленхлориде (150 мл), и сульфурилхлорид (2,38 мл) добавляли по каплям при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали метиленхлоридом, и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,47 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,1 Гц), 2,96-3,03 (2H, м), 3,46-3,53 (2H, м), 4,27 (2H, кв, J=7,3 Гц), 4,77 (1H, с), 5,09 (2H, с), 5,16 (1H, шир.с), 7,29-7,43 (5H, м).

[0 2 6 9]

с) Получение этил 2-(ацетилокси)-5-[[бензилокси]карбонил]амино}-3-оксопентаноата (Соединение IN-10-3)

Соединение IN-10-2 (1,50 г) растворяли в ацетонитриле (5,0 мл), и добавляли уксусную кислоту (0,786 мл) и триэтиламин (3,19 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,57 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,29 (3H, т, J=7,2 Гц), 2,22 (3H, с), 2,89-2,97 (2H, м), 3,45-3,53 (2H, м), 4,26 (2H, кв, J=7,2 Гц), 5,08 (2H, с), 5,18 (1H, шир.с), 5,47 (1H, с), 7,30-7,37 (5H, м).

[0 2 7 0]

д) Получение этил 4-(2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Соединение IN-10-4)

Соединение IN-10-3 (9,11 г) и ацетат аммония (4,00 г) растворяли в уксусной кислоте (40 мл), и смесь нагревали при 120°C в течение часа. После охлаждения до комнатной температуры, к реакционной смеси добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (8,74 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,34 (3H, т, J=7,0 Гц), 2,47 (3H, с), 3,02 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,53 (2H, тд, J=6,1, 6,1 Гц), 4,33 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,06 (2H, с), 5,30 (1H, с), 7,26-7,36 (5H, м).

[0 2 7 1]

е) Получение этил 4-(2-аминоэтил)-2-метил-1,3-оксазол-5-карбоксилата (Соединение IN-10-5)

Соединение IN-10-4 (3,44 г) и 5% Pd-C (2,00 г) растворяли в этаноле (25 мл). Затем, смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 20

часов, и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,78 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 2,22 (3H, с), 2,51 (3H, с), 2,99 (2H, дд, $J=10,1, 3,7$ Гц), 3,05-3,08 (2H, м), 4,38 (2H, кв, $J=7,2$ Гц).

[0 2 7 2]

г) Получение 2-метил-6,7-дигидро[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-она (Ссылочный пример 26)

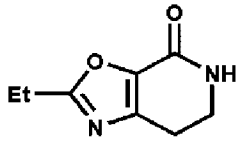
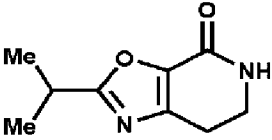
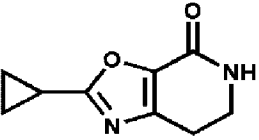
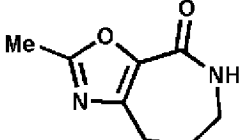
Смесь соединения IN-10-5 (0,749 г), карбоната калия (0,627 г), диметоксиэтана (1,0 мл), и воды (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней, и растворитель удаляли. Затем, остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,322 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,55 (3H, с), 2,90 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,65 (2H, тд, $J=7,1, 2,3$ Гц), 5,96 (1H, с).

[0 2 7 3]

Ссылочные примеры 27-30

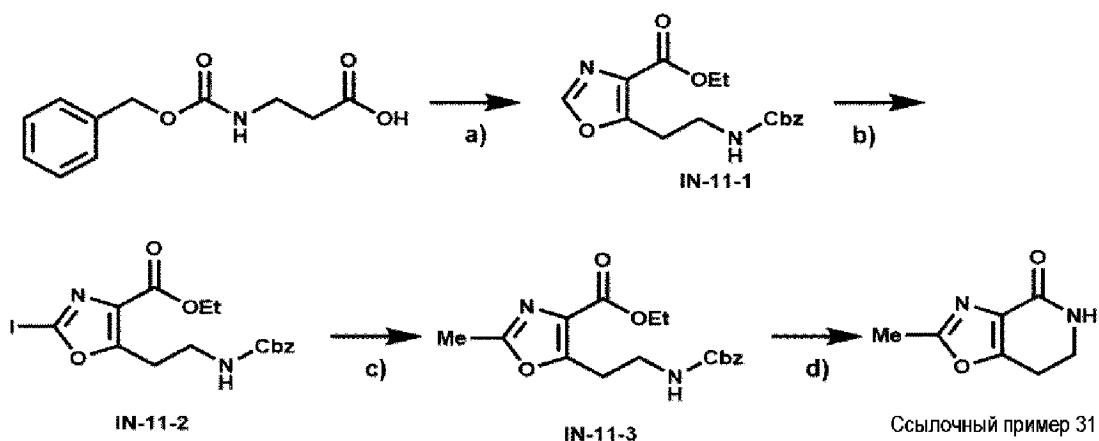
В соответствии со способом ссылочного примера 26 соединения ссылочных примеров 27-30 получали из соответствующих исходных веществ.

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа
27		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,38 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 2,88 (2H, кв, $J=7,6$ Гц), 2,91 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,65 (2H, тд, $J=7,1, 2,6$ Гц), 5,68 (1H, шир.с).
28		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,40 (6H, д, $J=6,9$ Гц), 2,92 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,12-3,22 (1H, м), 3,65 (2H, тд, $J=7,2, 2,6$ Гц), 5,50 (1H, шир.с).
29		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,10-1,24 (4H, м), 2,10-2,18 (1H, м), 2,87 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 3,63 (2H, тд, $J=7,1, 2,4$ Гц), 5,32 (1H, шир.с).
30		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,04-2,10 (2H, м), 2,49 (3H, с), 2,86 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,38 (2H, дд, $J=9,6, 5,5$ Гц), 6,43 (1H, с).

[0 2 7 4]

Ссылочный пример 31

2-Метил-6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5H)-он



[0 2 7 5]

а) Получение этил 5-(2-{{(бензилокси)карбонил}амино}этил)-1,3-оксазол-4-карбоксилата (Соединение IN-11-1)

К раствору 3-{{(бензилокси)карбонил}амино}пропионовой кислоты (5,00 г) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли карбонил-1,1'-диимидазол (4,00 г) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов, добавляли триэтиламин (4,06 мл) и изоцианоэтилацетат (3,20 мл). После перемешивания при 65°C в течение 24 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный хлорид аммония, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,99 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,27 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,53 (2H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 4,35 (2H, кв, J=7,1 Гц), 5,00 (1H, шир.с), 5,05 (2H, с), 7,29-7,33 (5H, м), 7,74 (1H, с).

[0 2 7 6]

б) Получение этил 5-(2-{{(бензилокси)карбонил}амино}этил)-2-йод-1,3-оксазол-4-карбоксилата (Соединение IN-11-2)

К раствору соединения IN-11-1 (446 мг) в тетрагидрофуране (2,1 мл) добавляли 1,0 моль/л раствор литий бис(триметилсилил)амид-тетрагидрофуран (3,08 мл) при -40°C. После перемешивания при -40°C в течение 15 минут, добавляли 0,5 моль/л раствор хлорида цинка-тетрагидрофурана (6,17 мл), и смесь нагревали до 0°C в течение 45 минут, и добавляли йод (462 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный тиосульфат натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (510 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,35 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,27 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,52 (2H,

дд, $J=6,4$, $6,4$ Гц), $4,34$ (2H, кв, $J=7,1$ Гц), $5,00$ (1H, шир.с), $5,07$ (2H, с), $7,32$ (5H, дд, $J=10,1$, $8,3$ Гц).

[0 2 7 7]

с) Получение этил 5-(2-[[бензилокси]карбонил]амино)этил)-2-метил-1,3-оксазол-4-карбоксилата (Соединение IN-11-3)

К раствору соединения IN-11-2 (265 мг) в N, N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли карбонат калия (247 мг), триметилбороксин (97,0 мг), и тетракис(трифенилфосфин)палладий (68,9 мг) при комнатной температуре. После реакции при 120°C в течение 1,5 часов при микроволновом излучении, реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : $1,30$ (3H, т, $J=7,2$ Гц), $2,38$ (3H, с), $3,16$ (2H, т, $J=6,6$ Гц), $3,46$ (2H, дд, $J=6,3$, $6,3$ Гц), $4,28$ (2H, кв, $J=7,2$ Гц), $5,01$ (2H, с), $5,00$ - $5,03$ (1H, шир.с) $7,27$ - $7,35$ (5H, м).

[0 2 7 8]

d) Получение 2-метил-6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-4(5H)-она (Ссылочный пример 31)

К раствору соединения IN-11-3 (710 мг) в этаноле (11 мл) добавляли палладий на угле (227 мг) при комнатной температуре. После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 15 часов, реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

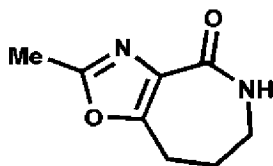
К раствору полученного остатка (423 мг) в 1,2-диметоксиэтаноле/воде (1/1, 1,9 мл) добавляли карбонат калия (384 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 дней, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (209 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : $2,48$ (3H, с), $2,99$ (2H, т, $J=7,1$ Гц), $3,64$ (2H, тд, $J=7,1$, $2,5$ Гц), $5,40$ (1H, шир.с).

[0 2 7 9]

Ссылочный пример 32

2-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-[1,3]оксазоло[4,5-с]азепин-4-он



В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 31, указанное в заголовке соединение получали из 4-[[бензилокси]карбонил]амино)бутановой кислоты.

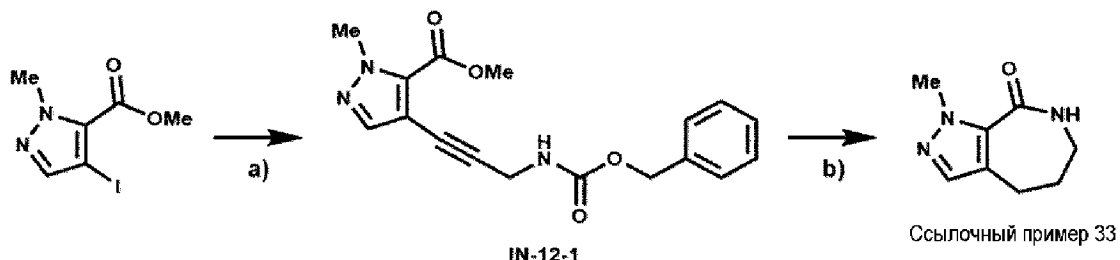
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : $2,07$ - $2,13$ (2H, м), $2,44$ (3H, с), $2,94$ (2H, т, $J=6,7$ Гц),

3,37 (2H, дд, J=9,8, 5,4 Гц), 6,12 (1H, шир.с).

[0 2 8 0]

Ссылочный пример 33

1-Метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]азепин-8(1H)-он



[0 2 8 1]

а) Получение метил 4-(3-[[бензилокси]карбонил]амино)проп-1-ин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Соединение IN-12-1)

К раствору метил 4-йод-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (600 мг) в N, N-диметилформамиде (5,0 мл) добавляли бензил проп-2-ин-1-илкарбамат (640 мг), триэтиламин (2,20 мл), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (158 мг), и йодид меди(I) (43,0 мг), и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После этого воду (50 мл) добавляли к реакционной смеси, и смесь экстрагировали этилацетатом/толуолом (1/1), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (610 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,89 (3H, с), 4,15 (3H, с), 4,24 (2H, д, J=5,3 Гц), 4,99 (1H, шир.с), 5,15 (2H, с), 7,29-7,43 (5H, м), 7,54 (1H, с).

[0 2 8 2]

б) Получение 1-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]азепин-8(1H)-она (Ссылочный пример 33)

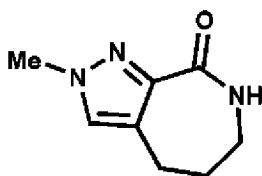
К раствору соединения IN-12-1 (610 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 10% палладий на угле (600 мг), и смесь перемешивали в атмосфере водорода (0,3 МПа) в течение 6 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, и концентрировали. К раствору полученного остатка в этаноле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,519 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 140 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,99-2,07 (2H, м), 2,86 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,28-3,34 (2H, м), 4,14 (3H, с), 5,93 (1H, шир.с), 7,31 (1H, с).

[0 2 8 3]

Ссылочный пример 34

2-Метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[3,4-с]азепин-8(2H)-он



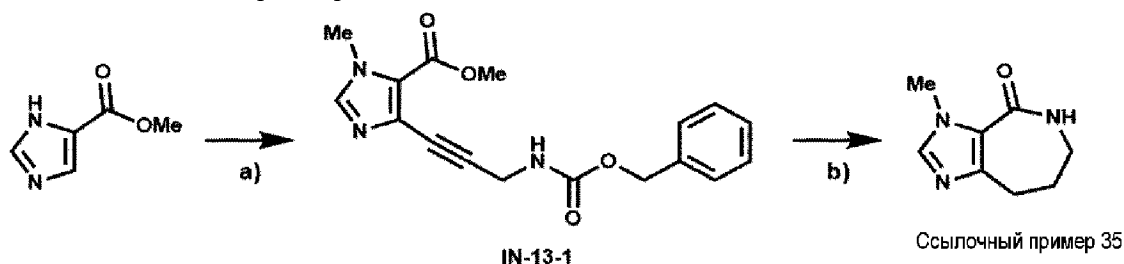
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 33, указанное в заголовке соединение получали из метил 4-йод-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,00-2,09 (2H, м), 2,83 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,33-3,40 (2H, м), 3,95 (3H, с), 6,11 (1H, шир.с), 7,23 (1H, с).

[0 2 8 4]

Ссылочный пример 35

3-Метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-с]азепин-4(3H)-он



[0 2 8 5]

а) Получение метил 4-(3-{[(бензилокси)карбонил]амино}проп-1-ин-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (Соединение IN-13-1)

Смесь метил 4-имидазолкарбоксилата (375 мг), N-бромсукцинимид (529 мг), и ацетонитрила (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол). К раствору полученного очищенного продукта (0,267 г) в N, N-диметилформамиде (6,5 мл) добавляли 55% гидрид натрия (0,0680 г) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 30 минут, добавляли метилиодид (0,277 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол). Смесь полученного очищенного продукта (176 мг), N-(трет-бутоксикарбонил)пропаргиламина (228 мг), йодида меди(I) (15,3 мг), триэтиламина (0,569 г), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида (56,4 мг), и N, N-диметилформамида (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов при микроволновом излучении. Затем, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (101 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,79-3,91 (5H, м), 4,27 (2H, д, $J=5,1$ Гц), 5,13 (3H, с), 7,28-7,42 (5H, м), 7,49-7,61 (1H, м).

[0 2 8 6]

б) Получение 3-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[4,5-с]азепин-4(3Н)-она (Ссылочный пример 35)

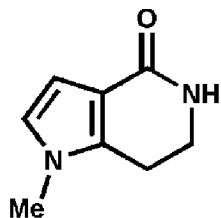
Смесь соединения IN-13-1 (101 мг), 20% гидроксида палладия на угле (0,173 г), и метанола (1,7 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем, реакционную смесь фильтровали, и концентрировали. Смесь полученного остатка (60,9 мг), триэтиламина (125 мг), и этанола (1,6 мл) перемешивали при 100°C в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 1,97-2,08 (2H, м), 2,91-3,00 (2H, м), 3,26-3,36 (2H, м), 3,87 (3H, с), 7,71 (1H, с).

[0 2 8 7]

Ссылочный пример 36

1-Метил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



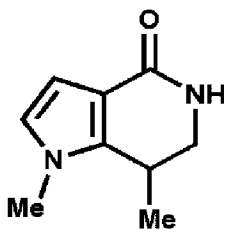
Смесь 2,4-пиперадиндиона (200 мг), метиламиноацетальдегид диметилацетата (253 мг), моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (33,6 мг), и толуола (8,8 мл) перемешивали на аппарате Дина-Старка при 140°C в течение часа. Затем, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и к этому добавляли трифторуксусную кислоту (1,6 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов, толуол добавляли, и растворитель азеотропно удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,81 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,55-3,62 (5H, м), 5,34 (1H, шир.с), 6,54 (1H, д, J=5,0 Гц), 6,55 (1H, д, J=4,6 Гц).

[0 2 8 8]

Ссылочный пример 37

1,7-Диметил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



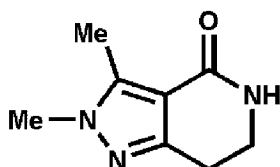
Согласно способу, аналогичному ссылочному примеру 36, указанное в заголовке соединение получали с использованием 5-метил-2,4-пиперидиндиона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,25 (3H, д, $J=7,3$ Гц), 3,01-3,09 (1H, м), 3,39-3,46 (1H, м), 3,62 (3H, с), 3,82 (1H, дд, $J=13,1, 5,3$ Гц), 6,52 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 6,57 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 8,82 (1H, шир.с).

[0 2 8 9]

Ссылочный пример 38

2,3-Диметил-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



К раствору пиперидин-2,4-диона (10,0 г, 88,0 ммоль) в N, N-диметилформамиде (44 мл) добавляли метилгидразин (4,70 мл, 88,0 ммоль) при температуре льда. После перемешивания при комнатной температуре в течение часа, к реакционной смеси добавляли N, N-диметилацетамид диметилацеталь (65,4 мл, 442 ммоль). После перемешивания при 130°C в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол) с получением указанного в заголовке соединения (11,2 г).

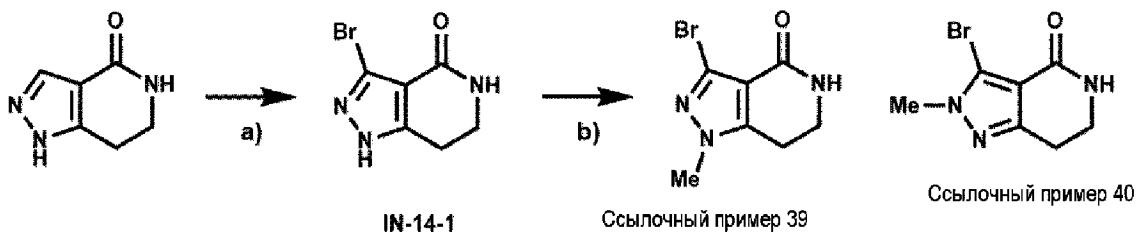
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,51 (3H, с), 2,84 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,51 (2H, тд, $J=6,6, 2,8$ Гц), 3,74 (3H, с), 5,34 (1H, с).

[0 2 9 0]

Ссылочные примеры 39 и 40

3-Бром-1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он (Ссылочный пример 39)

3-Бром-2-метил-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он (Ссылочный пример 40)



[0 2 9 1]

а) Получение 3-бром-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (Соединение IN-14-1)

К смеси 1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (600 мг), ацетата натрия (1,44 г), этанола (21 мл), и воды (14 мл) добавляли бром (0,451 мл) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 2 часов,

добавляли дополнительно ацетат натрия (1,44 г) и бром (0,451 мл). После перемешивания при температуре льда в течение дополнительных 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный тиосульфат натрия. Смесь фильтровали через целит, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, и нерастворимые вещества отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,02 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 2,96 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,54 (2H, т, $J=6,9$ Гц).

[0 2 9 2]

б) Получение 3-бром-1-метил-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (Ссылочный пример 39) и 3-бром-2-метил-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (Ссылочный пример 40)

К раствору соединения IN-14-1 (1,02 г) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли карбонат калия (1,31 г), и метилиодид (0,354 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением ссылочного примера 39 (341 мг) и ссылочного примера 40 (205 мг).

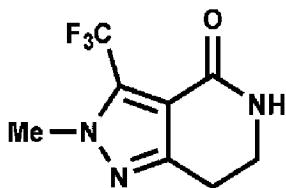
Ссылочный пример 39: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 2,88 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 3,37 (2H, тд, $J=6,9$, 2,6 Гц), 3,73 (3H, с), 7,34 (1H, шир.с).

Ссылочный пример 40: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 2,73 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,34 (2H, тд, $J=6,6$, 3,1 Гц), 3,78 (3H, с), 7,47 (1H, шир.с).

[0 2 9 3]

Ссылочный пример 41

2-Метил-3-(трифторметил)-2,5,6,7-тетрагидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



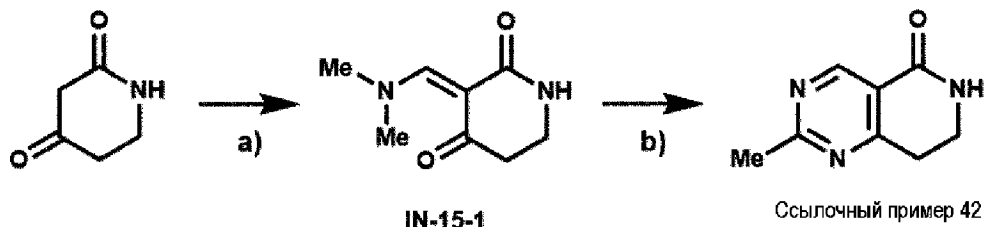
К смеси соединения ссылочного примера 13 (100 мг), бис(((трифторметил)сульфинил)окси)цинка (439 мг), дихлорметана (3,0 мл), и воды (1,2 мл) добавляли по каплям 70% водный 2 гидропероксид-2-метилпропан (0,362 мл) при температуре льда. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, водный 10% тиосульфат натрия добавляли к реакционной смеси. Смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (0,0400 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,92 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,56 (2H, тд, $J=6,6$, 3,2 Гц), 4,04 (3H, кв, $J=1,4$ Гц), 5,79 (1H, шир.с).

[0 2 9 4]

Ссылочный пример 42

2-Метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-он



[0 2 9 5]

а) Получение (3E)-3-[(диметиламино)метилин]пиперидин-2,4-диона (Соединение IN-15-1)

К раствору пиперидин-2,4-диона (2,50 г) в N, N-диметилформамиде (50 мл) добавляли N, N-диметилформамид диметилацеталь (3,52 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 4 часов. Затем, реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,72 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2,28 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,05 (3H, с), 3,12-3,18 (2H, м), 3,28 (3H, с), 7,12 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с).

[0 2 9 6]

б) Получение 2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-5(6H)-она (Ссылочный пример 42)

Смесь соединения IN-15-1 (150 мг), N, N-диизопропилэтиламина (300 мг), моногидрата ацетамидина (101 мг), и этанола (4,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Затем, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (87,9 мг).

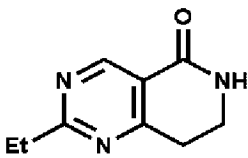
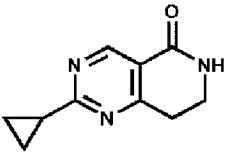
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,78 (3H, с), 3,13 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,68 (2H, тд, $J=6,6$, 2,8 Гц), 5,97 (1H, с), 9,15 (1H, с).

[0 2 9 7]

Ссылочные примеры 43-44

В соответствии со способом ссылочного примера 42, соединения ссылочных примеров 43-44 получали с использованием соответствующих реагентов.

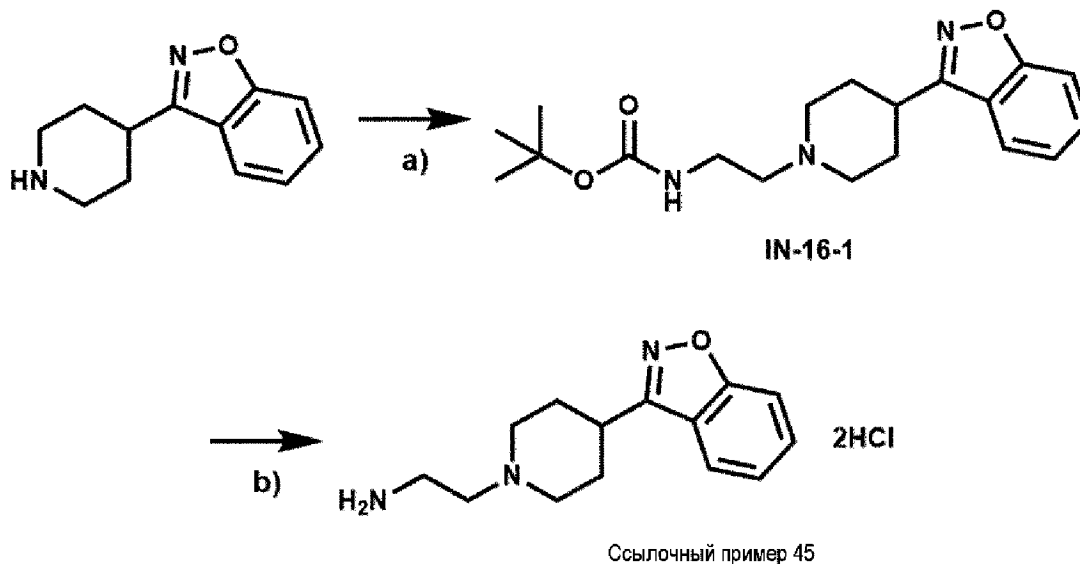
Ссылочный пример	Химическая структура	Данные инструментального анализа

43		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,39 (3H, т, $J=7,6$ Гц), 3,02 (2H, кв, $J=7,6$ Гц), 3,14 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,68 (2H, тд, $J=6,6$, 2,8 Гц), 6,05 (1H, шир.с), 9,17 (1H, с).
44		^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,10-1,20 (2H, м), 1,20-1,28 (2H, м), 2,23-2,34 (1H, м), 3,08 (2H, т, $J=6,8$ Гц), 3,65 (2H, тд, $J=6,6$, 2,6 Гц), 6,39 (1H, шир.с), 9,05 (1H, с).

[0 2 9 8]

Ссылочный пример 45

2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-амин дигидрохлорид



[0 2 9 9]

а) Получение трет-бутил {2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}карбамата (Соединение IN-16-1)

К смеси 3-(пиперидин-4-ил)бензо[d]изоксазола (3,00 г), тетрагидрофурана (56 мл), и воды (18 мл) добавляли трет-бутил (2-бромэтил)карбамат (6,65 г), тетрабутиламмония бромид (0,956 г), и карбонат калия (10,3 г), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (5,70 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,47 (9H, с), 2,05-2,13 (4H, м), 2,13-2,25 (2H, м), 2,52

(2H, т, J=6,0 Гц), 3,00-3,16 (3H, м), 3,21-3,33 (2H, м), 5,05 (1H, шир.с), 7,28-7,33 (1H, м), 7,51-7,60 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц).

[0 3 0 0]

b) Получение 2-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этан-1-амин дигидрохлорида (Ссылочный пример 45)

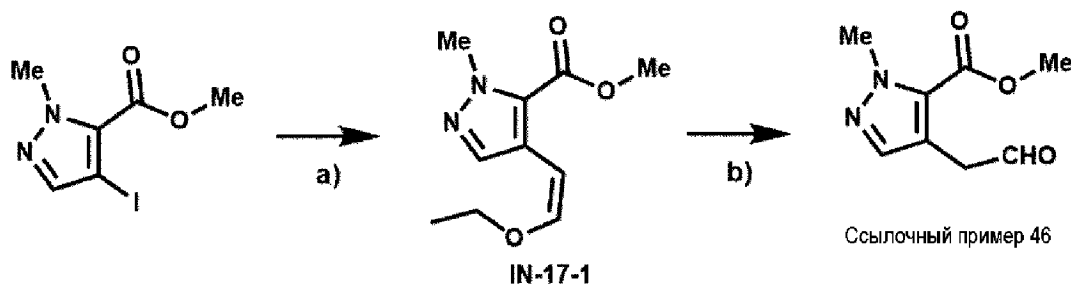
В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 8, указанное в заголовке соединение получали из соединения IN-16-1.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: 2,16-2,32 (2H, м), 2,33-2,46 (2H, м), 3,15-3,29 (1H, м), 3,30-3,44 (4H, м), 3,45-3,59 (2H, м), 3,63-3,78 (2H, м), 7,41 (1H, дд, J=7,4, 7,4 Гц), 7,66 (1H, дд, J=7,7, 7,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,5 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,0 Гц), 8,46 (3H, шир.с), 11,35 (1H, шир.с).

[0 3 0 1]

Ссылочный пример 46

Метил 1-метил-4-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилат



[0 3 0 2]

a) Получение метил 4-[(Z)-2-этоксизетенил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата (Соединение IN-17-1)

В соответствии со способом, аналогичным способу соединения IN-12-1, указанное в заголовке соединение получали из метил-4-йод-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксилата.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,36 (3H, т, J=7,1 Гц), 3,91 (3H, с), 3,99 (2H, кв, J=7,1 Гц), 4,13 (3H, с), 5,79 (1H, д, J=6,6 Гц), 6,24 (1H, д, J=6,8 Гц), 8,02 (1H, с).

[0 3 0 3]

b) Получение метил 1-метил-4-(2-оксоэтил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (Ссылочный пример 46)

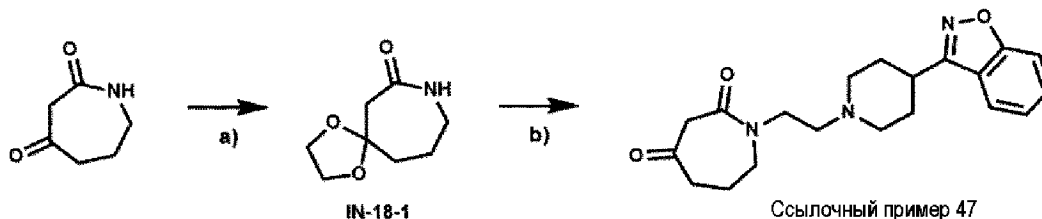
К раствору соединения IN-17-1 (95,8 мг) в тетрагидрофуране (1,1 мл) добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (1,1 мл) при температуре льда, и смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (79,2 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,78 (2H, д, J=1,4 Гц), 3,88 (3H, с), 4,19 (3H, с), 7,42 (1H, с), 9,68 (1H, т, J=1,6 Гц).

[0 3 0 4]

Ссылочный пример 47

1-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}азепан-2,4-дион



[0 3 0 5]

а) Получение 1,4-диокса-8-азаспиро[4,6]ундекан-7-она (Соединение IN-18-1)

К раствору азепан-2,4-диона (1,07 г) в толуоле (15 мл) добавляли этан-1,2-диол (0,570 мл) и метансульфоновую кислоту (0,0270 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником на аппарате Дина-Старка в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли гексан (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали толуол/гексаном=1/1 (2,0 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,82-1,90 (2H, м), 1,93-1,99 (2H, м), 2,83 (2H, с), 3,24-3,31 (2H, м), 3,93-4,11 (4H, м), 5,95 (1H, шир.с).

[0 3 0 6]

б) Получение 1-{2-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}азепан-2,4-диона (Ссылочный пример 47)

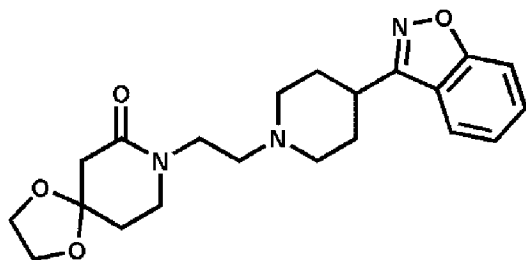
К раствору соединения IN-18-1 (375 мг) в N, N-диметилформамиде (4,4 мл) добавляли 55% гидрид натрия (96,0 мг) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 20 минут, к этому добавляли соединение ссылочного примера 3 (580 мг) и иодид калия (109 мг), и смесь перемешивали при 50°C в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Для удаления оставшегося N, N-диметилформамида, к остатку добавляли толуол и концентрировали, и эти процедуры повторяли дважды. К раствору полученного концентрированного остатка добавляли тетрагидрофуран (7,3 мл) и 6 моль/л хлористоводородную кислоту (7,30 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение часа. Затем, к реакционной смеси добавляли 2 моль/л водный гидроксид натрия, и pH доводили до 7 или более. Смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (630 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,96-2,15 (6H, м), 2,17-2,29 (2H, м), 2,54-2,63 (2H, м), 2,67 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,02-3,14 (3H, м), 3,55 (2H, с), 3,62 (4H, т, J=5,8 Гц), 7,25-7,30 (1H, м), 7,48-7,57 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц).

[0 3 0 7]

Ссылочный пример 48

8-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-7-он



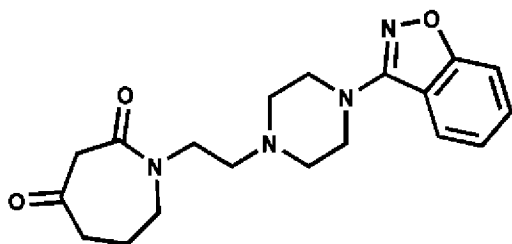
В соответствии со способом, аналогичным примеру 47, указанное в заголовке соединение получали с использованием пиперидин-2,4-диона.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,89-1,97 (2H, м), 2,01-2,08 (4H, м), 2,18-2,25 (2H, м), 2,55-2,60 (2H, м), 2,59 (2H, с), 3,04-3,08 (3H, м), 3,45 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,52 (2H, т, $J=6,4$ Гц), 3,92-4,00 (4H, м), 7,24-7,28 (2H, м), 7,48-7,55 (2H, м), 7,69-7,73 (1H, м).

[0 3 0 8]

Ссылочный пример 49

1-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперазин-1-ил]этил}азепан-2,4-диона



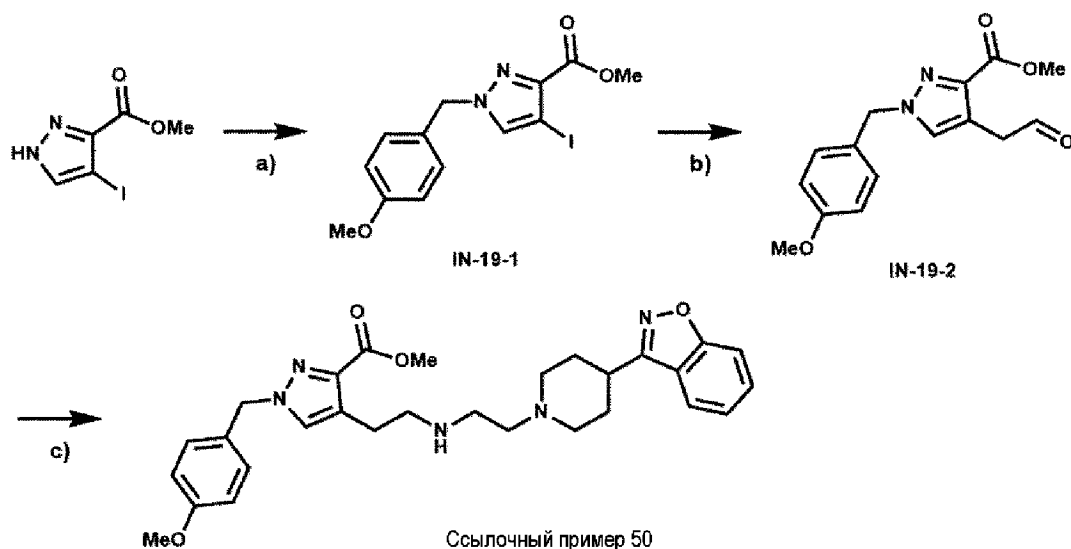
К раствору соединения IN-18-1 (1,20 г) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли 55% гидрид натрия (0,421 г) при температуре льда. После перемешивания при температуре льда в течение 30 минут, к этому добавляли соединение ссылочного примера 1 (1,86 г) и иодид калия (0,582 г), и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Затем, к реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту, и смесь перемешивали при 90°C в течение часа. Затем, к реакционной смеси добавляли 4 моль/л гидроксида натрия, чтобы довести pH до 9 или более. Смесь экстрагировали хлороформом, и объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (1,17 г).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2,06-2,11 (1H, м), 2,62-2,73 (7H, м), 3,54 (4H, т, $J=10,3$ Гц), 3,64 (4H, tt, $J=8,3, 4,8$ Гц), 4,81 (4H, с), 7,22 (1H, ддд, $J=8,3, 8,0, 0,9$ Гц), 7,44-7,51 (2H, м), 7,68 (1H, дд, $J=8,3, 0,9$ Гц).

[0 3 0 9]

Ссылочный пример 50

Метил 4-[2-({2-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}амино)этил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-1Н-пиразол-3-карбоксилат



[0 3 1 0]

а) Получение метил 4-йод-1-[(4-метоксифенил)метил]-1Н-пиразол-3-карбоксилата (Соединение IN-19-1)

К смеси метил 4-йод-1Н-пиразол-5-карбоксилата (413 мг) и ацетонитрила (8,2 мл) добавляли карбонат калия (339 мг) и 4-метоксибензил хлорид (0,268 мл), и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (467 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,81 (3H, с), 3,95 (3H, с), 5,30 (2H, с), 6,90 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,22 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,38 (1H, с).

[0 3 1 1]

б) Получение метил 1-[(4-метоксифенил)метил]-4-(2-оксоэтил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (Соединение IN-19-2)

В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 46, указанное в заголовке соединение получали из соединения IN-19-1.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,81 (3H, с), 3,86 (2H, д, J=0,9 Гц), 3,93 (3H, с), 5,30 (2H, с), 6,89 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,33 (1H, с), 9,72 (1H, т, J=1,4 Гц).

[0 3 1 2]

с) Получение метил 4-[2-({2-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}амино)этил]-1-[(4-метоксифенил)метил]-1Н-пиразол-3-карбоксилата (Ссылочный пример 50)

К раствору соединения ссылочного примера 45 (105 мг) в дихлорметане (1,7 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,144 мл), и смесь перемешивали при комнатной

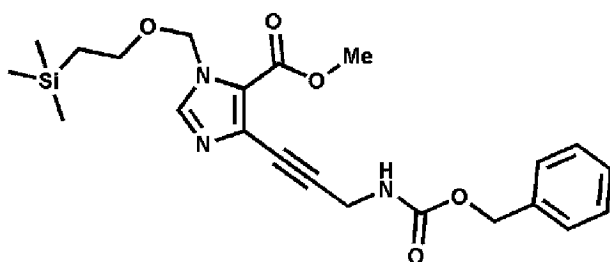
температуре в течение 5 минут. Затем, добавляли соединение IN-19-2 (47,6 мг) и уксусную кислоту (0,0283 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (70,0 мг), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали хлороформом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (26,2 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 1,99-2,23 (6H, м), 2,52 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 2,75 (2H, т, $J=10,0$ Гц), 2,84 (2H, т, $J=6,9$ Гц), 2,93 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,98-3,12 (3H, м), 3,79 (3H, с), 3,92 (3H, с), 5,27 (2H, с), 6,87 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,20 (2H, д, $J=7,8$ Гц), 7,27-7,32 (1H, м), 7,50-7,59 (3H, м), 7,75 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

[0 3 1 3]

Ссылочный пример 51

Метил 4-(3-{{{(бензилокси)карбонил}амино}проп-1-ин-1-ил)-1-{{2-(триметилсилил)этокси}метил}}-1H-имидазол-5-карбоксилат



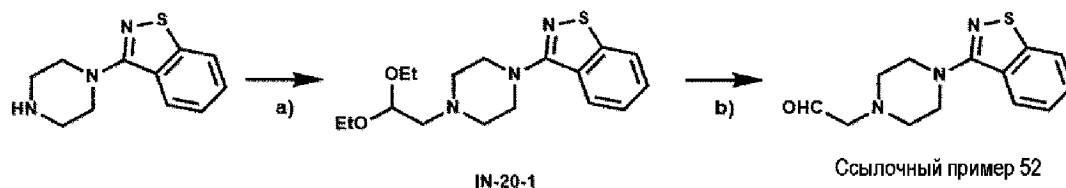
Смесь метил 4-бром-1H-имидазол-5-карбоксилата (450 мг), 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорида (5,49 г), триэтиламина (3,33 г), и ацетонитрила (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат). Смесь полученного очищенного продукта (528 мг), N-(бензилоксикарбонил)пропаргиламина (596 мг), йодида меди(I) (60,0 мг), триэтиламина (1,59 г), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида (221 мг), и N, N-диметилформамида (7,9 мл) перемешивали при 130°C в течение 1,5 часов при микроволновом излучении. Затем, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (401 мг).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : -0,08-0,01 (9H, м), 0,81-0,99 (2H, м), 1,99-2,08 (3H, м), 3,42-3,65 (2H, м), 3,77-3,96 (2H, м), 4,04-4,18 (2H, м), 4,96-5,22 (2H, м), 7,28-7,42 (5H, м), 7,72 (1H, с).

[0 3 1 4]

Ссылочный пример 52

[4-(1,2-Бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]ацетальдегид



[0 3 1 5]

а) Получение 3-[4-(2,2-диэтоксипиперазин-1-ил)-1,2-бензоизотиазола (Соединение IN-20-1)

К раствору 3-(пиперазин-1-ил)бензо[d]изотиазола (2,00 г) в ацетонитриле (9,1 мл) добавляли 2-бром-1,1-диэтоксипиперазин (2,16 г), карбонат калия (2,52 г), и иодид калия (0,151 г). После нагревания с обратным холодильником в течение 13 часов, этилацетат (30 мл) добавляли к реакционной смеси, и смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,04 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,22 (6H, т, J=6,9 Гц), 2,63 (2H, д, J=5,0 Гц), 2,77 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,50-3,61 (6H, м), 3,65-3,74 (2H, м), 4,69 (1H, т, J=5,3 Гц), 7,30-7,35 (1H, м), 7,42-7,47 (1H, м), 7,79 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,89 (1H, д, J=8,3 Гц).

[0 3 1 6]

б) Получение [4-(1,2-бензоизотиазол-3-ил)пиперазин-1-ил]ацетальдегида (Ссылочный пример 52)

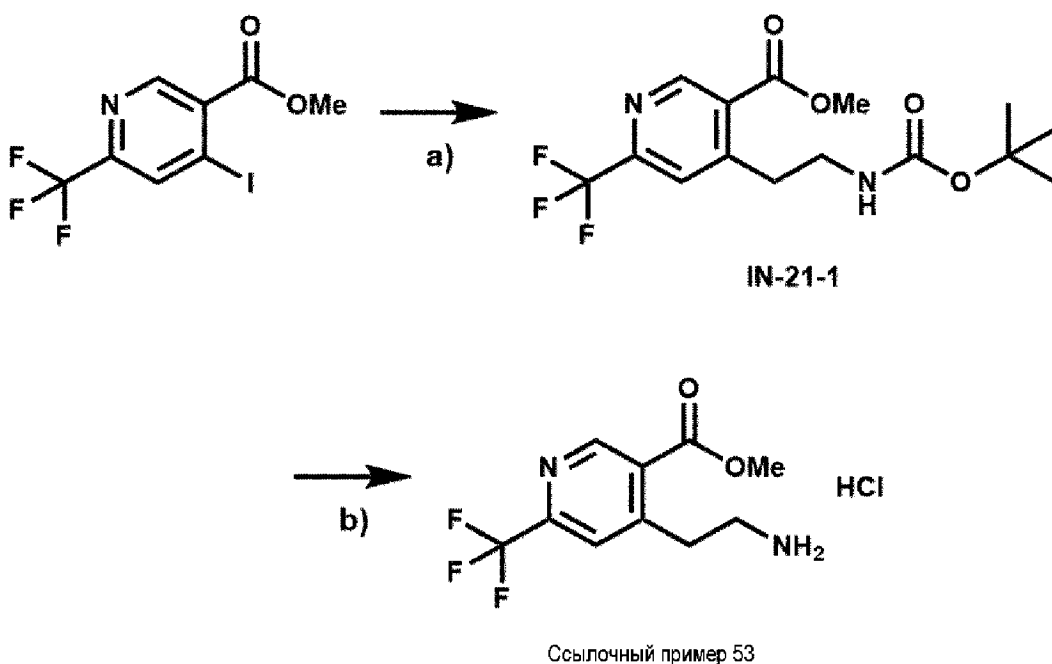
К соединению IN-20-1 (3,04 г) добавляли 47% бромистоводородную кислоту (15,0 мл) при комнатной температуре в течение часа. Затем реакционную смесь выливали в ледяную воду (40 мл), и добавляли 20% водный гидроксид натрия (27 мл), и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,48 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 2,77 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,27 (2H, д, J=1,4 Гц), 3,61 (4H, т, J=5,0 Гц), 7,32-7,37 (1H, м), 7,43-7,48 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,87 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,75 (1H, т, J=1,4 Гц).

[0 3 1 7]

Ссылочный пример 53

Метил 4-(2-аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат моногидрохлорид



[0 3 1 8]

а) Получение метил 4-{2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]этил}-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилата (Соединение IN-21-1)

В соответствии со способом, аналогичным способу соединения IN-7-2, указанное в заголовке соединение получали из метил 4-йод-6-трифторметилпиридин-3-карбоксилата.

LC-MS: R.T. = 1,693 мин ObsMS=249 [M+1]

[0 3 1 9]

б) Получение метил 4-(2-аминоэтил)-6-(трифторметил)пиридин-3-карбоксилат моногидрохлорида (Ссылочный пример 53)

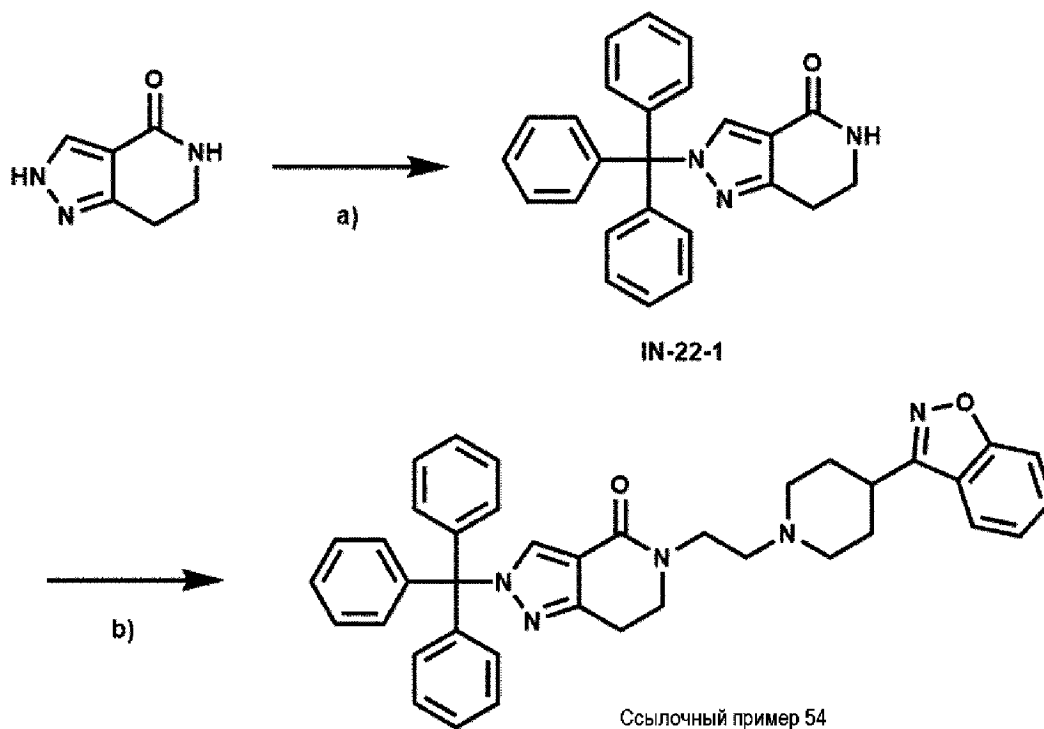
К смеси соединения IN-21-1 (1,13 г), этилацетата (3,0 мл), и метанола (6,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористоводородную кислоту-этилацетат (20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. Затем, реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,942 г).

LC-MS: R.T. = 1,002 мин ObsMS=249 [M+1]

[0 3 2 0]

Ссылочный пример 54

5-{2-[4-(1,2-Бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-(трифенилметил)-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



[0 3 2 1]

а) Получение 2-(трифенилметил)-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (Соединение IN-22-1)

К раствору 6,7-дигидро-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5Н)-она (0,500 г) в триэтилаmine (0,762 мл) добавляли триэтиламин (0,762 мл), и тритилхлорид (1,02 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов, к реакционной смеси добавляли воду и гексан. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (0,796 г).

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: 2,77 (2Н, т, J=6,6 Гц), 3,36-3,41 (2Н, м), 7,03-7,09 (6Н, м), 7,33-7,41 (9Н, м), 7,46-7,50 (2Н, м).

[0 3 2 2]

б) Получение 5-{2-[4-(1,2-бензоизоксазол-3-ил)пиперидин-1-ил]этил}-2-(трифенилметил)-2,5,6,7-тетрагидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (Ссылочный пример 54)

В соответствии со способом, аналогичным ссылочному примеру 3, указанное в заголовке соединение получали из соединения ссылочного примера 3 и соединения IN-21-1.

¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-D₆) δ: 1,76-1,88 (2Н, м), 1,98-2,05 (2Н, м), 2,12-2,21 (2Н, м), 2,50-2,54 (2Н, м), 2,87 (2Н, т, J=6,6 Гц), 2,99-3,06 (2Н, м), 3,08-3,18 (1Н, м), 3,52 (2Н, т, J=6,8 Гц), 3,65 (2Н, т, J=6,8 Гц), 7,04-7,10 (6Н, м), 7,32-7,41 (10Н, м), 7,49 (1Н, с), 7,59-7,64 (1Н, м), 7,70 (1Н, д, J=8,3 Гц), 7,92 (1Н, д, J=7,8 Гц).

[0323]

Тест 1. Оценка связывающей активности в отношении рецептора 5-HT_{1A} человека, рецептора 5-HT_{2A} человека и рецептора D₂ человека.

Аффинность связывания настоящего соединения с человеческим рецептором 5-HT_{1A}, человеческим рецептором 5-HT_{2A} и человеческим рецептором D² измеряли с помощью следующих процедур.

Фракция клеточной мембраны СНО, в которой экспрессировались человеческий рецептор 5-HT_{1A}, человеческий рецептор 5-HT_{2A} и человеческий рецептор D², приобретали у PerkinElmer, Inc. В тесте на оценку аффинности связывания тестируемое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), и каждый образец мембранного рецептора, разбавленный в буфере, смешивали с [³H]8-ОН-DPAT, [³H]кетансерином или [³H]спипероном (все приобретали у PerkinElmer, Inc.) для рецептора 5-HT_{1A}, рецептора 5-HT_{2A} и рецептора D₂, соответственно. Каждую смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем смесь быстро добавляли на фильтровальную пластину из стекловолокна (Multiscreen FB, Millipore, Inc.), покрытую 0,3% водным полиэтиленимином, и фильтровали под вакуумом. Оставшуюся на фильтре радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным счетчиком (PerkinElmer, Inc.). Степень ингибирования связывания рассчитывали по следующей формуле.

[0 3 2 4]

Степень ингибирования связывания в отношении рецептора 5-HT_{1A} (%) = 100-100 x { (количество связывания [³H]8-ОН-DPAT в присутствии тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]8-ОН-DPAT в присутствии 10 мкмоль/л 8-ОН-DPAT) } / { (количество связывания [³H]8-ОН-DPAT в отсутствие тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]8-ОН-DPAT в присутствии 10 мкмоль/л 8-ОН-DPAT) }

[0 3 2 5]

Степень ингибирования связывания в отношении рецептора 5-HT_{2A} (%) = 100-100 x { (количество связывания [³H]Кетансерина в присутствии тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]Кетансерина в присутствии 10 мкмоль/л миансерина) } / { (количество связывания [³H]Кетансерина в отсутствие тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]Кетансерина в присутствии 10 мкмоль/л миансерина) }

[0 3 2 6]

Степень ингибирования связывания в отношении рецептора D₂ (%) = 100-100 x { (количество связывания [³H]Спиперона в присутствии тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]Спиперона в присутствии 10 мкмоль/л Спиперона) } / { (количество связывания [³H]Спиперона в отсутствие тестируемого соединения) } - { (количество связывания [³H]Спиперона в присутствии 10 мкмоль/л Спиперона) }

[0 3 2 7]

Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью анализа Хилла (Physiology, 1910, 40, 190-200). K_i каждого соединения рассчитывали по следующей формуле.

Константа ингибирования связывания (K_i) = IC₅₀/(1+S/Kd)

где S представляет собой концентрацию лиганда; Kd представляет собой константу диссоциации связывания лиганда с мембраной, которая рассчитывается из эксперимента по насыщенному связыванию, проведенного с той же клеточной мембраной. Небольшое

значение K_i означает сильную связывающую способность с рецептором.

Пример	5-HT _{1A} K_i (нмоль/л)	5-HT _{2A} K_i (нмоль/л)	D ₂ K_i (нмоль/л)	D ₂ K_i / 5-HT _{1A} K_i	D ₂ K_i / 5-HT _{2A} K_i
1	21,49	49,00	4958	231	101
2	0,03	0,46	128	3765	278
3	2,70	2,30	1262	467	549
4	9,82	2,40	481	49	200
5	5,78	52,00	7834	1355	151
6	2,58	68,00	8390	3258	123
7	1,46	2,63	265	181	101
8	1,66	1,65	461	277	279
9	18,40	2,24	591	32	264
10	19,99	0,49	442	22	910
11	2,95	1,29	316	107	245
12	7,03	2,80	311	44	111
13	13,10	8,40	483	37	58
14	0,15	1,68	136	899	81
15	0,51	12,00	1556	3071	130
16	18,60	14,00	34023	1829	2430
17	3,46	3,44	689	199	200
18	10,58	3,70	1289	122	348
19	0,75	1,40	690	916	493
20	0,77	2,40	1889	2451	787
21	8,62	2,20	2122	246	965
22	4,10	4,40	2600	634	591
23	9,14	6,00	878	96	146
24	13,23	3,55	230	17	65
25	0,19	3,01	207	1070	69
26	1,52	1,92	223	147	116
27	6,04	3,00	230	38	77
28	13,76	1,40	148	11	106
29	0,68	0,23	143	210	613

30	1,76	0,76	103	58	136
31	0,08	0,47	99	1194	209
32	123,91	60,00	48923	395	815
33	9,35	8,00	1008	108	126
34	6,99	0,70	1398	200	1997
35	3,30	9,30	1290	391	139
36	0,45	0,62	903	2007	1456
37	2,68	0,37	267	100	715
38	13,46	4,44	425	32	96
39	0,84	3,82	1861	2211	488
40	8,47	4,86	376	44	77
41	10,94	2,12	131	12	62
42	2,19	3,39	119	54	35
43	1,30	0,93	222	171	239
44	0,22	0,33	121	558	367
45	1,27	3,10	598	472	193
46	4,78	2,80	715	150	255
47	16,91	17,86	130	8	7
48	4,76	5,00	574	121	115
49	1,47	1,80	690	470	383
50	1,25	3,92	825	662	210
51	0,23	4,20	993	4283	236
52	0,74	4,70	479	643	102
53	6,69	4,02	1081	162	269
54	2,75	6,50	1683	612	259
55	13,63	1,30	697	51	536
56	77,98	0,11	494	6	4323
57	60,90	7,60	973	16	128
58	6,90	2,60	780	113	300
59	1,99	0,45	125	63	278
60	13,67	1,10	260	19	236
61	1,70	0,23	134	79	583

62	0,10	0,92	222	2241	241
63	6,50	0,69	791	122	1146
64	17,42	1,20	430	25	358
65	0,90	0,15	222	245	1480
66	8,68	2,60	841	97	323
67	1,17	1,50	1050	896	700
68	4,11	4,00	853	208	213
69	10,37	1,00	360	35	360
70	14,08	1,50	867	62	578
71	2,64	2,50	305	115	122
72	9,47	7,80	1034	109	133
73	0,97	0,54	234	242	433
74	3,48	0,38	210	60	549
75	2,39	1,10	210	88	191
76	6,48	2,80	472	73	169
77	0,24	0,96	605	2540	630
78	0,46	0,52	343	750	660
79	0,19	0,81	239	1244	295
80	4,50	2,80	1136	252	406
81	27,90	10,00	9302	333	930
82	0,61	0,87	361	593	415
83	11,30	4,00	2782	246	696
84	4,63	4,50	954	206	212
85	100,55	5,30	1071	11	202
86	9,90	3,30	1211	122	367
87	0,12	1,60	94	767	59
88	6,30	10,00	916	145	92
89	3,44	8,00	2250	654	281
90	6,77	8,40	1074	159	128
91	0,57	1,59	103	181	65
92	5,19	2,45	738	142	301
93	9,36	1,30	826	88	635

94	5,24	1,20	236	45	197
95	7,91	5,80	2582	326	445
96	11,84	7,25	103	9	14
97	17,55	2,69	136	8	51
98	11,60	1,77	312	27	176
99	21,49	1,57	280	13	178
100	6,35	5,30	6945	1094	1310
101	60,12	1,90	1022	17	538
102	0,25	2,00	852	3408	426
103	0,47	0,80	129	274	161
104	0,41	0,69	93	226	135
105	6,00	1,10	194	32	176
106	1,63	0,46	804	492	1748
107	0,08	0,40	244	3185	607
108	0,16	0,75	163	1009	217
109	4,30	4,20	601	140	143
110	1,63	2,60	1015	623	390
111	0,91	1,90	1007	1105	530
112	1,58	1,30	169	107	130
113	14,42	3,70	5402	375	1460
114	11,30	2,20	309	27	140
115	1062,88	1,07	>10000	>9,4	>9352,5
116	127,78	26,00	>10000	>78,3	>384,6
117	36,56	19,00	1743	47,7	91,7
118	73,08	10,00	276	3,8	27,6
119	3,90	0,48	105	26,9	217,0
120	339,61	91,00	>10000	>29,4	>109,9
121	60,88	105,00	54	0,9	0,5
122	24,03	8,00	537	22,4	67,2
123	161,91	1,43	1704	10,5	1195,9
124	1039,30	77,00	>10000	>9,6	>129,9
125	13,93	0,27	87	6,3	323,0

126	15,88	0,45	93	5,9	206,3
127	35,74	1,01	203	5,7	200,0
128	83,18	2,14	625	7,5	292,0
129	51,43	20,00	1220	23,7	61,0
130	23,79	5,96	541	22,7	90,8
131	279,43	12,00	>10000	>35,8	>833,3
132	16,01	9,82	750	46,8	76,4
133	327,32	0,95	914	2,8	960,1
134	65,30	4,21	310	4,7	73,5
135	1,40	1,00	62	44,5	62,5
136	75,85	3,20	2303	30,4	719,6
137	186,32	11,23	1082	5,8	96,4
138	27,59	1,61	76	2,8	47,1
139	20,32	2,30	635	31,3	276,1
140	167,93	118,00	>10000	>59,5	>84,7
141	4,16	173,00	>10000	>2405,7	>57,8
142	1,83	164,00	>10000	>5452,0	>61,0
143	26,48	15,00	402	15,2	26,8
144	127,02	27,00	>10000	>78,7	>370,4
145	38,08	1,15	335	8,8	291,1
146	3,02	10,67	772	255,8	72,4
147	124,21	124,00	>10000	>80,5	>80,6
148	156,36	43,19	>10000	>64,0	>231,5
149	184,32	217,12	>10000	>54,3	>46,1
150	5,36	3,09	188	35,1	60,8
151	1,16	2,77	3706	3192,0	1340,3
152	0,38	11,43	2311	6051,2	202,2
153	578,00	12,00	>10000	>17,3	>833,3
154	20,19	13,08	718	35,6	54,9
155	14,04	4,01	114	8,1	28,4
156	5,17	8,59	743	143,6	86,5
157	2,12	14,51	641	302,1	44,2

158	216,60	0,84	327	1,5	388,7
159	254,92	5,83	373	1,5	64,0
160	20,19	0,71	170	8,4	240,3
161	202,67	1,68	216	1,1	128,4
162	13,82	1,13	508	36,7	448,1
163	2,40	1,05	766	319,5	728,5
164	11,67	6,47	819	70,2	126,7
165	0,74	1,20	76	103,4	63,3
166	0,17	2,31	139	820,1	60,2
167	0,14	0,87	71	525,2	81,5
168	1,02	0,18	145	141,4	786,3
169	44,24	0,60	1920	43,4	3177,2
170	35,16	2,45	1681	47,8	686,1
171	16,00	2,60	1405	87,8	540,5
172	3,33	2,44	384	115,1	157,1
173	38,59	22,83	>10000	>259,1	>438,0
174	78,09	71,68	>10000	>128,0	>139,5
175	17,80	13,83	3475	195,2	251,4
176	5,10	8,45	248	48,6	29,3
177	5,63	4,86	237	42,1	48,7
178	530,03	179,18	>10000	>18,9	>55,8
179	283,45	22,85	>10000	>35,3	>437,6
180	32,18	4,28	1555	48,3	363,5
181	48,62	5,96	3690	75,9	619,2
182	10,92	1,58	1398	128,1	883,1
183	21,86	85,00	>10000	>457,5	>117,6
184	2,69	26,99	1497	555,9	55,5
185	3,26	28,28	1170	358,6	41,4
186	16,53	95,00	1276	77,2	13,4
187	1,59	14,47	772	485,6	53,3
188	7,85	15,00	703	89,6	46,9
189	98,41	0,59	307	3,1	523,8

190	49,95	51,36	2461	49,3	47,9
191	817,07	0,34	286	0,4	848,4
192	200,15	0,41	219	1,1	532,3
193	386,90	122,33	>10000	>25,8	>81,7
194	8,49	7,64	1565	184,4	204,8

[0 3 2 8]

Тест 2: Оценка агонистической активности в отношении человеческого рецептора 5-HT_{1A}

Приобретали фракцию клеточной мембраны CHO, в которой экспрессировался человеческий рецептор 5-HT_{1A}, как использовалось в Тесте 1. К буферу, содержащему гуанозиндифосфат, добавляли тестируемое соединение, растворенное в DMSO, каждый образец мембраны рецептора, разбавленный буфером, и [³⁵S] гуанозин-5'-О- [гамма-тио]трифосфат (GTPγS). Смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем смесь быстро добавляли на фильтровальную пластину из стекловолокна (Multiscreen FB, Millipore, Inc.), покрытую 0,3% водным полиэтиленимином, и фильтровали под вакуумом. Радиоактивность, оставшуюся на рецепторе, измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Активность агониста рассчитывали по следующей формуле.

[0 3 2 9]

Активность агониста в отношении рецептора 5-HT_{1A} (%) = 100 × {(количество связывания [³⁵S] GTPγS в присутствии тестируемого соединения)} - (количество связывания [³⁵S] GTPγS в присутствии 20 мкмоль/л GTPγS)} / {(количество связывания [³⁵S] GTPγS в присутствии 100 мкмоль/л 5-HT) - (количество связывания [³⁵S] GTPγS в присутствии 20 мкмоль/л GTPγS)}

Активность агониста в присутствии 10 мкМ каждого соединения показана как максимальная активность (E_{max}) каждого соединения, и концентрация, при которой была получена половина активности E_{max}, рассчитывали как EC₅₀.

Пример	Активность агониста в отношении 5-HT _{1A}			Пример	Активность агониста в отношении 5-HT _{1A}	
	EC ₅₀ (нмоль/л)	E _{max} (%)			EC ₅₀ (нмоль/л)	E _{max} (%)
1	94,67	50		58	42,11	51
2	0,18	69		59	8,00	61
3	10,10	69		60	43,00	54
4	20,78	52		61	9,80	63
5	91,56	60		62	1,01	62

6	28,27	31		63	16,00	73
7	40,43	55		64	191,23	69
8	11,83	50		65	2,10	72
9	95,19	43		66	78,15	67
10	118,68	44		67	3,19	65
11	45,80	55		68	49,26	38
12	96,05	32		69	33,85	45
13	225,99	56		70	79,34	50
14	2,87	42		71	7,34	67
15	7,32	57		72	90,53	57
16	299,71	40		73	7,05	62
17	47,14	52		74	4,42	51
18	18,00	90		75	7,13	56
19	6,70	68		76	4,13	35
20	4,72	52		77	1,30	78
21	18,00	59		78	0,77	66
22	37,98	52		79	6,21	63
23	74,57	55		80	10,70	63
24	63,24	31		81	67,56	60
25	5,85	57		82	8,59	61
26	30,41	50		83	9,61	61
27	55,37	58		84	6,39	59
28	7,59	94		85	41,11	35
29	64,47	42		86	16,00	51
30	5,57	42		87	7,47	76
31	1,32	40		88	37,00	49
32	644,24	39		89	53,79	39
33	463,34	49		90	57,73	65
34	50,29	54		91	8,74	46
35	72,00	68		92	76,24	43
36	2,70	78		93	15,14	41
37	35,00	71		94	79,39	53

38	395,49	56		95	77,86	62
39	9,06	61		96	65,51	33
40	66,01	60		97	446,67	42
41	79,30	45		98	754,56	43
42	23,53	57		99	184,59	40
43	8,50	73		100	86,48	58
44	1,80	76		101	612,38	47
45	25,70	65		102	1,10	74
46	55,33	58		103	5,80	62
47	92,17	65		104	1,99	64
48	19,27	37		105	14,00	74
49	14,84	64		106	38,37	74
50	5,14	59		107	7,67	64
51	2,08	61		108	0,69	71
52	6,61	77		109	17,10	60
53	37,09	72		110	8,22	65
54	38,38	55		111	4,58	51
55	4,30	50		112	9,44	64
56	66,61	58		113	16,00	67
57	836,42	61		114	43,78	64

Пример	Активность агониста в отношении 5-HT _{1A}			Пример	Активность агониста в отношении 5-HT _{1A}	
	EC ₅₀ (нмоль/л)	E _{max} (%)			EC ₅₀ (нмоль/л)	E _{max} (%)
115	2504,50	37		155	74,23	63
116	881,94	60		156	31,03	46
117	570,00	40		157	52,69	47
118	550,00	5		158	921,07	12
119	63,85	35		159	853,80	18
120	630,46	7		160	843,57	43
121	79,44	48		161	6181,05	17

122	121,49	23		162	55,03	61
123	186,05	71		163	10,95	67
124	4978,64	27		164	69,48	48
125	41,86	34		165	74,45	44
126	67,17	60		166	6,22	57
127	56,89	48		167	0,84	60
128	35,94	33		168	100,00	52
129	369,74	31		169	62,93	44
130	840,68	44		170	822,56	42
131	404,73	48		171	38,70	56
132	74,52	59		172	8,20	72
133	290,23	26		173	40,80	50
134	220,86	41		174	193,09	50
135	6,14	54		175	666,82	36
136	562,08	30		176	30,63	40
137	4656,25	19		177	65,73	36
138	100,00	32		178	352,59	63
139	72,69	48		179	546,64	7
140	2296,39	27		180	1260,66	37
141	30,00	44		181	78,99	53
142	8,80	54		182	7,85	40
143	1036,39	31		183	307,69	44
144	749,41	53		184	4,26	59
145	55,14	58		185	95,32	52
146	6,07	55		186	96,96	39
147	436,35	34		187	38,24	55
148	944,17	53		188	82,59	53
149	718,75	16		189	689,72	49
150	36,88	54		190	7208,86	11
151	58,87	48		191	4260,78	14
152	3,31	56		192	7672,04	11
153	658,75	16		193	755,52	27

154	45,09	58		194	46,48	40
-----	-------	----	--	-----	-------	----

[0 3 3 0]

Тест 3: Оценка антагонистической активности по отношению к человеческому рецептору 5-HT_{2A}

Экворин, белок Gα16 и каждый рецептор в течение короткого времени экспрессировались в клетках CHO-K1 (яичник китайского хомячка). Клетки культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C в течение ночи, высевали в 384-луночный планшет, и выдерживали при комнатной температуре в течение 2 или более часов. Добавляли каждое соединение, растворенное в DMSO, и изменения люминесценции измеряли с помощью системы функционального скрининга лекарственных средств FDSS/μCELL (Hamamatsu Photonics K.K.). Агонистическую активность рассчитывали по следующей формуле.

[0 3 3 1]

Антагонистическая активность (%) = {(Люминесценция лунки в присутствии 1 нмоль/л 5-НТ - Люминесценция лунки, содержащей растворитель) - (Люминесценция лунки в присутствии тестируемого соединения и 1 нмоль/л 5-НТ - Люминесценция лунки, содержащей растворитель)} / (Люминесценция лунки в присутствии 1 нмоль/л 5-НТ - Люминесценция лунки, содержащей растворитель)

Концентрацию тестируемого соединения при которой было получено 50% антагонистической активности, рассчитывали как IC₅₀. Результаты показаны ниже.

Пример	Антагонистическая активность в отношении 5- НТ _{2A}		Пример	Антагонистическая активность в отношении 5-НТ _{2A}
	IC ₅₀ (нмоль/л)			IC ₅₀ (нмоль/л)
1	44,61		58	97,00
2	2,00		59	9,00
3	8,60		60	3,91
4	9,95		61	22,00
5	676,00		62	7,11
6	651,00		63	8,00
7	7,83		64	9,00
8	5,31		65	6,00
9	2,64		66	48,00
10	0,71		67	23,00
11	2,51		68	44,00
12	3,96		69	7,10

13	71,00		70	9,30
14	5,56		71	67,00
15	11,32		72	72,00
16	132,00		73	6,30
17	21,00		74	7,00
18	36,00		75	6,80
19	54,00		76	30,00
20	33,00		77	7,20
21	30,00		78	7,70
22	94,00		79	8,70
23	7,29		80	55,00
24	33,00		81	83,00
25	5,54		82	46,00
26	4,49		83	49,00
27	4,11		84	73,40
28	9,80		85	6,90
29	3,70		86	1,80
30	43,00		87	34,00
31	2,71		88	52,00
32	95,00		89	96,00
33	68,00		90	45,00
34	8,00		91	6,25
35	74,00		92	4,36
36	6,00		93	46,00
37	5,60		94	41,00
38	24,00		95	66,00
39	84,00		96	20,00
40	8,70		97	6,47
41	34,00		98	53,00
42	5,87		99	2,07
43	6,52		100	48,00
44	4,11		101	46,00

45	27,00		102	50,00
46	52,00		103	10,00
47	4,96		104	6,40
48	76,00		105	5,50
49	7,02		106	8,10
50	8,37		107	8,30
51	19,56		108	7,50
52	12,00		109	73,00
53	8,03		110	42,38
54	13,00		111	17,00
55	9,00		112	32,00
56	6,00		113	8,63
57	76,75		114	3,60

Пример	Антагонистическая активность в отношении 5- НТ _{2A}		Пример	Антагонистическая активность в отношении 5-НТ _{2A}
	IC ₅₀ (нмоль/л)			IC ₅₀ (нмоль/л)
115	4,28		155	37,15
116	49,66		156	50,97
117	51,30		157	114,75
118	83,58		158	24,77
119	7,00		159	9,67
120	911,86		160	6,70
121	57,36		161	30,88
122	170,26		162	7,67
123	22,89		163	7,22
124	119,70		164	85,45
125	7,15		165	15,38
126	8,28		166	47,15
127	25,10		167	37,85
128	14,27		168	6,38

129	61,82		169	5,90
130	23,17		170	54,91
131	9,53		171	45,87
132	31,75		172	99,54
133	8,16		173	183,99
134	65,63		174	722,66
135	6,09		175	306,62
136	7,44		176	61,71
137	2,40		177	24,83
138	6,81		178	2021,03
139	35,01		179	70,75
140	372,72		180	72,69
141	976,29		181	96,85
142	3914,57		182	73,50
143	7,47		183	383,70
144	355,91		184	95,50
145	19,03		185	68,66
146	198,87		186	91,51
147	414,93		187	89,72
148	45% при 10 мкМ		188	67,71
149	267,19		189	1,56
150	31,27		190	236,72
151	23,56		191	3,37
152	82,72		192	6,25
153	65,92		193	143,11
154	315,92		194	47,68

[0 3 3 2]

Тест 4: Тест на метаболическую стабильность в микросомах печени человека

Стабильность настоящего соединения в метаболизме микросом печени человека оценивали, как указано ниже. Микросомы печени человека были получены от Xenontech. Микросомы печени человека, NADPH и каждое тестируемое соединение смешивали в 25 ммоль/л фосфатном буферном растворе (pH 7,4) для достижения следующих концентраций, как показано ниже, и смесь инкубировали при 37°C в течение 30 минут.

- Микросома печени человека: 0,1 мг/мл

- NADPH: 3,2 ммоль/л

- тестируемое соединение: 0,1 мкмоль/л

Остаточное соотношение тестируемого соединения в каждом образце через 30 минут измеряли с помощью LC-MS, и метаболическую стабильность в микросомах печени человека рассчитывали по следующей формуле.

Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка) = - LN (остаточное соотношение)/30/0,1

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

Пример	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)		Пример	Метаболическая стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)
1	<0,01		54	<0,01
2	0,22		55	0,161
3	<0,01		56	0,195
4	0,011		57	0,013
5	<0,01		58	0,092
6	0,061		59	0,173
7	0,041		60	0,018
8	0,064		61	0,056
9	0,100		62	0,505
11	0,245		63	<0,01
12	0,02		64	0,064
13	<0,01		65	0,126
14	<0,01		66	0,357
15	0,055		67	0,269
16	<0,01		68	0,056
17	<0,01		75	0,174
18	0,124		76	0,018
19	0,378		77	0,119
20	0,091		78	0,459
21	0,323		79	0,409
22	0,039		80	0,012
23	0,109		81	<0,01

24	0,018		82	0,072
25	0,398		83	0,135
26	<0,01		85	0,046
27	0,048		87	0,458
28	0,017		88	<0,01
29	0,063		89	0,050
30	0,065		90	0,070
31	0,305		91	<0,05
32	<0,01		92	0,065
33	0,074		93	0,149
34	0,124		94	0,368
35	<0,01		95	0,143
36	0,085		96	0,019
37	0,017		97	<0,01
38	0,136		98	0,013
39	0,016		99	<0,01
40	0,278		102	0,194
41	<0,01		103	<0,01
42	0,100		104	0,358
43	<0,01		105	0,101
44	0,04		106	0,244
45	0,032		107	0,210
46	0,018		108	0,119
47	0,418		109	<0,01
48	<0,01		110	0,353
49	0,063		111	0,254
50	0,038		112	0,459
51	0,074		113	0,079
52	0,043		114	0,102
53	0,436		115	<0,05

Пример	Метаболическая стабильность		Пример	Метаболическая
--------	-----------------------------	--	--------	----------------

	в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)			стабильность в микросомах печени человека (мл/мин/мг белка)
116	0,1		159	<0,05
117	<0,05		160	0,13
121	<0,05		161	<0,05
122	<0,05		162	0,196
123	<0,05		163	0,118
125	<0,05		164	0,097
126	0,135		165	0,265
127	<0,05		166	<0,05
128	<0,05		167	0,413
129	0,084		168	0,924
130	<0,05		170	<0,05
131	<0,05		171	<0,05
132	0,148		175	0,125
133	<0,05		176	<0,05
134	<0,05		177	0,095
135	<0,05		179	<0,05
136	0,598		180	0,469
137	<0,05		181	0,791
138	0,083		182	0,726
139	<0,05		183	<0,05
144	<0,05		184	<0,05
145	0,302		185	<0,05
146	<0,05		186	0,095
150	<0,05		187	<0,05
153	<0,05		188	<0,05
154	<0,05		189	<0,05
155	0,121		190	<0,05
156	<0,05		191	<0,05

157	<0,05		192	<0,05
158	0,113		194	<0,05

[0 3 3 3]

Тест 5: Прогностический тест период полувыведения у человека

Период полувыведения настоящего соединения у человека был прогнозирован способом, указанным ниже.

Настоящее соединение вводили внутривенно обезьянам яванского макака в виде водного раствора в 0,01 моль/л хлористоводородной кислоты. Кровь собирали через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов и 24 часа после введения. Плазму получали из собранной крови, концентрацию лекарства в плазме измеряли с помощью LC-MS, и рассчитывали объем распределения у обезьяны по переходу концентрации.

Степень несвязанной фракции настоящего соединения в сыворотке крови человека или обезьяны измеряли методом равновесного диализа.

Период полувыведения в организме человека рассчитывали по следующей формуле с использованием результатов распределения объема обезьяны, степени несвязанной фракции в сыворотке крови человека или обезьяны и метаболической стабильности в микросомах печени человека, полученных в тесте 3.

Объем распределения у человека=Объем распределения у обезьяны x Степень несвязанной фракции в сыворотке крови человека/Степень несвязанной фракции в сыворотке обезьян

Печеночный клиренс человека = (Печеночный кровоток человека x Степень несвязанной фракции в сыворотке крови человека x 56,7 x метаболическая стабильность в микросомах печени человека) / (Печеночный кровоток человека+Степень несвязанной фракции в сыворотке крови человека x 56,7 x метаболическая стабильность в микросомах печени человека)

Период полувыведения у человека=0,693 x Объем распределения у человека/Печеночный клиренс человека

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

Пример	Период полувыведения у человека (ч)
3	>30
37	8
80	10
88	>23
103	>45

[0 3 3 4]

Тест 6-1: Оценка ингибирующей активности в отношении канала hERG

Ингибирующую активность настоящего соединения в отношении канала hERG измеряли методом локальной фиксации потенциала на целой клетке с помощью системы

автоматического фиксации потенциала с использованием клеток CHO, в которых канал hERG, участвующий в быстрой активации калиевого тока замедленного выпрямления (I_{Kr}) человека, был принудительно экспрессирован.

(Получение клеточной суспензии)

Клетки hERG-CHO, приобретенные у ChanTest Corp. культивировали в CO₂-инкубаторе при 37°C и диссоциировали из колбы с трипсином незадолго до измерения тока hERG для получения суспензии клеток.

(Получение раствора)

Внеклеточную и внутриклеточную жидкость, использованную при измерении, получали следующим образом.

Внеклеточная жидкость: 2 ммоль/л CaCl₂, 1 ммоль/л MgCl₂, 10 ммоль/л HEPES, 4 ммоль/л KCl, 145 ммоль/л NaCl, 10 ммоль/л глюкоза

Внутриклеточная жидкость: 5,4 ммоль/л CaCl₂, 1,8 ммоль/л MgCl₂, 10 ммоль/л HEPES, 31 ммоль/л KOH, 10 ммоль/л EGTA, 120 ммоль/л KCl, 4 ммоль/л Na₂-ATP

Раствор тестируемого соединения: Тестируемое соединение растворяли в DMSO до достижения концентрации 2 ммоль/л или 20 ммоль/л, для получения раствора тестируемого соединения. Растворы тестируемого соединения дополнительно разбавляли в 200 раз внеклеточной жидкостью и последовательно разбавляли внеклеточной жидкостью для получения раствора тестируемого соединения в каждой концентрации, которая необходима для расчета значения IC₅₀ ингибирования hERG.

(Измерение текущего значения и анализ данных)

Клеточная суспензия, внеклеточная жидкость, внутриклеточная жидкость и аналитический планшет устанавливали в системе автоматической фиксации потенциала, и ток hERG измеряли с помощью метода локальной фиксации потенциала на целой клетке. Протокол напряжения был следующим: исходный потенциал устанавливали при -80 мВ, импульс деполяризации подавали от -50 мВ до +20 мВ в течение 5 секунд, импульс реполяризации подавали на уровне -50 мВ в течение 5 секунд, затем потенциал возвращали до исходного потенциала. Каждый импульсный интервал составлял 15 секунд. Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Qpatch Assay Software (Biolin Scientific). Тест проводили путем постепенного применения 4 концентраций каждого тестируемого соединения, и в качестве оцененных данных определяли среднее значение максимальных пиковый следовых токов, которые были получены из последних 3 стимуляций в каждой концентрации. Основываясь на степени ингибирования тока для предварительно приложенного тока при каждой концентрации каждого тестируемого соединения, значение IC₅₀ вычисляли по уравнению Хилла с помощью программного обеспечения. Результаты показаны ниже.

Пример	IC ₅₀ ингибирования hERG (ммоль/л)	IC ₅₀ ингибирования hERG (нмоль/л)/ 5-HT _{1A} Ki (нмоль/л)	IC ₅₀ ингибирования hERG (нмоль/л)/ 5-HT _{2A} Ki (нмоль/л)
--------	--	--	--

1	>10	>465	>204
2	2,5	74968	5541
3	7,9	2944	3456
4	0,4	45	184
5	2,4	413	46
6	2,2	842	32
7	5,2	3567	1981
8	2,0	1201	1207
9	2,3	125	1027
11	2,6	894	2044
12	0,3	43	107
13	1,1	87	136
14	0,8	5568	500
15	1,6	3244	137
16	>10	538	714
17	1,0	288	289
18	5,9	559	1598
19	5,2	6868	3694
20	5,4	6964	2237
21	8,0	930	3642
22	1,9	458	427
23	1,9	207	316
24	0,4	31	115
25	0,4	2152	138
26	0,8	519	411
27	1,3	222	448
28	1,4	101	992
29	2,3	3393	9903
30	0,9	530	1229
31	1,2	15055	2641
32	5,5	45	92
33	0,6	61	72

34	2,5	356	3551
35	1,5	453	161
36	3,2	7112	5162
37	1,0	364	2615
38	0,5	41	124
39	1,8	2165	478
40	1,8	207	361
41	0,5	42	217
42	2,4	1084	701
43	2,1	1630	2274
44	7,7	35615	23390
45	7,0	5494	2244
46	3,7	783	1336
47	4,0	239	226
48	1,2	250	238
49	5,9	3997	3259
50	8,5	6839	2175
51	5,1	22043	1217
52	4,9	6587	1044
53	5,8	875	1456
54	>10	>3637	>1538
55	>10	>734	>7692
56	7,6	97	66474
57	2,2	35	283
58	6,0	865	2298
60	0,7	51	640
61	>10	>5882	>43478
62	1,5	15540	1673
63	7,8	1193	11235
64	7,7	440	6380
65	4,4	4916	29636
66	2,1	238	794

67	1,6	1344	1049
68	<0,27	<66	<68
75	1,2	491	1068
76	<0,27	<42	<96
77	4,6	19331	4796
78	5,5	11955	10510
79	4,5	23167	5496
80	15,4	3423	5502
81	>10	>358	>1000
82	1,9	3139	2195
83	8,0	712	2011
85	>10	>99	>1887
87	0,5	4201	322
88	5,6	896	564
89	1,3	375	161
90	>10	>1477	>1190
93	6,6	709	5102
94	2,3	447	1951
96	1,2	97	159
97	2,6	148	969
98	1,1	98	644
99	2,9	134	1835
101	4,1	68	2165
102	1,0	4120	515
103	1,4	3045	1790
104	0,7	1637	977
105	7,9	1312	7154
106	4,8	2936	10424
107	1,7	22493	4285
108	2,8	17530	3776
109	11,3	2639	2702
110	2,4	1474	924

111	1,9	2052	984
112	2,2	1369	1663
113	7,0	487	1897
114	2,7	235	1207
115	5,0	5	4676
116	5,3	41	204
117	4,4	120	232
121	<0,3	<5	<3
123	3,9	24	2737
125	<0,3	<22	<1111
126	<0,3	<19	<665
127	0,6	17	591
130	1,6	67	268
131	>3,0	>11	>250
132	0,7	44	71
133	4,7	14	4935
134	3,5	54	831
135	0,7	499	700
136	6,0	79	1875
137	7,7	41	686
138	1,2	43	744
139	3,8	187	1652
143	0,8	30	53
145	>3,0	>79	>2607
146	0,3	99	28
150	1,2	224	388
153	7,1	12	592
154	0,7	35	54
155	0,7	50	175
156	2,1	406	245
157	1,6	754	110
162	1,2	87	1059

163	1,4	584	1332
164	1,0	86	155
165	7,9	10736	6579
166	1,0	5890	433
167	1,8	13297	2064
168	<0,3	<293	<1628
170	7,4	210	3020
171	6,6	413	2538
175	3,5	197	253
176	1,0	196	118
177	3,7	657	761
179	>10	>35	>438
183	>3,0	>137	>35
184	0,8	297	30
185	0,7	214	25
186	2,0	121	21
187	0,3	189	21
188	1,9	242	127
189	1,8	18	3067
190	1,6	32	31
191	2,6	3	7713
192	0,7	3	1700
194	4,9	577	641

[0 3 3 5]

Тест 6-2: Оценка ингибирующей активности в отношении канала hERG

Ингибирующую активность настоящего соединения в отношении канала hERG измеряли методом локальной фиксации потенциала на целой клетке с помощью системы автоматического фиксации потенциала с использованием клеток CHO, в которых канал hERG, участвующий в быстрой активации калиевого тока замедленного выпрямления (I_{Kr}) человека, принудительно экспрессируется.

(Получение клеточной суспензии)

Клетки hERG-CHO, приобретенные у ChanTest Corp. инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37°C и диссоциировали из колбы с трипсином незадолго до измерения тока hERG для получения суспензии клеток.

(Получение раствора)

Внеклеточные и внутриклеточные жидкости, которые использовали при измерении, получали следующим образом:

Внеклеточная жидкость: 2 ммоль/л CaCl_2 , 1 ммоль/л MgCl_2 , 10 ммоль/л HEPES, 4 ммоль/л KCl, 145 ммоль/л NaCl, 10 ммоль/л глюкоза

Внутриклеточная жидкость: 10 ммоль/л HEPES, 10 ммоль/л EGTA, 20 ммоль/л KCl, 130 ммоль/л KF

Раствор тестируемого соединения: Тестируемые соединения растворяли в DMSO до достижения концентрации 2 ммоль/л или 20 ммоль/л, для получения раствора каждого тестируемого соединения. Растворы тестируемого соединения дополнительно разбавляли в 200 раз внеклеточной жидкостью и последовательно разбавляли внеклеточной жидкостью для получения раствора тестируемого соединения в каждой концентрации, которая необходима для расчета значения IC_{50} ингибирования hERG.

(Измерение текущего значения и анализ данных)

Клеточную суспензию, внеклеточную жидкостью, внутриклеточную жидкостью и аналитический планшет устанавливали в системе автоматической фиксации потенциала, и ток hERG измеряли с помощью метода локальной фиксации потенциала на целой клетке. Протокол напряжения был следующим: исходный потенциал устанавливали при -80 мВ, импульс деполяризации подавали от -50 мВ до +20 мВ в течение 5 секунд, импульс реполяризации подавали на уровне -50 мВ в течение 5 секунд, затем потенциал возвращали до исходного потенциала. Каждый импульсный интервал составлял 15 секунд. Анализ данных проводили с помощью программного обеспечения Analysis Software for Qube (Sophion Sophion). Тест проводили путем постепенного применения 4 концентраций каждого тестируемого соединения, и в качестве оцененных данных определяли среднее значение максимальных пиковый следовых токов, которые были получены из последних 3 стимуляций в каждой концентрации. Основываясь на степени ингибирования тока для предварительно приложенного тока при каждой концентрации каждого тестируемого соединения, значение IC_{50} вычисляли по уравнению Хилла с помощью программного обеспечения.

Результаты показаны в нижеследующей таблице.

Пример	IC_{50} ингибирования hERG (мкмоль/л)	IC_{50} ингибирования hERG (нмоль/л)/ 5-HT _{1A} Ki (нмоль/л)	IC_{50} ингибирования hERG (нмоль/л)/ 5-HT _{2A} Ki (нмоль/л)
91	1,8	3171	1129
92	>10	>1926	>4076

[0 3 3 6]

Тест 7: Оценка подавления гиперактивности, вызванной МК-801

Использовали самцов крыс SD в возрасте 7 недель. Жидкости для введения тестируемых соединений получали суспендированием их в растворителе 0,5% метилцеллюлозы, а жидкость для введения МК-801 получали путем растворения его в

солевом растворе.

Тест подавления гиперактивности, вызванной МК-801, проводили следующим образом с Supermex, программой сбора данных CompACT AMS и прозрачной пластиковой клеткой от Muromachi Kikai Co., Ltd.

Животных помещали в клетку, и начинали измерять количество движений. Через 45 минут клетку с крысами осторожно брали и вводили жидкости соединений (растворитель или суспензию тестируемого соединения) или жидкость для введения МК-801 (растворитель или раствор МК-801) перорально или подкожно, соответственно. Клетку прикрепляли к месту измерения. Измерение количества движений завершали через 2 часа и 30 минут после начала измерения. Данные, которые были получены за 90 минут между 1 часом (15 минут после введения соединений или МК-801) и 2 часа и 30 минут после начала измерения, использовали в качестве результатов теста для суммирования количества движений в течение 90 минут каждого индивида.

Анализ результатов тестов проводили следующим образом.

Параметрическое множественное сравнение Даннета (уровень значимости: двусторонний 5%) было выполнено для группы, которой вводили тестируемые соединения, и группы, которой вводили растворитель. Когда группа, которой вводили тестируемое соединение, показала значительное уменьшение количества движений по сравнению с группой, которой вводили растворитель, было определено, что соединение обладает антипсихотической активностью. Результаты описанного выше теста показаны на фиг. 1 и 2.

[0 3 3 7]

Тест 8: Оценка связывающей активности в отношении рецептора, связанного с побочными эффектами

Аффинность связывания настоящих соединений с рецептором, связанным с побочными эффектами (например, адренергическим α -рецептором, гистаминовым рецептором и мускариновым рецептором), можно измерить следующим способом.

Оценочный тест на связывание проводили следующим образом с фракцией клеточной мембраны СНО, в которой экспрессировался рецептор-мишень человека. Тестируемое соединение, растворенное в диметилсульфоксиде (DMSO), каждый образец мембраны рецептора, разбавленный буфером, и [3H]-меченный лиганд, который имеет сильную аффинность связывания с каждым целевым рецептором, смешивали. Каждую смесь инкубировали при комнатной температуре, быстро добавляли на фильтровальную пластину из стекловолокна (Multiscreen FB, Millipore, Inc.), и фильтровали под вакуумом. Оставшуюся на фильтре радиоактивность измеряли жидкостным сцинтилляционным счетчиком (PerkinElmer, Inc.). Степень ингибирования связывания рассчитывали по следующей формуле. Контрольное соединение, которое имеет сильную аффинность связывания с целевым рецептором, использовали для расчета количества неспецифического связывания с образцом мембраны рецептора вместо тестируемого соединения.

[0 3 3 8]

Степень ингибирования связывания с целевым рецептором (%) = $100 - 100 \times \frac{\{(\text{количество связывания } [^3\text{H}]\text{-меченного лиганда в присутствии тестируемого соединения}) - (\text{количество связывания } [^3\text{H}]\text{-меченного лиганда в присутствии } 10 \text{ мкмоль/л контрольного соединения})\}}{\{(\text{количество связывания } [^3\text{H}]\text{-меченного лиганда в отсутствие тестируемого соединения}) - (\text{количество связывания } [^3\text{H}]\text{-меченного лиганда в присутствии } 10 \text{ мкмоль/л контрольного соединения})\}}$

[0 3 3 9]

Тест 9: Оценка свойств субстрата Р-гр

NFR (Net Flux Ratio), который является показателем свойств субстрата Р-гр, можно рассчитать следующим образом. Клетки MDCKII (клетки Мадин-Дарби почек собак штамм II) и клетки MDR1-MDCKII, в которых сверхэкспрессируется MDR1 (белок множественной лекарственной резистентности 1), использовали для измерения коэффициента кажущейся проницаемости (Papp AB) от просвета (A) до базальной мембраны (B) и коэффициента кажущейся проницаемости (Papp BA) от базальной мембраны (B) до просвета (A) как клеток MDCKII, так и клеток MDR1-MDCKII. NFR (Net Flux Ratio) был рассчитывали из отношения между отношением (Papp B-A/Papp A-B) коэффициента кажущейся проницаемости клеток MDR1-MDCKII и отношением коэффициента кажущейся проницаемости клеток MDCKII.

[0 3 4 0]

Результаты теста 9 показаны в нижеследующей таблице.

Пример	NFR		Пример	NFR
1	3,7		60	1,5
2	1,2		61	1,5
3	1,1		62	1,3
4	2,9		63	2,3
7	2,0		64	2,2
11	1,1		65	1,3
12	1,8		67	1,4
13	0,9		68	1,0
15	3,8		77	1,9
18	1,6		78	1,5
20	0,9		79	1,1
22	2,4		80	1,8
23	1,1		82	1,3
25	1,5		90	1,2

29	1,5		102	1,2
36	1,8		103	1,4
37	1,4		105	1,5
38	1,1		107	1,5
43	2,2		108	1,5
44	1,7		109	1,3
45	1,3		130	3,0
46	1,5		146	2,3
48	4,2		156	3,6
49	2,6		162	1,8
50	2,1		165	1,6
51	2,9		166	1,5
52	3,0		167	1,7
54	6,6		171	1,4
55	2,0		177	1,0
56	1,3		185	2,4
57	0,8		187	1,6
58	1,4		189	5,2
59	1,1		191	2,6

[0 3 4 1]

Тест 10: Оценка внутримозговой переносимости (тест на внутримозговую переносимость крыс)

В этом тесте внутримозговую переносимость настоящих соединений оценивали нижеследующим способом. Настоящие соединения вводили подкожно в виде раствора в физиологическом растворе или перорально в виде суспензии в метилцеллюлозе крысам SD или WKY в возрасте 7 недель. Плазму и мозг собирали через 0,5 часа, 1 час или 2 часа после введения для измерения концентраций лекарственного средства в плазме и головном мозге с помощью LC-MS.

Степени связывания настоящего соединения с белками плазмы и мозга измеряли методом равновесного диализа.

Кр, u ,мозг (соотношение концентраций несвязанного лекарственного средства между мозг/плазма) может быть рассчитано путем применения концентраций соединения в плазме и мозге и степеней связывания с белками плазмы и мозга, полученных в результате вышеуказанного теста, по следующей формуле.

Кр, u ,мозг = (концентрация соединения в мозге x (100 - Степень связывания с

белком мозга (%)) / 100) / (концентрация соединения в плазме x (100 - Степень связывания с белком плазмы (%)) / 100)

[0 3 4 2]

Результаты теста 10 показаны в нижеследующей таблице.

Пример	Кр, ии,мозг		Пример	Кр, ии,мозг
2	1,27		61	0,98
3	0,44		63	0,04
35	1,44		65	0,50
36	0,08		80	0,09
37	0,91		88	1,02
43	0,18		103	3,62
44	0,02		109	0,44
45	0,21		171	0,28
46	0,06			
51	0,06			

[0 3 4 3]

Тест 11: Оценка гепатотоксического риска (анализ захвата дансил глутатиона (dGSH))

Настоящее соединение метаболизировалось в микросомах печени, и реактивный метаболит, который реагирует с дансил глутатионом (dGSH), был обнаружен и количественно определен по полученному метаболиту. Измерения проводили с помощью роботизированной платформы для скрининга (Tecan) для метаболической реакции и с помощью системы UPLC для флуоресцентного детектирования (Waters) для определения концентрации связывания метаболита с dGSH.

[0 3 4 4]

(Получение раствора)

Настоящее соединение растворяли в DMSO для получения 10 ммоль/л раствора тестируемого соединения. 7,6 мл калий-фосфатного буфера (500 ммоль/л, pH 7,4), 1,9 мл микросомы печени человека (Xenotech, 20 мг белка/мл) и 1,27 мл чистой воды смешивали для получения раствора микросом. К 3,78 мл раствора микросом добавляли 0,67 мл чистой воды для получения раствора микросом (dGSH(-)). К 6,48 мл раствора микросом добавляли 1,14 мл раствора dGSH (20 ммоль/л) для получения раствора микросом (dGSH(+)). 80,9 мг NADPH растворяли в 30 мл чистой воды для получения раствора кофактора. 33 мг трис(2-карбоксиэтил)фосфина (TECP) растворяли в 115 мл метанола для получения раствора для остановки реакции.

[0 3 4 5]

(Реакция)

12 мкл раствора тестируемого соединения смешивали с 388 мкл чистой воды, и смесь распределяли по 50 мкл в 6 лунок 96-луночного планшета. 6 лунок разделяли на 3 группы по 2 лунки, и каждая была названа «реакционной группой», «непрореагировавшей группой» и «группой без dGSH». К «реакционной группе» и «непрореагировавшей группе» добавляли раствор микросом (dGSH(+)), и к «группе без dGSH» добавляли раствор микросом (dGSH(-)) по 50 мкл каждой. К «реакционной группе» и «группе без dGSH» добавляли раствор кофактора, и к «непрореагировавшей группе» добавляли чистую воду по 50 мкл каждой. После инкубирования при 37°C в течение 60 минут, раствор для остановки реакции добавляли по 450 мкл каждого для остановки реакции. К «реакционной группе» и «группе без dGSH» добавляли чистую воду, а к «непрореагировавшей группе» добавляли раствор кофактора по 50 мкл каждой. Планшет охлаждали при -20°C в течение 1 часа, и растворы центрифугировали (4000 об/мин, 10 минут). Супернатанты собирали в другой планшет и подвергали анализу.

[0 3 4 6]

(Анализ)

Концентрацию связывания метаболит-dGSH измеряли следующим способом, используя систему UPLC для флуоресцентного детектирования (Waters).

Колонка: Waters ACQUITY UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1×10 мм

Элюент: А, 0,2% водная муравьиная кислота; В, 0,2% муравьиная кислота/ацетонитрил

Градиент: В, 20% (0 мин) -> 70% (9,33 мин) -> 90% (10,63 мин) -> 20% (11 мин) -> 20% (14 мин)

Интенсивность флуоресценции корректировали композицией органического растворителя во время элюирования, поскольку интенсивность флуоресценции изменяется в зависимости от композиции органического растворителя.

[0 3 4 7]

Результаты теста 11 показаны в нижеследующей таблице..

Пример	Концентрация связывания метаболит-dGSH (мкМ)		Пример	Концентрация связывания метаболит-dGSH (мкМ)
1	0,052		61	N.D.
2	N.D.		62	0,162
3	N.D.		63	N.D.
4	0,116		64	N.D.
5	N.D.		65	N.D.
6	0,262		66	N.D.

7	N.D.		67	N.D.
8	N.D.		68	0,294
9	0,141		75	N.D.
11	N.D.		76	N.D.
12	0,146		77	N.D.
13	N.D.		78	N.D.
14	N.D.		79	N.D.
15	N.D.		80	0,166
16	0,18		81	N.D.
17	N.D.		82	0,391
19	0,337		83	1,705
20	0,188		85	0,509
21	N.D.		87	0,75
22	0,089		88	N.D.
23	0,727		89	0,122
24	0,31		90	N.D.
25	N.D.		91	0,149
26	N.D.		92	0,34
27	N.D.		93	N.D.
28	N.D.		94	N.D.
29	0,181		95	N.D.
30	N.D.		96	0,174
31	0,201		97	N.D.
32	0,553		100	N.D.
33	0,214		102	N.D.
34	N.D.		103	N.D.
35	N.D.		104	N.D.
36	N.D.		105	0,187
37	N.D.		106	N.D.
38	N.D.		107	N.D.
39	N.D.		108	N.D.
40	N.D.		109	0,056

41	N.D.		111	0,14
42	N.D.		112	10,23
43	N.D.		113	N.D.
44	N.D.		114	N.D.
45	N.D.		115	1,116
46	N.D.		116	0,658
47	N.D.		117	0,285
48	0,166		121	0,568
49	0,125		122	0,14
50	N.D.		123	N.D.
51	N.D.		125	0,131
52	N.D.		126	5,351
53	N.D.		127	4,685
55	N.D.		128	0,963
56	N.D.		129	N.D.
57	0,12		130	N.D.
58	N.D.		131	N.D.
59	N.D.		132	2,207
60	N.D.		133	N.D.
(N.D. означает ниже предела обнаружения.)				
Пример	Концентрация связывания метаболит- dGSH (мкМ)		Пример	Концентрация связывания метаболит-dGSH (мкМ)
135	N.D.		168	N.D.
136	0,166		170	0,658
137	N.D.		171	0,11
138	N.D.		175	N.D.
139	N.D.		176	N.D.
143	0,833		177	N.D.
144	0,215		179	N.D.
145	0,228		180	N.D.

146	N.D.		181	N.D.
150	N.D.		182	N.D.
153	7,646		183	0,334
154	N.D.		184	0,342
155	N.D.		185	N.D.
156	N.D.		186	0,283
157	0,146		187	N.D.
162	N.D.		188	0,101
163	N.D.		189	N.D.
164	0,334		190	N.D.
165	0,155		191	9,709
166	5,684		192	N.D.
167	2,909		194	N.D.
(N.D. означает ниже предела обнаружения.)				

[0 3 4 8]

Тест 12: Оценка индукции активности ферментов

Индукцию активности ферментов настоящего соединения измеряли следующим способом.

- Получение среды для индукции

Раствор тестируемого соединения в DMSO (10 ммоль/л) разбавляли бессывороточной средой для индукции НераRG для получения 1 мкмоль/л или 10 мкмоль/л среды для индукции (содержащей 0,1% DMSO).

- Культура клеток

После размораживания клеток НераRG клетки разбавляли до $1,25 \times 10^6$ жизнеспособных клеток/мл с помощью среды для размораживания НераRG и высевали в каждую лунку 96-луночного планшета, покрытого коллагеном I, при $1,0 \times 10^5$ клеток/лунку. Клетки инкубировали при 5% CO₂ при 37°C в течение 6 часов. После подтверждения клеточной адгезии среду заменяли свежей средой для размораживания НераRG, и клетки инкубировали в условиях 5% CO₂ при 37°C в течение 3 дней. Затем среду для размораживания НераRG удаляли, и к ней добавляли среду для индукции, содержащую тестируемые соединения в каждой концентрации, и клетки инкубировали в течение 48 часов. Среда для индукции меняли каждые 24 часа.

- Анализ вариации экспрессии мРНК

РНК очищали с помощью RNeasy 96, а кДНК синтезировали с помощью SuperScript IV VILO Master Mix. Измерение экспрессии мРНК осуществляли с помощью ПЦР в реальном времени с использованием набора для анализа экспрессии генов TaqMan Gene Expression Assays и TaqMan Fast Advanced Master Mix.

- Расчет кратности индукции

Кратность индукции каждой молекулы CYP рассчитывали следующим образом.

Кратность индукции = $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$

$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct(\text{Лечение тестируемым соединением}) - \Delta Ct(\text{Обработка растворителем-контролем})$

$\Delta Ct = Ct(\text{целевой ген}) - Ct(\text{Эндогенный контрольный ген})$

Ct: Циклы с определенной интенсивностью флуоресценции (пороговый цикл)

[0 3 4 9]

Результаты теста 12 показаны в нижеследующей таблице..

Пример	Концентрация (мкмоль/л)	Кратность индукции (мРНК)		
		CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4
37	1	0,994	1,32	1,43
	10	1,59	1,58	4,14
103	1	1,09	2,03	5,24
	10	0,875	2,24	18,0

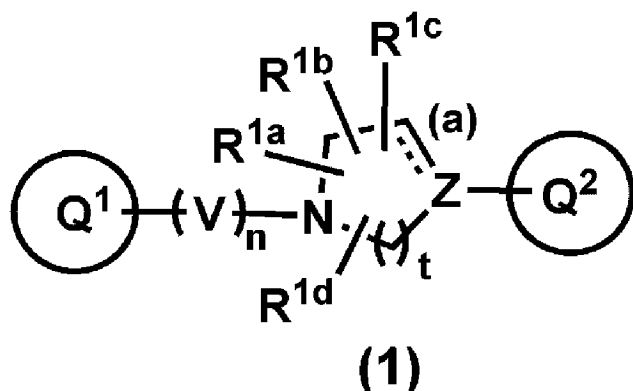
Промышленная применимость

[0 3 5 0]

Настоящее соединение проявляет антагонистическую активность в отношении рецептора серотонина 5-HT_{2A} и агонистическую активность в отношении рецептора серотонина 5-HT_{1A}, и, следовательно, настоящее соединение является полезным в качестве лекарственного средства для лечения нейropsychиатрических расстройств.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1):



где V представляет собой $CR^A R^B$;

n имеет значение 1 или 2;

Z представляет собой атом азота, атом углерода или $-CR^J-$;

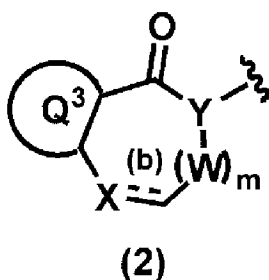
t имеет значение 1, 2, или 3;

связь (a), отмеченная пунктирной линией, является одинарной или двойной связью;

R^A и R^B являются каждый, независимыми, где каждый символ может быть независимо одинаковым или различным, когда каждый символ существует во множестве, и представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{3-10} циклоалкил (где алкильные, алкокси и циклоалкильные фрагменты могут быть каждый независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена);

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо представляют собой атом водорода, атом галогена или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена;

Кольцо Q^1 представляет собой группу следующей формулы (2):



где кольцо Q^3 представляет собой необязательно замещенное 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо;

W представляет собой $CR^C R^D$;

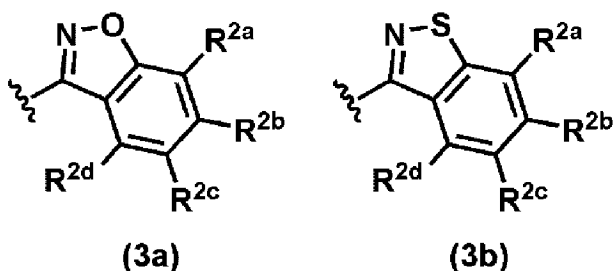
m имеет значение 0 или 1;

X представляет собой $-CR^E-$ или $-CR^F R^G-$;

Y представляет собой атом азота или $-CR^H-$;

связь (b), отмеченная пунктирной линией, является одинарной или двойной связью;

Кольцо Q^2 представляет собой группу следующей формулы (3a) или (3b):



где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} , каждый независимо, представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси (где каждый алкильный и алкокси фрагменты могут быть независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), или амино, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1 или 2 C_{1-6} алкилами;

R^C , R^D , R^E , R^F , R^G , R^H и R^J , каждый независимо, представляют собой атом водорода, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или C_{3-10} циклоалкил (где алкильные, алкокси и циклоалкильные фрагменты могут быть каждый независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), при условии, что когда R^F и R^G представляют собой C_{1-6} алкил, то эти группы могут объединяться вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-6-членного насыщенного карбоциклического кольца;

при условии, что

(I) когда кольцо Q^3 представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, тогда R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} представляют собой атом водорода;

(II) когда кольцо Q^3 представляет собой необязательно замещенное 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, тогда m имеет значение 0;

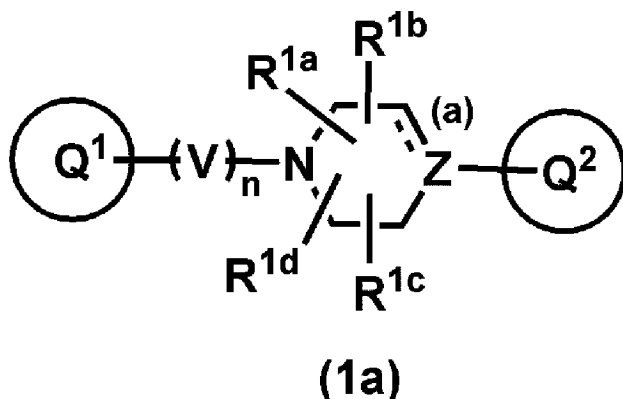
(III) когда связь (a), отмеченная пунктирной линией, представляет собой двойную связь, тогда Z представляет собой атом углерода;

(IV) когда связь (b), отмеченная пунктирной линией, представляет собой одинарную связь, тогда X представляет собой $-CR^F R^G-$; и

(V) когда связь (b), отмеченная пунктирной линией, представляет собой двойную связь, тогда X представляет собой $-CR^E-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где кольцо Q^3 представляет собой 5- или 6-членное ароматическое гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одинаковыми или различными 1-3 группами, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила (где каждый алкильный и циклоалкильный фрагменты могут быть независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена) и C_{1-6} алкокси (где алкокси фрагмент может быть необязательно замещен одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена или 4-8-членным насыщенным гетероциклидом), или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или 2, где формула (1) представляет собой формулу (1a):



где Q^1 , Q^2 , V , Z , n , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , и связь (a), отмеченная пунктирной линией, имеют значения, указанные выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

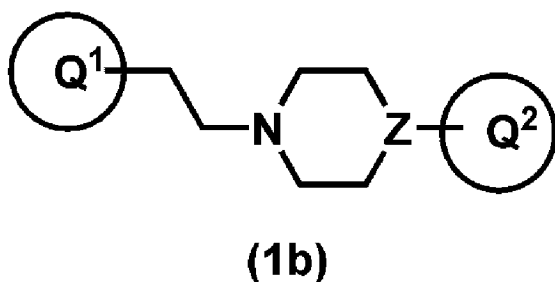
4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где оба из R^A и R^B представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где n имеет значение 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из п.п. 1-6, где связь (a), отмеченная пунктирной линией, является одинарной связью, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1 или 2, где формула (1) представлена следующей формулой (1b):



где Q^1 , Q^2 , и Z имеют значения, указанные выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где Z представляет собой атом азота, или его фармацевтически приемлемая соль.

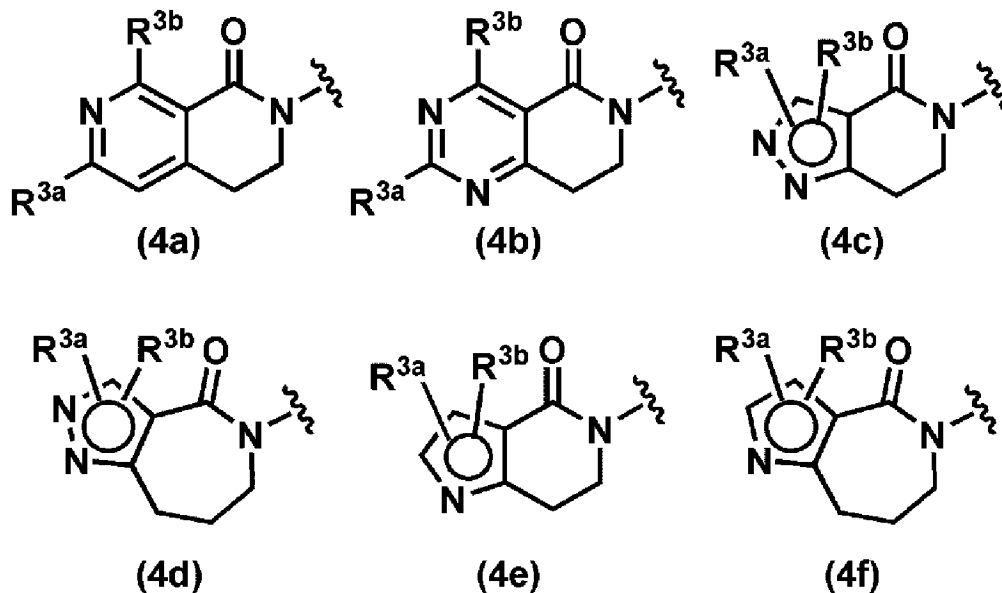
10. Соединение по любому из п.п. 1-8, где Z представляет собой $-CH-$, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10, где Y представляет собой атом азота, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из п.п. 1-11, где связь (b), отмеченная пунктирной линией, представляет собой одинарную связь и X представляет собой $-CH_2-$, или его

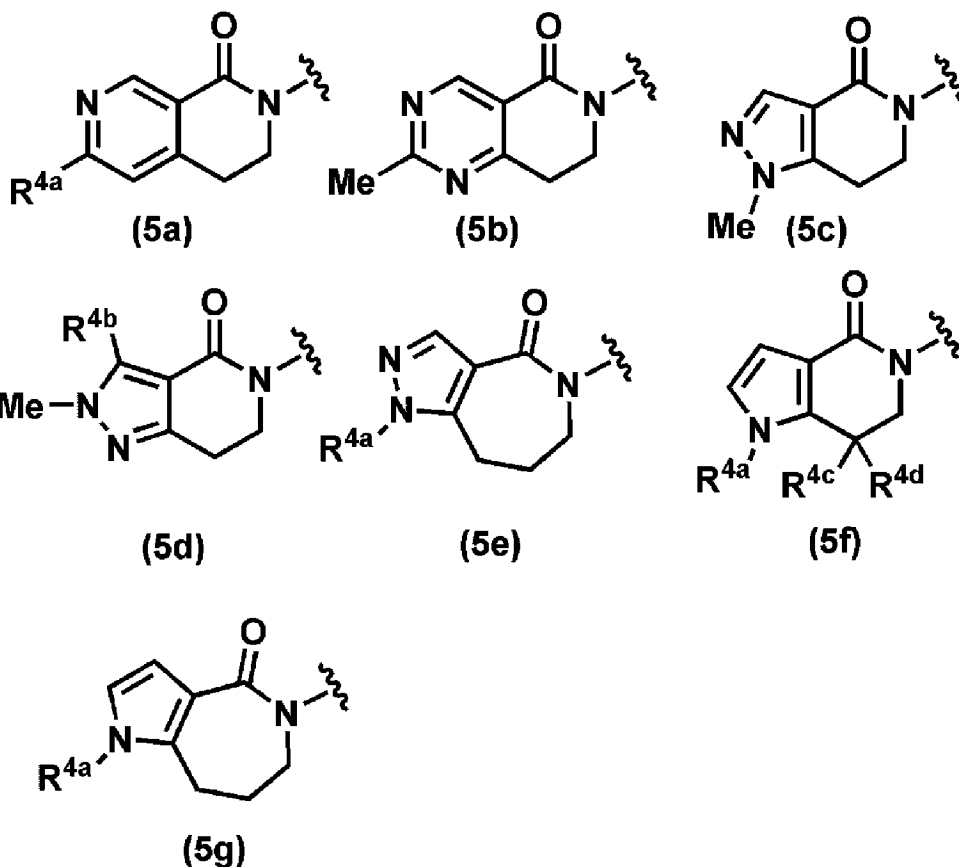
фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому из п.п. 1-12, где кольцо Q^1 представляет собой любую из следующих формул (4a), (4b), (4c), (4d), (4e) или (4f):



где R^{3a} и R^{3b} , каждый независимо, представляет собой атом водорода, атом галогена, циано, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси (где каждый алкильный и алкокси фрагменты могут быть независимыми и необязательно замещены одинаковыми или различными 1-3 атомами галогена), или амина, необязательно замещенный одинаковыми или различными 1-2 C_{1-6} алкилами, или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по любому из п.п. 1-12, где кольцо Q^1 представляет собой любую из следующих формул (5a), (5b), (5c), (5d), (5e), (5f) или (5g):



где R^{4a} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси,

R^{4b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил,

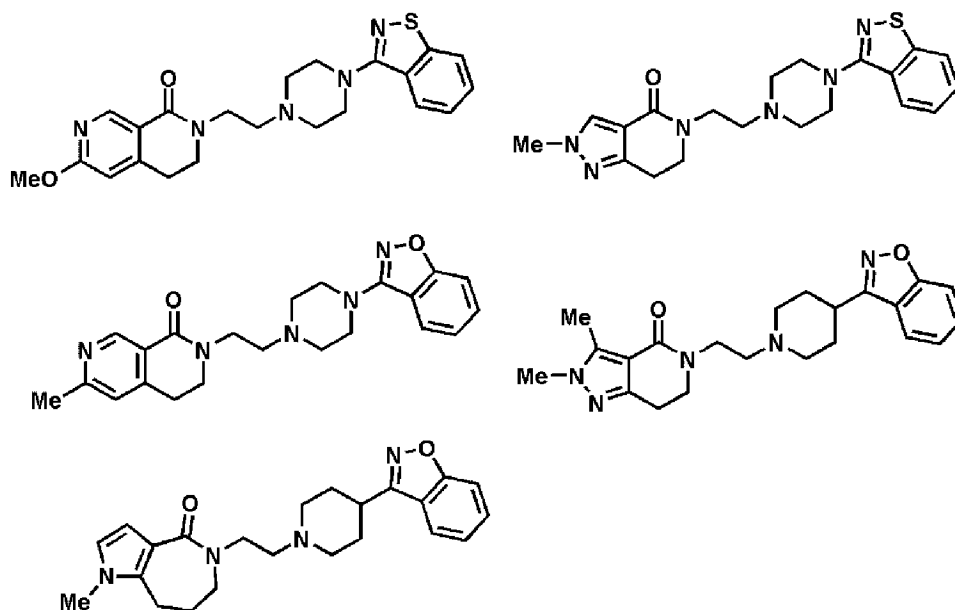
R^{4c} и R^{4d} , каждый независимо, представляют собой атом водорода или C_{1-6} алкил, при условии, что, когда один из R^{4c} или R^{4d} представляет собой атом водорода, тогда другой представляет собой C_{1-6} алкил, или, альтернативно, R^{4c} и R^{4d} могут объединяться вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются с образованием 3-6-членного насыщенного карбоциклического кольца, или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по любому из п.п. 1-14, где кольцо Q^2 представляет собой группу формулы (3a), или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по любому из п.п. 1-14, где кольцо Q^2 представляет собой группу формулы (3b), или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по любому из п.п. 1-16, где R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , и R^{2d} представляют собой атом водорода, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, которое представлено любой из следующих формул:



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Лекарственное средство, включающее соединение по любому из п.п. 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента.

20. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из п.п. 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента.

21. Лекарственное средство по п. 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой органические, включая симптоматические психические расстройства; психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ; шизофрению, шизотипические расстройства и бредовые расстройства; расстройства настроения [аффективные расстройства]; невротические расстройства, связанные со стрессом расстройства и соматоформные расстройства; расстройства сна неорганической этиологии; сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями; первазивные расстройства развития; эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте; экстрапирамидные и другие двигательные нарушения; другие дегенеративные заболевания нервной системы; или расстройства сна.

22. Лекарственное средство по п. 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, позитивные симптомы шизофрении, негативные симптомы шизофрении, биполярные расстройства с психотическими симптомами, депрессивные расстройства с психотическими симптомами, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Паркинсона, или

раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью Альцгеймера.

23. Лекарственное средство по п. 20, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, психопатические симптомы, связанные с деменцией, психопатические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, психопатические симптомы, связанные с деменцией с тельцами Леви, или раздражение, возбуждение или агрессию, связанные с болезнью Альцгеймера.

24. Способ лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

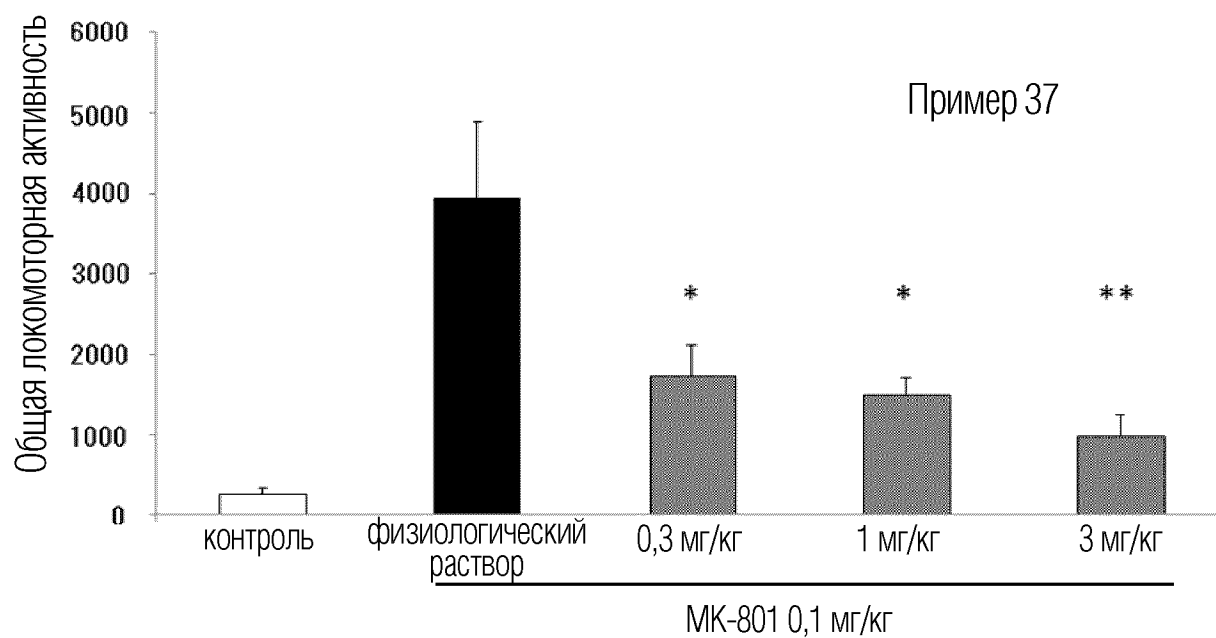
25. Применение соединения по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

26. Соединение по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

27. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из п.п. 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно лекарственное средство, выбранное из группы, состоящей из антидепрессантов, анксиолитических средств, антишизофренических средств, дофаминовых добавок, агонистов дофаминовых рецепторов, противопаркинсонических средств, противоэпилептических средств, антиконвульсантов, анальгезирующих средств, гормональных препаратов, противомигренозных средств, антагонистов β -адренорецепторов, противодементных препаратов, препаратов для лечения расстройств настроения, противорвотных препаратов, снотворных лекарственных средств, и антиконвульсантов.

28. Лекарственное средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение по любому из п.п. 1-18, или его фармацевтически приемлемую соль, в качестве активного ингредиента, для комбинированного применения по меньшей мере с одним лекарственным средством, выбранным из группы, состоящей из антидепрессантов, анксиолитических средств, антишизофренических средств, дофаминовых добавок, агонистов дофаминовых рецепторов, противопаркинсонических средств, противоэпилептических средств, антиконвульсантов, анальгезирующих средств, гормональных препаратов, противомигренозных средств, антагонистов β -адренорецепторов, противодементных препаратов, препаратов для лечения расстройств настроения, противорвотных препаратов, снотворных лекарственных средств, и антиконвульсантов.

ФИГ. 1



ФИГ. 2

