

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039902**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.25

(21) Номер заявки
202091302

(22) Дата подачи заявки
2018.11.21

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ АЗАБИЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M1**

(31) **201741042082**

(32) **2017.11.23**

(33) **IN**

(43) **2020.08.31**

(86) **PCT/IB2018/059164**

(87) **WO 2019/102365 2019.05.31**

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

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Схинде
Анил Карбхари, Мохаммед Абдул
Рашид, Бадандже Раджеш Кумар,
Палачарла Рагхава Чоудари, Джасти
Венкатесварлу (IN)**

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

(56) **WO-A1-2018005249**

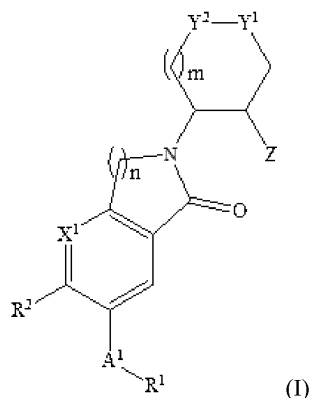
JENNIFER E. DAVOREN ET AL.: "Design and Synthesis of [gamma]- and [delta]-Lactam M1 Positive Allosteric Modulators (PAMs): Convulsion and Cholinergic Toxicity of an M1 - Selective PAM with Weak Agonist Activity", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 60, № 15, 10 August 2017 (2017-08-10), p. 6649-6663, XP055549757, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00597 cited in the application, abstract, figure 2, table 1

WO-A1-2015163485

WO-A1-2012158475

WO-A1-2012003147

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), или их стереоизомерам, или их фармацевтически приемлемым солям в качестве положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 (PAM M1). Настоящее изобретение описывает фармацевтическую композицию, комбинации и применение соединения формулы (I), его стереоизомеров или фармацевтически приемлемых солей для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера или шизофрении.

**B1****039902****039902****B1**

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их изотопным формам, стереоизомерам или фармацевтически приемлемым солям в качестве положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1 (РАМ M1). В настоящем изобретении описаны также способ получения таких соединений, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, их комбинации и применение.

Предпосылки создания изобретения

Мускариновые рецепторы ацетилхолина (mAChR), принадлежащие к семейству G-белковых рецепторов G (GPCR), широко экспрессируются в организме. К настоящему времени были идентифицированы пять подтипов, называемых M1-M5, которые отвечают на эндогенный нейротрансмиттер ацетилхолин (ACh). Они играют ключевую роль в регулировании активности многих важных функций центральной и периферической нервной системы, включая когнитивные функции. M1, M3 и M5 соединяются с Gq, тогда как M2 и M4 соединяются через Gi/o с нижестоящими сигнальными путями и ассоциированными эффекторными системами (Critical Reviews in Neurobiology, 1996, 10, 69-99; Pharmacology & Therapeutics, 2008, 117, 232-243). M2 и M3 высоко экспрессируются на периферии и, как известно, участвуют в моторике желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и парасимпатических реакциях, таких как слюноотделение (Life Sciences, 1993, 52, 441-448). Мускариновый рецептор M1 преимущественно экспрессируется в таких областях головного мозга, как кора, гиппокамп и полосатое тело, которые участвуют в познании, и, следовательно, селективная активация рецептора M1 может повысить когнитивные функции (Annals of Neurology, 2003, 54, 144-146).

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

Чтобы обойти эту проблему селективности и безопасности, альтернативный подход состоит в разработке РАМ M1, которые действуют на менее консервативный сайт аллостерического связывания. Merck сообщил о разработке РАМ M1, PQCA (1-{[4-циано-4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил]метил}-4-оксо-4Н-хинолизин-3-карбоновой кислоты). Это соединение является высокоселективным по отношению к M1 по сравнению с другими подтипами мускариновых рецепторов и оказалось эффективным в нескольких доклинических моделях познания (Psychopharmacology, 2013, 225(1), 21-30) без побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта в дозах, равных или меньших, чем пятикратный предел от минимальной эффективной дозы, необходимой для улучшения познания. В доклинических исследованиях было показано, что активация M1 увеличивает концентрацию нейротрансмиттера ацетилхолина в мозге. Более того активация M1 имеет потенциал в качестве модифицирующей заболевание терапии AD, поскольку она смещает процессинг APP в сторону неамилоидогенного пути α -секретазы и снижает гиперфосфорилирование тау. Было продемонстрировано, что положительные аллостерические модуляторы на рецепторе M1 увеличивают выработку sAPP α in vitro (The Journal of Neuroscience, 2009, 29, 14271-14286). Таким образом, РАМ M1 обеспечивают подход, направленный как на симптоматическое, так и на модифицирующее заболевание лечение когнитивного дефицита при AD и шизофрении.

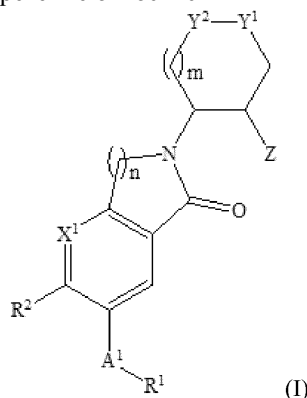
В публикациях патентных заявок PCT WO 2015163485, WO 2012158475 и WO 2012003147 описаны соединения РАМ M1. В статьях: J. Med. Chem., 2017, 60, 6649-6663 и J. Med. Chem., 2016, 59 (13), 6313-6328 - также описаны соединения РАМ M1. Хотя до настоящего времени в литературе было описано несколько РАМ M1, на рынке не было представлено ни одного препарата, действующего как РАМ M1.

Современные подходы к оптимизации ADME-свойств соединений для терапии ЦНС включают несвязанную фракцию белка в плазме и мозге в качестве важного параметра. Это общепринятая гипотеза о том, что наличие несвязанной или свободной концентрации лекарственного средства важно для взаимодействия с фармакологическими и токсикологическими мишенями в мозге. Эта гипотеза упоминается как гипотеза свободного лекарственного средства в фармакокинетике (Expert Opinion on Drug Discovery, 2007, 2, 51-64; Pharmaceutical Research, 2008, 25, 1737-1750; Current Drug Metabolism, 2008, 9, 46-59; Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 99, 1107-1122).

Хотя в предшествующем уровне техники описаны соединения РАМ M1, которые могут быть использованы при лечении заболеваний, связанных с ЦНС, существуют такие проблемы, как плохая нелекарственная фракция и холинергические побочные эффекты, такие как гиперсаливация, диарея и рвота. Следовательно, существует неудовлетворенная потребность и возможности для обнаружения и разработки новых РАМ M1 с адекватным проникновением в мозг с хорошей нелекарственной фракцией, помимо незначительных холинергических побочных эффектов при лечении расстройств, связанных с ЦНС.

Сущность изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к РАМ М1 в виде соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$, $-CONH_2$, $-CONH-(C_{1-6})$ алкила и R^{1a} , где R^{1a} представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{1-6})$ алкила и $-(C_{3-6})$ циклоалкила,

A^1 представляет собой CH_2 или CHF ,

R^2 представляет собой $-(C_{1-6})$ алкил,

X^1 представляет собой N или CR^3 ,

когда X^1 представляет собой CR^3 , тогда R^3 и R^2 объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуя неароматическое 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, где указанное кольцо является незамещенным или замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) алкила и галоген (C_{1-6}) алкила,

n обозначает 1 или 2

m обозначает 0 или 1,

Y^1 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 ,

Y^2 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 , и

Z представляет собой H , OH или F ;

или его изотопной формы, стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

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

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

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, выбранными из ингибиторов ацетилхолинэстеразы и антагониста рецептора NMDA.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве положительных аллостерических модуляторов мускаринового рецептора M1.

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

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

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

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

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его стерео-изомеру или фармацевтически приемлемой соли для применения при положительной аллостерической модуляции мускаринового рецептора M1.

Краткое описание фигур

На чертеже показано влияние испытуемого соединения (соединение примера 38) в комбинации с донепезилом на тета-колебания гиппокампа.

Подробное описание изобретения

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

Термин " $-(C_{1-6})$ алкил", как используется в настоящем описании, относится к алифатическому углеводороду с разветвленной или прямой цепью, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Примеры $-(C_{1-6})$ алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Предпочтительно $-(C_{1-6})$ алкил представляет собой метил, этил или изопропил.

Термин "галоген", как используется в настоящем описании, относится к фтору, хлору, бромю или йоду. Предпочтительно галоген представляет собой фтор, хлор или бром. Более предпочтительно галоген представляет собой фтор или хлор.

Термин "галоген (C_{1-6}) алкил", как используется в настоящем описании, относится к $-(C_{1-6})$ алкилу, определенному выше, где один или несколько атомов водорода у одного или различных атомом углерода замещены одинаковыми или разными галогенами. Примеры галоген (C_{1-6}) алкила включают фторметил, хлорметил, фторэтил, дифторметил, дихлорметил, трифторметил, дифторэтил и т.п.

Термин " $-(C_{3-6})$ циклоалкил", как используется в настоящем описании, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Примеры $-(C_{3-6})$ циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин " $-(C_{6-10})$ арил", как используется в настоящем описании, относится к ароматическим углеводородным кольцам, содержащим от шести до десяти атомов углерода. Примеры $-(C_{6-10})$ арильной группы включают фенил или нафтил.

Термин " $-(C_{5-10})$ гетероарил", как используется в настоящем описании, относится к ароматическим моноциклическим или ароматическим бициклическим гетероциклическим кольцевым системам, содержащим от пяти до десяти атомов. Примеры $-(C_{5-10})$ гетероарильной группы включают 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, фурил, имидазолил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, пирролил, пиразолил, тиазолил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензофуразанил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотиофенил, бензоксазепинил, бензоксазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинильна, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинильную, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил и их N-оксиды.

Термин " $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл", как используется в настоящем описании, относится к неароматическим моноциклическим или неароматическим бициклическим гетероциклическим кольцевым системам, содержащим от трех до четырнадцати атомов. Примеры $-(C_{3-14})$ неароматической гетероциклической группы включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, азиридинил, оксетанил, пиперидинил, пиперазинил, дигидробензофуран, дигидробензотиофен, дигидроиндол, тетрагидрохинолин и тетрагидроизохинолин.

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

Термин "изотопная форма", как используется в настоящем описании, относится к соединению формулы (I), где один или несколько атомов соединения формулы (I) заменены на их соответствующие изотопы. Например, изотопы водорода включают 2H (дейтерий) и 3H (тритий).

Термин "стереоизомеры", как используется в настоящем описании, относится к изомерам соединения формулы (I), которые отличаются расположением их атомов в пространстве. Описанные в настоящем документе соединения могут существовать в виде одного стереоизомера, рацематов и/или смесей энантиомеров и/или диастереомеров. Предполагается, что все такие отдельные стереоизомеры, рацематы и их смеси входят в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль", как используется в настоящем описании, относится к солям активного соединения, т.е. соединения формулы (I), и их получают взаимодействием с соответствующей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей, имеющих в соединениях, описанных в настоящем документе.

Термин "когнитивное расстройство", как используется в настоящем описании, относится к группе

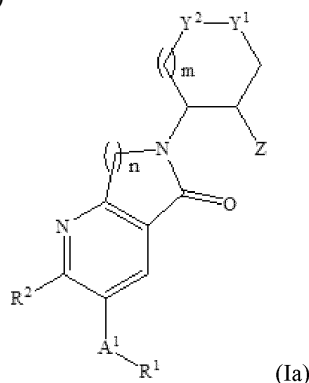
психических расстройств, которые главным образом влияют на обучение, память, восприятие и решение проблем и включают амнезию, деменцию и делирий. Когнитивные расстройства могут возникнуть в результате заболевания, расстройства, болезни или токсического эффекта. Предпочтительно когнитивное расстройство представляет собой деменцию. Примеры деменции включают, но не ограничиваются ими, деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельда-Якоба, персистирующую деменцию, вызванную употреблением психоактивных веществ, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, старческую деменцию и деменцию в общих медицинских показаниях.

Термин "пациент", как используется в настоящем описании, относится к животному. Предпочтительно термин "пациент" относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади, голуби, шпорцевые лягушки, рыбы данио, морские свинки и люди. Более предпочтительно пациентом является человек.

Варианты осуществления изобретения

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ia), производному соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} , где R^{1a} представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{1-6})$ алкила и $-(C_{3-6})$ циклоалкила,

A^1 представляет собой CH_2 или CHF ,

R^2 представляет собой $-(C_{1-6})$ алкил,

n обозначает 1 или 2,

m обозначает 0 или 1,

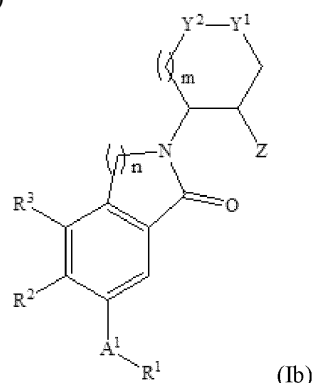
Y^1 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 ,

Y^2 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 , и

Z представляет собой H , OH или F ;

или его изотопной форме, стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (Ib), производному соединения формулы (I)



где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} , где R^{1a} представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, каждый из которых является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{1-6})$ алкила и $-(C_{3-6})$ циклоалкила,

A^1 представляет собой CH_2 или CHF ,

R^3 и R^2 объединены вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуя неароматическое 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, где указанное кольцо является незамещенным или замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогена, (C_{1-6}) алкила и галоген (C_{1-6}) алкила,

n обозначает 1 или 2,

m обозначает 0 или 1,

Y^1 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 ,

Y^2 представляет собой CH_2 , O , NH или NCH_3 , и

Z представляет собой H , OH , или F ;

или его изотопной форме, стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, $-(C_{5-10})$ гетероарил или $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, один из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в первом аспекте; или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в первом аспекте; или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R^1 представляет собой $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-O-(C_{1-6})$ алкила, $-S-(C_{1-6})$ алкила, $-N(CH_3)_2$, $-(C_{1-6})$ алкила, $-(C_{3-6})$ циклоалкила, галоген (C_{1-6}) алкила, $-NH_2$, $-CN$ и R^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в первом аспекте; или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

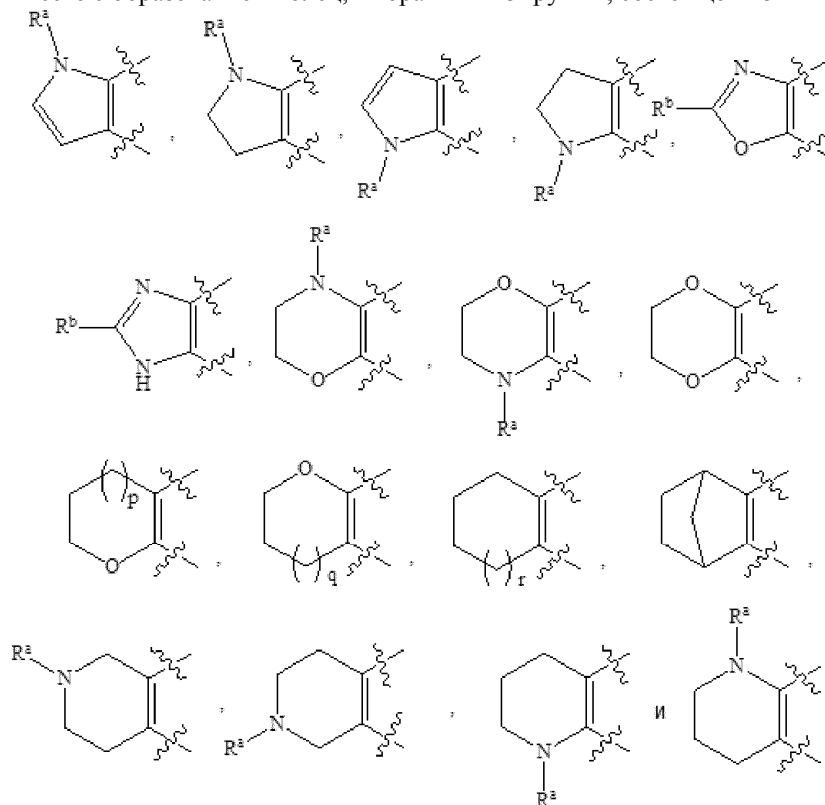
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I),

где R^1 представляет собой $-(C_{6-10})$ арил, замещенный одним или несколькими R^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в первом аспекте; или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

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

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R^1 представляет собой $-(C_{3-14})$ неароматический гетероцикл, замещенный одним или несколькими R^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в первом аспекте; или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R^3 и R^2 взяты вместе с образованием колец, выбранных из группы, состоящей из



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

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

p обозначает 0 или 1,

q обозначает 0 или 1,

r обозначает 0 или 1;

или его изотопной форме, стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном варианте осуществления типичные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими,

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-метилпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-хлорпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-Гидрокси тетрагидропиран-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-2-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-хлорбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3,4-дифторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-хлорбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензил]-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-хлорбензил]-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(6-метоксипиридин-3-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-хлорбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-[4-метоксибензил]-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(6-фторпиридин-3-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

1-[6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил;

1-[6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-пиридил-пиперидин-4-карбонитрил;

1-[6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил;

6-(3-Фтор-пиперидин-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(4-Гидрокси тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-Гидрокси тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он-цис-изомер (I-й элюируемый изомер, пик-I);

6-(4-Гидрокси тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он-цис, цис-изомер (II-й элюируемый изомер, пик-II);

6-(Тetraгидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;
 6-(Тetraгидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;
 6-(Тetraгидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;
 6-(4-Гидрокситetraгидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;
 6-(4-Гидрокситetraгидропиран-3-ил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он; и
 6-(4-Гидрокситetraгидропиран-3-ил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

или их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном варианте осуществления типичные фармацевтически приемлемые соли соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими,

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-пиридил-пиперидин-4-карбонитрил L-(+)-тарترات;

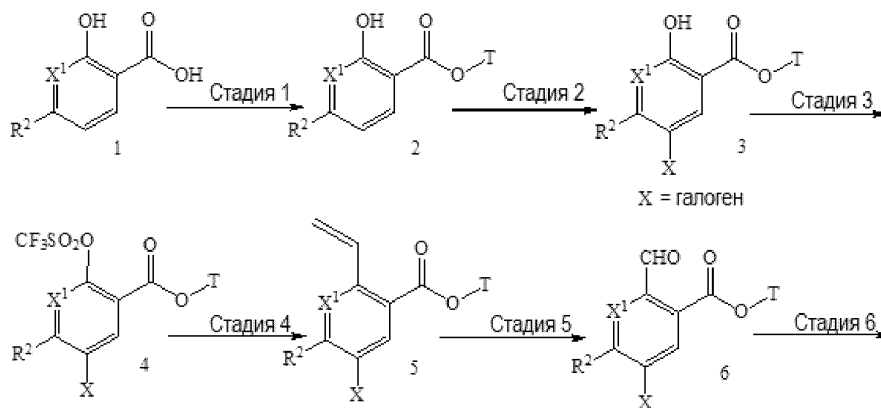
1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил L-(+)-тарترات; и

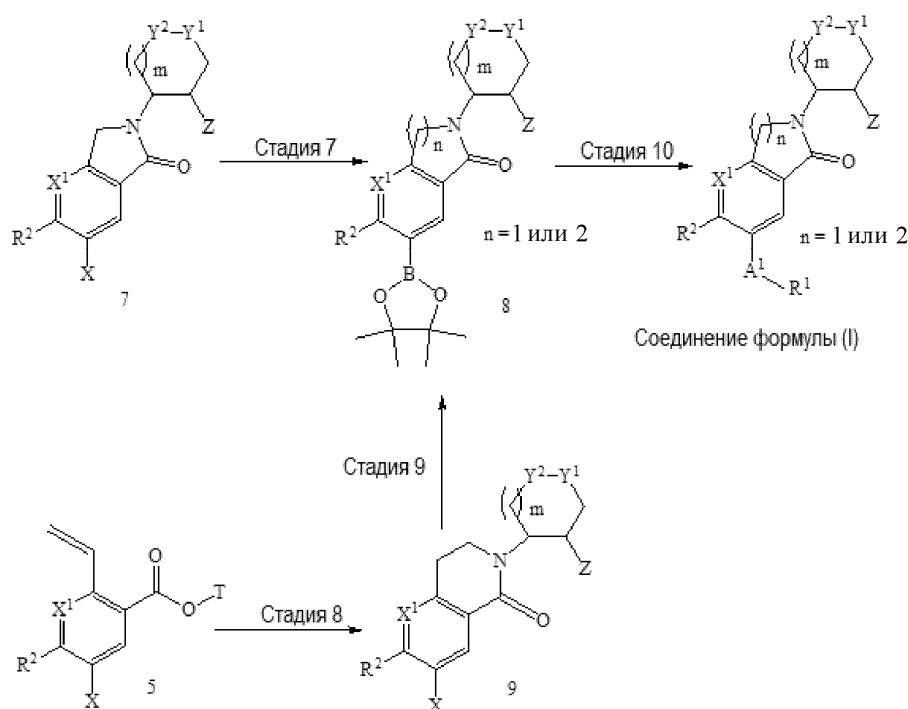
6-(3-фтор-пиперидин-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он гидрохлорид.

Экспериментальные методы.

На схеме 1 представлены общие способы получения соединения формулы (I), где Т представляет собой -(C₁₋₆)алкил, А¹ представляет собой CH₂; R¹, R², X¹, Y¹, Y², n, m и Z являются такими, как определено выше.

Схема 1.





Стадия 1. Получение соединения формулы 2.

Соединение формулы 2 получают путем этерификации соединения формулы 1 с использованием спиртов в кислотных условиях при температуре в диапазоне от -5 до 5°C в течение от 17 до 25 ч.

Стадия 2. Получение соединения формулы 3.

Соединение формулы 3 получают взаимодействием соединения формулы 2 с галогенирующим агентом, выбранным из фтора, хлора, брома, в кислотных условиях при комнатной температуре в течение от 1 до 3 ч.

Стадия 3. Получение соединения формулы 4.

Соединение формулы 4 получают взаимодействием соединения формулы 3 с N-фенилбис(трифторметансульфонамидом) в присутствии основания, выбранного из гидрида натрия, гидрида лития или гидрида калия, и в растворителях, выбранных из ДМФА или DCM, при комнатной температуре в течение от 15 до 20 ч.

Стадия 4. Получение соединения формулы 5.

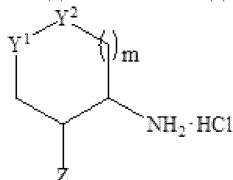
Соединение формулы 5 получают взаимодействием соединения формулы 4 с трибутилвинилолово, дихлорбис(трифенилфосфином) в присутствии хлорида палладия, хлорида лития и в растворителях, таких как ДМФА, при температуре в диапазоне от 90 до 110°C в течение от 1 до 5 ч в атмосфере азота.

Стадия 5. Получение соединения формулы 6.

Соединение формулы 6 получают окислением соединения формулы 5 с использованием окислителей, таких как оксид осмия и периодат натрия, в смеси растворителей, выбранных из ацетона, ацетонитрила и воды, при комнатной температуре в течение от 1 до 5 ч.

Стадия 6. Получение соединения формулы 7.

Соединение формулы 7 получают взаимодействием соединения формулы 6 с амином



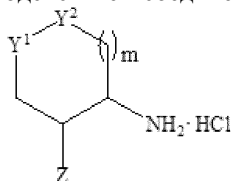
или его свободным основанием в присутствии реагента конденсации, NATU, DCC или EDC и основания, DIPEA, в растворителе, выбранном из ДМФА, ТГФ, дихлорметана или 1,4-диоксана, при комнатной температуре в течение от 35 до 50 ч.

Стадия 7. Получение соединения формулы 8.

Соединение формулы 8 получают взаимодействием соединения 7 с бис(пинаколато)дибороном в присутствии комплекса дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном, ацетата калия и в растворителях, таких как 1,4-диоксан, при температуре масляной бани в течение 1 до 5 ч.

Стадия 8. Получение соединения формулы 9.

Соединение формулы 9 получают взаимодействием соединения 5 с амином



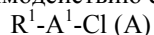
или его свободным основанием в присутствии спиртового растворителя, такого как метанол, при температуре кипения в течение 8-20 ч.

Стадия 9. Получение соединения формулы 8.

Соединение формулы 8 ($n=1$) получают аналогично способу на стадии 7.

Стадия 10. Получение соединения формулы (I).

Соединение формулы 8 подвергают взаимодействию с соединением формулы A



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

Получение фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

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

Получение стереоизомеров соединения формулы (I).

Сtereoизомеры соединений формулы (I) могут быть получены одним или несколькими общеизвестными способами, представленными далее.

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

B. Смесь стереоизомеров может быть разделена обычными методами, такими как образование диастереомерных солей с хиральными кислотами, или хиральными аминами, или хиральными аминоспиртами, или хиральными аминокислотами. Полученную смесь диастереомеров затем можно разделить такими методами, как фракционная кристаллизация, хроматография и т.п., после чего следует дополнительная стадия выделения оптически активного продукта из разделенного вещества/соли.

C. Смесь стереоизомеров может быть разделена обычными методами, такими как микробиологическое разделение, разделение диастереомерных солей, образованных хиральными кислотами или хиральными основаниями. Хиральные кислоты, которые могут быть использованы, могут представлять собой винную кислоту, миндальную кислоту, молочную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, аминокислоты и т.п. Хиральные основания, которые могут быть использованы, могут представлять собой хинные алкалоиды, бруцин или основную аминокислоту, такую как лизин, аргинин и т.п.

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

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

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

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

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

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

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) при

изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивного расстройства, боли или расстройства сна.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) при изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивного расстройства.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) при изготовлении лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими терапевтическими агентами при лечении заболеваний или расстройств, при котором может быть использовано соединение формулы (I) по настоящему изобретению. Примеры комбинаций соединений по настоящему изобретению включают комбинацию с терапевтическими агентами для лечения болезни Альцгеймера, например ингибиторами ацетилхолинэстеразы, такими как галантамин, ривастигмин, донепезил и такрин, и антагонистом рецептора NMDA, таким как мемантин.

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

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими другими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонист рецептора NMDA, для применения при лечении когнитивного расстройства, шизофрении, боли и расстройства сна.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинации соединения формулы (I) с одним или несколькими другими терапевтическими агентами ингибиторами ацетилхолинэстеразы и антагонистом рецептора NMDA для применения при лечении болезни Альцгеймера.

В еще другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции соединения формулы (I). Чтобы использовать соединение формулы (I) или его стереоизомеры и его фармацевтически приемлемые соли в терапии, их обычно составляют в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых наполнителей. Фармацевтически приемлемые инертные вспомогательные вещества представляют собой разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, глиданты, полимеры, покрывающие агенты, растворители, соразтворители, консерванты, смачивающие агенты, загустители, пеногасители, подсластители, ароматизаторы, антиоксиданты, красители, солюбилизаторы, пластификаторы, диспергирующие агенты и т.п. Вспомогательные вещества выбирают из микрокристаллической целлюлозы, маннита, лактозы, предварительно желатинизированного крахмала, натрия крахмалгликолята, кукурузного крахмала или его производных, повидона, кросповидона, стеарата кальция, глицерилмоностеарата, глицерилпальмитостеарата, талька, коллоидного диоксида кремния, стеарата магния, лаурилсульфата натрия, стеарилфумарата натрия, стеарата цинка, стеариновой кислоты или гидрогенизированного растительного масла, гуммиарабика, окиси магния, глюкозы, жиров, восков, натуральных или отвержденных масел, воды, физиологического раствора хлорида натрия или спиртов, например этанола, пропанола или глицерина, растворов сахара, таких как растворы глюкозы или маннитола и т.п., или смеси различных вспомогательных веществ.

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

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

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от таких факторов, как возраст и вес пациента, природа и тяжесть заболевания, подлежащего лечению, и других подобных факторов. Следовательно, любая ссылка, касающаяся фармакологически эффективного количества соединений общей формулы (I), стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей, относится к вышеупомянутым факторам.

В настоящем документе используются следующие сокращения:

AMP - аденозин монофосфат;

AUC - площадь под кривой;

C_{\max} - максимальная концентрация;

DCM - дихлорметан;

DCC - N,N'-дициклогексилкарбодиимид;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DMF - N,N-диметилформамид;

DMSO - диметилсульфоксид;

EC₅₀ - половина максимальной эффективной концентрации;

EDC - этилендихлорид;

Fu - фракция соединения, не связанного с белками;

г - грамм;

ч - час;

HATU - гексафторфосфат 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния;

HCl - хлористоводородная кислота;

ЖХ-МС/МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия/масс-спектрометрия;

Na₂SO₄ - сульфат натрия;

КТ - комнатная температура (от 25 до 30°C);

ROA - путь введения;

р.о. - перорально;

ТГФ - тетрагидрофуран;

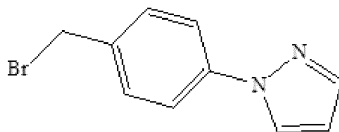
T_{1/2} - период полураспада.

Примеры

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

Получение промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1. 1-(4-Бромметилфенил)-1H-пиразол (I-1).



Стадия 1. К раствору 4-бромбензальдегида (2,0 г, 0,010 моль) в DMF 20 мл в атмосфере N₂ при температуре 25°C добавляли 1H-пиразол (0,668 г, 0,0098 моль), йодид меди (0,185 г, 0,0009 моль), L-пролин (0,224 г, 0,0019 моль) и карбонат цезия (6,4 г, 0,0196 моль). Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в течение 20 ч, охлаждали до КТ, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме, получали сырое соединение и затем очищали флеш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (20:80) и получением 4-(пиразол-1-ил)бензальдегида.

Выход: 1,0 г; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 6,62 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,01-8,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,67 (с, 1H), 10,00 (с, 1H); масса (m/z): 173,1 (M+H)⁺.

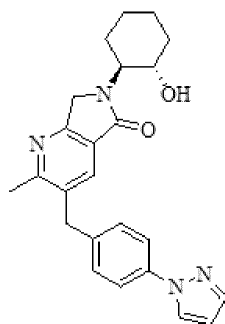
Стадия 2. К охлаждаемому раствору 4-(пиразол-1-ил)бензальдегида (3,0 г, 0,017 моль) в метаноле (20 мл) в атмосфере N₂ по частям добавляли боргидрид натрия (0,79 г, 0,02 моль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растворяли в ледяной воде (75 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получали сырое соединение и затем очищали флеш-хроматографией с использованием смеси этилацетат:н-гексан (40:60) с получением 1-(4-гидроксиметилфенил)-1H-пиразола.

Выход: 2,4 г; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 4,52-4,53 (д, J=5,6 Гц, 2H), 5,23-5,26 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,41-7,43 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,77-7,79 (д, J=8,3 Гц, 2H), 8,09 (д, J=2,3 Гц, 1H); масса (m/z): 175,1 (M+H)⁺.

Стадия-3. К раствору 1-(4-гидроксиметилфенил)-1H-пиразола (1,0 г, 0,005 моль) в DCM (25 мл) при температуре 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям трибромид фосфора (0,64 мл, 0,0068 моль). Реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (75 мл), обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Органический слой промывали водой (30 мл), насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение.

Выход: 1,25 г; ¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 4,76 (с, 2H), 6,55 (с, 1H), 7,56-7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,82-7,84 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,51-8,52 (д, J=2,4 Гц, 1H); масса (m/z): 236,9 (M+H)⁺, 239 (M+H)⁺.

Пример 1. 6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он.



Стадия 1. Метил 2-гидрокси-6-метилникотинат.

К раствору 2-гидрокси-6-метилникотиновой кислоты (10,0 г, 0,0653 моль) в метаноле (100 мл) при температуре 0°C добавляли по каплям серную кислоту (3,5 мл) и смесь перемешивали в течение 21 ч при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, при охлаждении льдом остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и смесь экстрагировали 5%-ным раствором метанола в хлороформе (200 мл×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 7,0 г, 64,1%; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 2,23 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 6,09-6,11 (д, J=7,24 Гц, 1H), 7,98-8,00 (д, J=7,36 Гц, 1H), 12,10 (с, 1H); масса (m/z): 168,1 (M+H)⁺.

Стадия 2. Метил 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотинат.

К раствору метил 2-гидрокси-6-метилникотината (7,0 г, 0,0419 моль) в уксусной кислоте (100 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям бром (3,30 мл, 0,062 моль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении; при охлаждении льдом остаток нейтрализовали раствором аммиака, pH 8, и экстрагировали 5%-ным раствором метанола в хлороформе (300 мл×3). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 10,0 г, 96,99%; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 2,33 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 8,08 (с, 1H), 12,30 (с, 1H); масса (m/z): 246 (M+H)⁺, 248 (M+H)⁺.

Стадия 3. Метил 5-бром-6-метил-2-трифторметансульфонилоксиникотинат.

К раствору метил 5-бром-2-гидрокси-6-метилникотината (6,0 г, 0,0243 моль) в DMF (100 мл) при охлаждении льдом добавляли гидрид натрия (1,74 г, 0,0365 моль) и N-фенилбис(трифторметансульфонамид) (9,58 г, 0,0268 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл этилацетата и фильтровали через целит. Фильтрат промывали 300 мл воды и насыщенным соевым раствором 90 мл, сушили над Na₂SO₄ и растворитель концентрировали в вакууме с получением сырого соединения. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 4,60 г, 50,0%; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 2,64 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 8,67 (с, 1H); масса (m/z): 378 (M+H)⁺, 380 (M+H)⁺.

Стадия 4. Метил 5-бром-6-метил-2-винилникотинат.

К раствору метил 5-бром-6-метил-2-трифторметансульфонилоксиникотината (3,0 г, 0,00793 моль) в DMF (20 мл) добавляли трибутилвинилолово (2,31 мл, 0,00793 моль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (0,278 г, 0,000396 моль) и хлорид лития (2,66 г, 0,0634 моль), и смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли водный раствор фторида калия и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли 300 мл этилацетата и смесь промывали водой и насыщенным соевым раствором 90 мл. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель концентрировали в вакууме с получением сырого соединения. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (4% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,58 г, 79%; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 2,64 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 5,59-5,62 (дд, J=2,11 Гц, 10,57 Гц, 1H), 6,43-6,48 (дд, J=2,02 Гц, 16,89 Гц, 1H), 7,41-7,48 (дд, J=11,66 Гц, 17,90 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H); масса (m/z): 256,1 (M+H)⁺, 258 (M+H)⁺.

Стадия 5. Метил 5-бром-2-формил-6-метилникотинат.

К раствору метил 5-бром-6-метил-2-винилникотината (1,55 г, 0,00605 моль) в заранее смешанном растворителе из ацетона (20 мл), ацетонитрила (20 мл), воды (20 мл) добавляли оксид осмия (0,76 г, 0,00302 моль) и перйодат натрия (6,47 г, 0,0302 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат экстрагировали 120 мл этилацетата и органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором 30 мл. Органический

слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 1,35 г, 86,53%; масса (m/z): 258 (M+H)⁺, 260 (M+H)⁺.

Стадия 6. 3-Бром-6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он.

Раствор метил 5-бром-2-формил-6-метилникотината (1,35 г, 0,00523 моль), гидрохлорида (1S,2S)-2-аминоциклогексанола (0,793 г, 0,00523 моль, CAS № [13374-30-6]), триэтиламина (2,14 мл, 0,01569 моль) в ТГФ (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем в реакционную смесь добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,32 г, 0,01569 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 41 ч, реакционную смесь концентрировали и добавляли 60 мл ледяной воды, нейтрализовали аммиаком и экстрагировали 120 мл хлороформа, а органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором 30 мл. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель концентрировали в вакууме с получением сырого соединения. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% метанол/дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 0,96 г, 56,47%; масса (m/z): 325 (M+H)⁺, 327 (M+H)⁺.

Стадия 7. 6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он.

В перемешиваемую смесь 3-бром-6-(2-гидроксициклогексил)-2-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0,3 г, 0,00092 моль), бис(пинаколато)диборона (0,35 г, 0,00138 моль) и ацетата калия (0,54 г, 0,00553 моль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,075 г, 0,000092 моль) и смесь нагревали при температуре 110°C (температура масляной бани) в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), фильтровали через целит, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая сырую массу указанного в заголовке соединения.

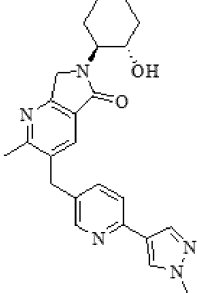
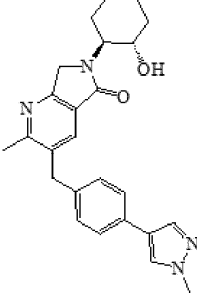
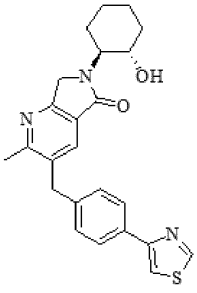
Выход: 0,60 г; масса (m/z): 373,2 (M+H)⁺.

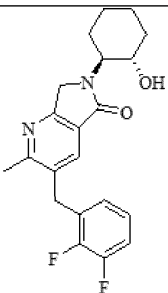
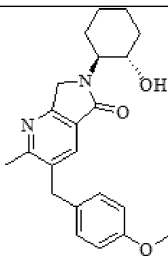
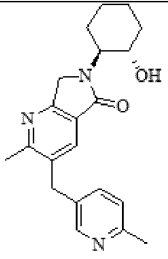
Стадия 8. 6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он.

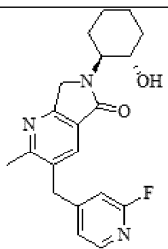
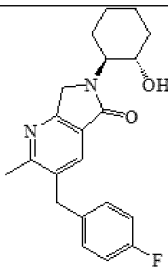
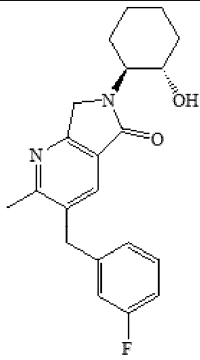
В перемешиваемую смесь 6-(2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0,033 г, 0,000088 моль), 1-(4-бромметил-фенил)-1H-пиразола (0,021 г, 0,000088 моль) и карбоната цезия (0,086 г, 0,000265 моль) в ТГФ (10 мл) и воде (1 мл) добавляли комплекс дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) с дихлорметаном (0,006 г, 0,0000088 моль), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получали сырую массу указанного в заголовке соединения.

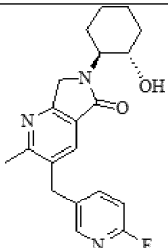
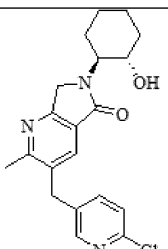
Выход: 0,003 г, 10%; масса (m/z): 403,1 (M+H)⁺.

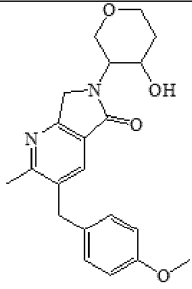
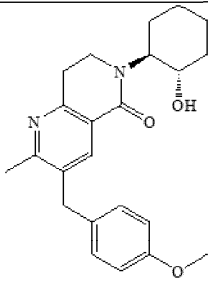
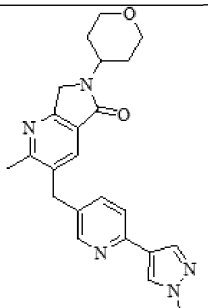
Следующие примеры 2-51 были синтезированы в соответствии с экспериментальным способом, описанным для получения соединения примера 1, с использованием соответствующего промежуточного соединения и с некоторыми некритическими вариациями.

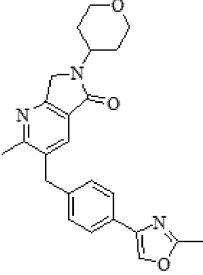
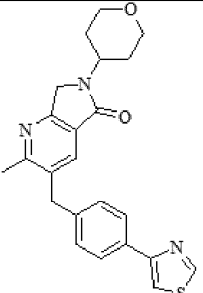
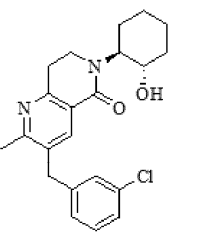
Пример №	Структура и название по IUPAC	Характеристические данные
Пример 2	 <p data-bbox="470 593 821 772">6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	<p data-bbox="845 280 1236 548">¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,64-1,68 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,57 (м, 1H), 3,81 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,00 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,78 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,40 (с, 1H); масса (m/z): 418,22 (M+H)⁺.</p>
Пример 3	 <p data-bbox="470 1108 821 1288">6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	<p data-bbox="845 795 1236 817">Масса (m/z): 417,20 (M+H)⁺.</p>
Пример 4		<p data-bbox="845 1310 1236 1601">¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,49-1,67 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,78-4,80 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,24-7,26 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,92-7,94 (д, J=8,1 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 9,18 (с, 1H); масса (m/z): 420,1 (M+H)⁺.</p>

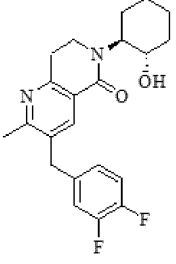
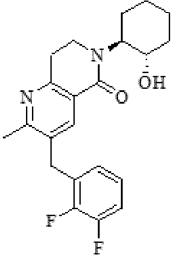
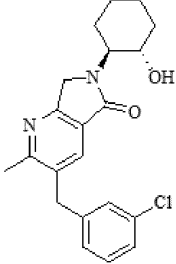
	6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он	
Пример 5	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,25-1,27 (м, 4H), 1,53-1,67 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,57 (м, 1H), 3,80-3,86 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,71-4,79 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,95-7,00 (м, 1H), 7,13-7,20 (м, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 7,67 (с, 1H); масса (m/z): 373 (M+H) ⁺ .
Пример 6	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксibenзил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,33 (м, 4H), 1,56-1,67 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,82-3,83 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,76-4,77 (д, J=5,08 Гц, 1H), 6,86-6,88 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,08-7,10 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H); масса (m/z): 367,2 (M+H) ⁺ .
Пример 7	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-метилпиридин-5-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,52-1,66 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 3,57-3,59 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,79 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,16-7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41-7,44 (дд, J=1,8 Гц, 7,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 8,43 (с, 1H); масса (m/z): 352,2 (M+H) ⁺ .

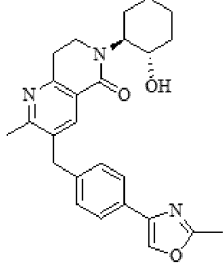
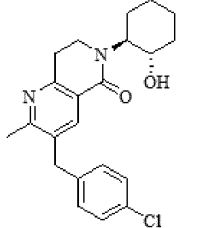
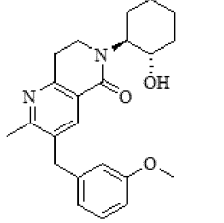
	илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он	
Пример 8	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,28 (м, 4H), 1,64-1,68 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,78-4,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,14-8,15 (м, 1H); масса (m/z): 356,2 (M+H) ⁺ .
Пример 9	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ м.д.: 1,53-1,56 (м, 1H), 1,64-1,67 (м, 4H), 1,90-2,01 (м, 3H), 2,56 (с, 3H), 3,55-3,59 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,78 (д, J=4,98 Гц, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,75 (с, 1H); масса (m/z): 355,2 (M+H) ⁺ .
Пример 10	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-6,7-</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,53-1,57 (м, 2H), 1,58-1,67 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,57-3,59 (м, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,79 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,99-7,08 (м, 3H), 7,32-7,39 (м, 1H), 7,78 (с, 1H); масса (m/z): 355,3 (M+H) ⁺ .

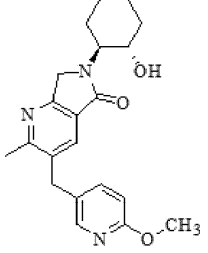
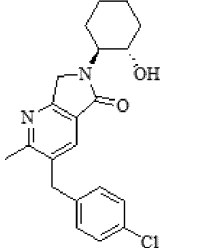
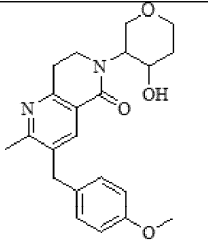
	дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он	
Пример 11	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,53-1,64 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,81-3,84 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,79 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,75-7,82 (м, 2H), 8,15 (с, 1H); масса (m/z): 356,2 (M+H) ⁺ .
Пример 12	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-хлорпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,26-1,30 (м, 4H), 1,52-1,68 (м, 4H), 2,50 (с, 3H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,81-3,85 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,78 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,43-7,46 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61-7,64 (дд, J=2,1 Гц, 8,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,33 (с, 1H); масса (m/z): 372,2 (M+H) ⁺ .

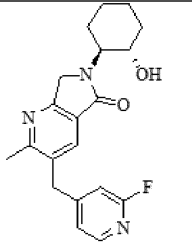
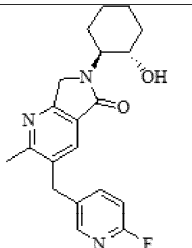
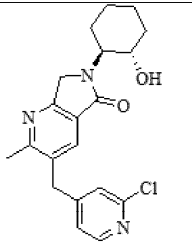
<p>Пример 13</p>	 <p>6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-2-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,48-1,55 (м, 1H), 1,91-1,95 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 3,01-3,04 (м, 2H), 3,66-3,68 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,84-3,87 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 5,10-5,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,86-6,89 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07-7,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,32 (с, 1H); масса (m/z): 369,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 14</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,54-1,64 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,86-3,07 (м, 2H), 3,48-3,52 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,95 (с, 2H), 4,17-4,20 (м, 1H), 4,63-4,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,86-6,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05-7,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H); масса (m/z): 381,5 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 15</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,67 (м, 2H), 1,80-1,84 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,91-3,95 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 4,27-4,34 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,39 (с, 1H); масса (m/z): 404,2 (M+H)⁺.</p>

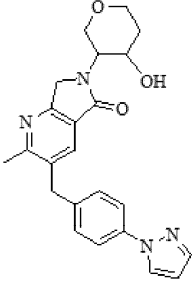
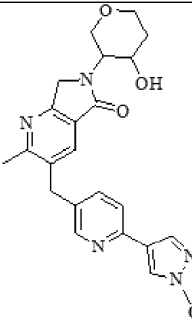
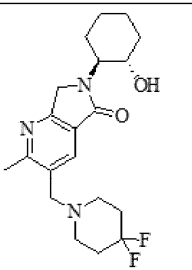
<p>Пример 16</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>^1H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,67 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,92-3,95 (м, 2H), 4,11 (с, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 7,19-7,21 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,67-7,69 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 8,41 (с, 1H); масса (<i>m/z</i>): 404,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 17</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>^1H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,68 (м, 2H), 1,81-1,85 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,42-3,48 (м, 2H), 3,92-3,95 (м, 2H), 4,13 (с, 2H), 4,26-4,28 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 7,23-7,25 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,92-7,94 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 8,11 (с, 1H), 9,17 (с, 1H); масса (<i>m/z</i>): 406,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 18</p>	 <p>6-(1<i>S</i>,2<i>S</i>-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-хлорбензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>^1H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,29 (м, 4H), 1,48-1,55 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,89-2,93 (м, 1H), 3,01-3,15 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 4,18-4,20 (м, 1H), 4,61 (с, 1H), 7,10-7,12 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,27-7,36 (м, 2H), 7,85 (с, 1H); масса (<i>m/z</i>): 385,2 (M+H)⁺.</p>

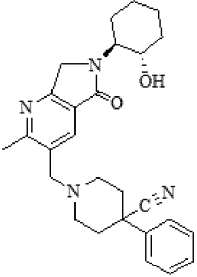
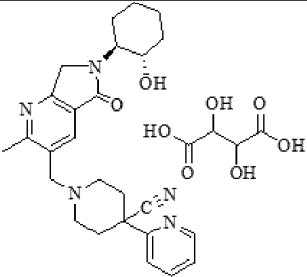
<p>Пример 19</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(3,4-дифторбензил)-7,8- дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,24-1,29 (м, 4H), 1,48-1,51 (м, 2H), 1,60-1,68 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,91-2,96 (м, 1H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,49-3,53 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 4,15-4,19 (м, 1H), 4,61- 4,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,22- 7,27 (т, J=9,2 Гц, 1H), 7,32-7,39 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H); масса (m/z): 387,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 20</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8- дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,51-1,54 (м, 2H), 1,62-1,64 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,91-3,06 (м, 2H), 3,49-3,52 (м, 3H), 4,10 (с, 2H), 4,15-4,16 (м, 1H), 4,61-4,62 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,99-7,01 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,16- 7,18 (м, 1H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,76 (с, 1H); масса (m/z): 387,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 21</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(3-хлорбензил)-6,7- дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5- он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,22-1,28 (м, 4H), 1,53-1,68 (м, 2H), 1,91-1,98 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 3,55-3,60 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,76-4,77 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,12-7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25-7,36 (м, 3H), 7,79 (с, 1H); масса (m/z): 371,2 (M+H)⁺.</p>

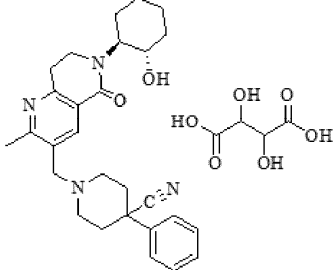
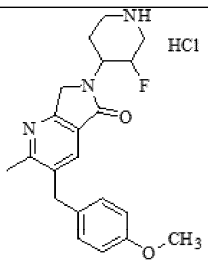
<p>Пример 22</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4- ил)-бензил]-7,8-дигидро-6Н- [1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,29 (м, 4H), 1,48-1,51 (м, 2H), 1,55-1,58 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,89-3,01 (м, 2H), 3,49-3,55 (м, 3H), 4,04 (с, 2H), 4,16-4,19 (м, 1H), 4,61-4,63 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,18-7,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,66-7,68 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 8,40 (с, 1H); масса (m/z): 432,3 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 23</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-[4-хлорбензил]-7,8- дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,49-1,55 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,89-3,07 (м, 2H), 3,49-3,52 (м, 3H), 4,03 (с, 2H), 4,17-4,19 (м, 1H), 4,60-4,61 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,16-7,18 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35- 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,83 (с, 1H); масса (m/z): 385,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 24</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(3-метоксибензил)-7,8- дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,25 (м, 4H), 1,48-1,55 (м, 2H), 1,59-1,66 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,89-3,06 (м, 2H), 3,49-3,51 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,17-4,19 (м, 1H), 4,63-4,64 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,68-6,80 (м, 3H), 7,19- 7,25 (т, J=10,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H); масса (m/z): 381,1 (M+H)⁺.</p>

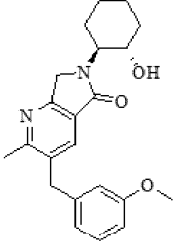
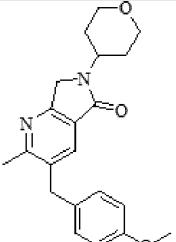
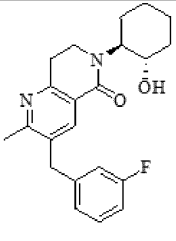
<p>Пример 25</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(6-метоксипиридин-3- илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4- b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,53-1,66 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,82-3,85 (м, 1H), 4,02 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,74-4,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,75- 6,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,41-7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,06 (с, 1H); масса (m/z): 368,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 26</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(4-хлорбензил)-6,7- дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5- он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 4H), 1,48-1,55 (м, 2H), 1,58-1,67 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,57-3,59 (м, 1H), 3,81-3,87 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,79 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18-7,20 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,35-7,38 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H); масса (m/z): 371,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 27</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3- ил)-2-метил-3-[4-метоксибензил]- 7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5- он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,48-1,53 (м, 1H), 1,89-1,93 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,90-3,04 (м, 2H), 3,55-3,61 (м, 2H), 3,62-3,66 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,79- 3,95 (м, 3H), 3,95 (с, 2H), 4,17-4,20 (м, 1H), 4,97-4,98 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,86- 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,05-7,08 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H); масса (m/z): 383,3 (M+H)⁺.</p>

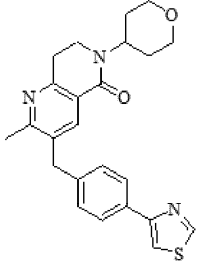
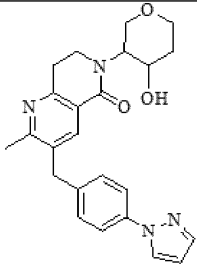
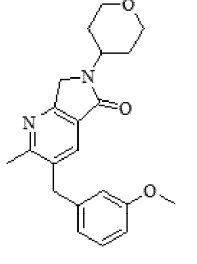
<p>Пример 28</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(2-фторпиридин-4- илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4- b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,28 (м, 4H), 1,49-1,55 (м, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,78-4,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,0 (с, 1H) 7,12-7,15 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,14-8,15 (м, 1H); масса (m/z): 356,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 29</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(6-фторпиридин-3- илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4- b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,27 (м, 4H), 1,53-1,67 (м, 4H), 2,49 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,81-3,85 (м, 1H), 4,13 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,79 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,10-7,14 (м, 1H) 7,75- 7,82 (м, 2H), 8,15 (с, 1H); масса (m/z): 356,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 30</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(2-хлорпиридин-4- илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4- b]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,28 (м, 4H), 1,49-1,55 (м, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 3,84-3,86 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,78-4,80 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,0 (с, 1H) 7,12-7,15 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 8,14-8,15 (м, 1H); масса (m/z): 372,2 (M+H)⁺.</p>

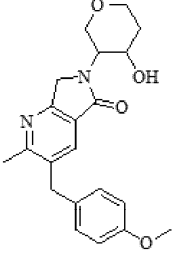
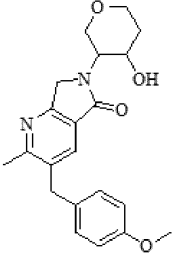
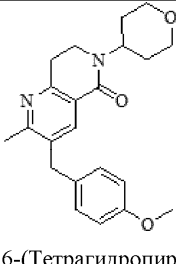
<p>Пример 31</p>	 <p>6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>^1H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 300 МГц) δ м.д.: 1,54-1,55 (м, 1H), 1,92-1,95 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 3,32-3,37 (м, 2H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,84-3,89 (м, 3H), 4,14 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 5,09-5,10 (д, <i>J</i>=3,6 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,27-7,29 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 7,71-7,82 (м, 4H), 8,44 (с, 1H); масса (m/z): 405,5 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 32</p>	 <p>6-(4-Гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>Масса (m/z): 420,5 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 33</p>	 <p>6-(1<i>S</i>,2<i>S</i>-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)-6,7-</p>	<p>Масса (m/z): 380,1 (M+H)⁺.</p>

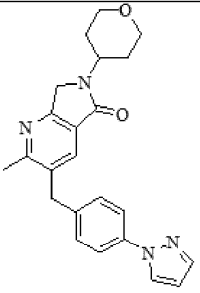
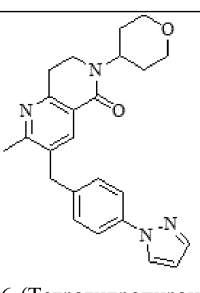
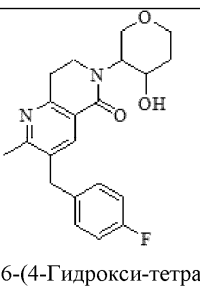
	дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он	
Пример 34	 <p>1-[6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-фенилпиперидин-4-карбонитрил</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,25 (м, 4H), 1,44-1,53 (м, 2H), 1,59-1,66 (м, 2H), 1,98-2,07 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,90-3,01 (м, 4H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,82-3,85 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,78-4,79 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,51-7,54 (м, 2H), 7,92 (с, 1H); масса (m/z): 445,1 (M+H) ⁺ .
Пример 35	 <p>1-[6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-пиридил-4-карбонитрил</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,26 (м, 4H), 1,48-1,68 (м, 4H), 2,12-2,14 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,62-2,65 (м, 2H), 2,90-2,94 (м, 2H), 3,51-3,62 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,82-3,88 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,78-4,79 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,61-7,64 (д, J=10,4 Гц, 1H), 7,87-7,92 (м, 2H), 8,61 (с, 1H); масса (m/z): 446,2 (M+H) ⁺ .

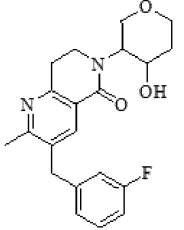
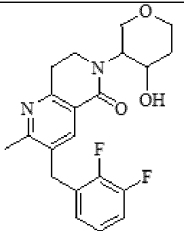
	пиперидин-4-карбонитрил L-(+)- тарtrat	
Пример 36	 <p>1-[6-(1S,2S-2- Гидроксициклогексил)-2-метил-5- оксо-5,6,7,8-тетрагидро- [1,6]нафтиридин-3-илметил]-4- фенил-пиперидин-4-карбонитрил L-(+)-тарtrat</p>	Масса (m/z): 459,1 (M+H) ⁺
Пример 37	 <p>Гидрохлорид 6-(3-фтор-пиперидин- 4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)- 6,7-дигидро-пирроло[3,4- b]пиридин-5-она</p>	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 300 МГц) δ м.д.: 1,23-1,30 (м, 2H), 1,89-1,92 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 4,03 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,56-4,62 (м, 2H), 4,71-4,74 (м, 1H), 5,09-5,24 (м, 1H), 6,87-6,89 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-7,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,76 (с, 1H), 8,66-8,68 (шир. с, 1H), 9,15-9,17 (шир. с, 1H); масса (m/z): 370,2 (M+H) ⁺ .

<p>Пример 38</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7- дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5- он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,34 (м, 4H), 1,49-1,67 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 3,54-3,61 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,81-3,86 (м, 1H), 4,06 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,77-4,78 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,70- 6,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,79- 6,81 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,20-7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H); масса (m/z): 367,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 39</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил- 3-(4-метоксибензил)-6,7- дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5- он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,67 (м, 2H), 1,80-1,84 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 3,41-3,46 (м, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,91-3,95 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 4,25-4,29 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 6,86-6,88 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,07-7,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H); масса (m/z): 353,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 40</p>	 <p>6-(1S,2S-2-Гидроксициклогексил)- 2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8- дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,23-1,29 (м, 4H), 1,55-1,65 (м, 4H), 2,44 (с, 3H), 2,93-3,03 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 3H), 4,06 (с, 2H), 4,17-4,19 (м, 1H), 4,61- 4,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,98-7,07 (м, 3H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,85 (с, 1H); масса (m/z): 369,1 (M+H)⁺.</p>

<p>Пример 41</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,49-1,52 (м, 2H), 1,76-1,84 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,96-3,00 (м, 2H), 3,38-3,42 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,62-4,64 (м, 1H), 7,22-7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,92-7,94 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,11 (с, 1H), 9,17 (с, 1H); масса (m/z): 420,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 42</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,50-1,53 (м, 1H), 1,90-1,92 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 3,53-3,66 (м, 4H), 3,80-3,88 (м, 3H), 4,07 (с, 2H), 4,20-4,22 (м, 1H), 4,94-4,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,26-7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,75-7,77 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,88 (с, 1H), 8,43 (с, 1H); масса (m/z): 419,2 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 43</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,65-1,68 (м, 2H), 1,78-1,84 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,91-3,95 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 4,25-4,29 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 6,69-6,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 6,79-6,81 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,20-7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H); масса (m/z): 353,2 (M+H)⁺.</p>

<p>Пример 44</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он-цис-изомер (I-й элюируемый изомер, пик-I)</p>	<p>¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,62-1,66 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,59-2,61 (м, 1H), 3,56-3,62 (м, 1H), 3,67-3,70 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,93-3,96 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 4,03-4,13 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,84-4,88 (д, J=18,0 Гц, 1H), 6,82-6,84 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,01-7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,78 (с, 1H); масса (m/z): 369,4 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 45</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он-цис, цис-изомер (II-й элюируемый изомер, Peak-II)</p>	<p>¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 1,63-1,66 (м, 1H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,82-2,84 (м, 1H), 3,55-3,62 (м, 1H), 3,67-3,70 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,93-3,96 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 4,03-4,13 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,84-4,88 (д, J=18,0 Гц, 1H), 6,82-6,84 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,00-7,03 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H); масса (m/z): 369,4 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 46</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (DMCO-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,48-1,50 (м, 2H), 1,74-1,83 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,95-2,98 (м, 2H), 3,40-3,43 (м, 2H), 3,49-3,52 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 3,90-3,91 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,59-4,63 (м, 1H), 6,85-6,88 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,05-7,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,81 (с, 1H); масса (m/z): 367,1 (M+H)⁺.</p>

<p>Пример 47</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,64-1,68 (м, 2H), 1,78-1,87 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,41-3,47 (м, 2H), 3,92-3,95 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 6,52 (с, 1H), 7,27-7,29 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,76-7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,44-8,45 (д, J=2,0 Гц, 1H); масса (m/z): 389,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 48</p>	 <p>6-(Тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,48-1,51 (м, 2H), 1,77-1,82 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,96-3,01 (м, 2H), 3,44-3,45 (м, 2H), 3,50-3,53 (м, 2H), 3,91-3,94 (м, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,59-4,63 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 7,25-7,28 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,75-7,77 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,89 (с, 1H), 8,441-8,446 (д, J=2,0 Гц, 1H); масса (m/z): 403,4 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 49</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,46-1,56 (м, 1H), 1,88-1,93 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,92-3,05 (м, 2H), 3,54-3,66 (м, 4H), 3,79-3,90 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 4,19-4,21 (м, 1H), 4,95-4,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,11-7,20 (д, 4H), 7,83 (с, 1H); масса (m/z): 371,1 (M+H)⁺.</p>

<p>Пример 50</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,46-1,56 (м, 1H), 1,89-1,93 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,94-3,04 (м, 2H), 3,53-3,66 (м, 4H), 3,85-3,89 (м, 2H), 4,06 (с, 2H), 4,08-4,10 (м, 1H), 4,18-4,23 (м, 1H), 4,95-4,96 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,98-7,07 (д, 3H), 7,32-7,38 (м, 1H), 7,86 (с, 1H); масса (m/z): 371,1 (M+H)⁺.</p>
<p>Пример 51</p>	 <p>6-(4-Гидрокси-тетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он</p>	<p>¹H-ЯМР (ДМСО-<i>d</i>₆, 400 МГц) δ м.д.: 1,46-1,54 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 3,50-3,64 (м, 4H), 3,82-3,87 (м, 3H), 4,10 (с, 2H), 4,18-4,22 (м, 1H), 4,94-4,95 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,98-7,01 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,20 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,77 (с, 1H); масса (m/z): 389,1 (M+H)⁺.</p>

Пример 52. Определение значений аллостерической эффективности EC₅₀ мускаринового рецептора M1.

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

Вышеуказанные клетки выращивали в 96-луночных белых планшетах с прозрачным дном в среде Ham's F12, содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки находились в бессывороточной среде в течение ночи. Исследуемые соединения в возрастающей концентрации добавляли к клеткам вместе с EC₅₀ ацетилхолина в среде OptiMEM.

Инкубирование продолжали при 37°C в CO₂ инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали фосфатно-солевым буфером. Клетки лизировали и с помощью люцинометра определяли люциферазную активность. Единицы люминесценции наносили на график зависимости концентрации соединения с использованием программного обеспечения Graphpad. Значения EC₅₀ для соединений определяли как концентрацию, необходимую для стимуляции люциферазной активности на 50% в присутствии EC₂₀ ацетилхолина.

Пример №	EC ₅₀ (нМ)
2	288
4	107
6	954
9	1497
10	2781
13	669
14	643
16	1315
18	774
19	972
24	1207
28	929
38	2284

Пример 53. Фармакокинетическое исследование на грызунах.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Вистар (260±50 г). Животные содержались по отдельности в полипропиленовой клетке. За два дня до исследования самцов крыс Вистар анестезировали изофлураном для хирургического размещения катетера в яремной вене. Крыс случайным образом разделяли для перорального (3 мг/кг) и внутривенного (в/в) (1 мг/кг) дозирования (n=3 на группу) и не давали еды в течение ночи перед пероральным введением (перорально). Однако крысам, получавшим внутривенное (в/в) дозирование, еду и воду давали ad libitum.

В заранее установленный момент кровь собирали через яремную вену и пополняли эквивалентным объемом физиологического раствора. Собранную кровь переносили в помеченную пробирку Эппендорфа, содержащую в качестве антикоагулянта 10 мкл гепарина. Обычно образцы крови отбирали в следующие моменты времени: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения дозы. Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин. Плазму отделяли и до анализа хранили замороженной при -80°C. Концентрации исследуемых соединений в плазме количественно определяли уточненным способом ЖХ-МС/МС с использованием подходящей методики экстракции. Исследуемые соединения в плазме определяли количественно в диапазоне калибровки около 1-1000 нг/мл. Исследуемые образцы были проанализированы с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по партии.

Фармакокинетические параметры C_{max} , AUC_t , $T_{1/2}$, клиренс и биодоступность (F) рассчитывали по некомпартментальной модели, применяя стандартную некомпартментальную модель с использованием пакета программного обеспечения версии Phoenix WinNonlin 6.0.2 или 6.0.3, и результаты приведены в таблице ниже.

Соед. прим. №	ROA	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-t} (нг·час/мл)	$T_{1/2}$ (час)	Клиренс (мл/мин/кг)	F (%)
6	пероральный	1470±26,5	3517±256,6	1,3±0,1	-	67±5
	в/в	-	1747±312	1,9±0,5	9,3±2,0	
9	пероральный	592±142	1290±387	1,1±0,4	-	35±11
	в/в	-	1223±25	1,3±0,3	13,5±0,3	
38	пероральный	861±168	1007±340,3	0,6±0,1	-	51±17
	в/в	-	662±33	0,5±0,0	25,1±1,2	

Пример 54. Исследование проникновения в мозг грызуна.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Вистар (260±40 г). В каждую клетку помещали по трое животных. Животным давали воду и еду ad libitum на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12 ч цикл света/темноты.

Проникновение в мозг у крыс определяли дискретным образом. За день до введения дозы крыс-самцов линии Вистар акклиматизировали и случайным образом группировали в соответствии с их весом. В каждый момент времени (0,5, 1 и 2 ч) использовали n=3 животных.

Исследуемые соединения подходящим образом предварительно готовили и вводили перорально в дозе 3 мг/кг (в эквиваленте свободного основания). Образцы крови отбирали с помощью пункции сердца с использованием изофлурановой анестезии. Животных умерщвляли для сбора мозговой ткани. Плазму отделяли, образцы мозга гомогенизировали и до анализа хранили замороженными при температуре -20°C. Концентрации исследуемых соединений в плазме и мозге определяли методом ЖХ-МС/МС.

Исследуемые соединения количественно определяли в плазме и гомогенате мозга уточненным способом ЖХ-МС/МС с использованием подходящей методики экстракции. Исследуемые соединения определяли количественно в плазме и гомогенате мозга в диапазоне калибровки около 1-500 нг/мл. Исследуемые образцы были проанализированы с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов, распределенных по партии. Рассчитывали степень соотношения мозг-плазма (Cb/Cp), и результаты приведены в таблице ниже.

Соединение примера №	Однократное проникновение мозга крысы (Cb/Cp) при дозе 3 мг/кг, перорально @ 1,0 час
6	0,35±0,08
9	0,25±0,04
38	0,45±0,13

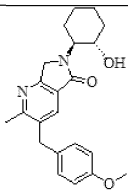
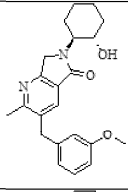
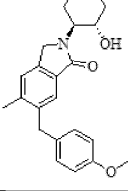
Пример 55. Анализ связывания белка.

Несвязанные фракции исследуемых соединений в плазме, гомогенате мозга и микросомах печени

определяли с использованием высокопроизводительного диализа (НТ диализ). Вкратце перед использованием диализные мембраны замачивали в деионизированной воде в течение 20 мин, а затем в деионизированной воде с 30% этанолом в течение 15 мин и, наконец, в фосфатном буфере. Перед сборкой мембраны промывали в фосфатном буфере. Мембраны настилали между тefлоновыми стержнями диализной сборки. Исходные растворы исследуемого соединения/сравнительного соединения готовили при 10 мМ в ДМСО, разбавляли до 1 мМ в ацетонитриле и дополнительно разбавляли до 100 мкМ в смеси воды и ацетонитрила (1:1 по объему).

Плазму человека (пул 3) готовили из крови человека (3 донора) центрифугированием при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. Кровь крысы и собаки получали в день исследования и центрифугировали для получения плазмы. Мозг крысы выделяли, очищали и гомогенизировали с 2 объемами буфера (3-кратное разведение). Микросомы печени готовили в концентрации 0,5 мг/мл в фосфатном буфере (100 мМ, pH 7,4). Камеры для диализата загружали 150 мкл 100 мМ фосфатного буфера (pH 7,4) в трех экземплярах. В камеры матрицы загружали 150 мкл гомогената плазмы или мозга или микросомальной суспензии с добавлением исследуемого соединения/сравнительного соединения в конечной концентрации 1 мкМ.

50 мкл Образца удаляли из обеих камер в 0 ч. Планшет закрывали и инкубировали при температуре 37°C в течение 6 ч при 100 об./мин. Через 6 ч 50 мкл образца удаляли из обеих камер. Равные объемы буфера или суспензии человеческой плазмы/микросомы добавляли к образцам плазмы/микросомы и буфер соответственно для создания идентичных матриц образца для анализа. Образцы осаждали с помощью 150 мкл ацетонитрила, содержащего флуоксетин в качестве внутреннего стандарта. Все образцы центрифугировали при 10000 об./мин в течение 10 мин при температуре 4°C. Супернатанты анализировали с помощью ЖХ-МС/МС, и результаты приведены в таблице ниже.

Пример №	Структура	Образцы	Fu (среднее±SEM, n=3)		
			Плазма	Мозг	Микросомы
Соединение примера 6 по настоящему изобретению		Крыса	0,113±0,003	0,123±0,009	0,798±0,12
		Собака	0,115±0,005	NA	0,906±0,06
		Человек	0,124±0,003	NA	0,938±0,04
Соединение примера 38 по настоящему изобретению		Крыса	0,103±0,003	0,084±0,002	0,826±0,03
		Собака	0,116±0,007	NA	0,843±0,03
		Человек	0,192±0,003	NA	0,870±0,05
Сравнительное соединение (пример № 167 из WO2015163485)		Крыса	0,0141±0,003	0,0022±0,001	0,551±0,013
		Собака	0,0069±0,004	NA	0,709±0,011
		Человек	0,0063±0,001	NA	0,480±0,07

Пример 56. Модель задач распознавания объектов.

Свойства соединений по изобретению, улучшающие когнитивную функцию, были оценены с использованием этой модели.

В качестве экспериментальных животных использовали самцов крыс линии Вистар (8-10 недель). В каждую клетку помещали по четверо животных. Животных содержали при 20%-ном лишении пищи за день до эксперимента. Воду предоставляли *ad libitum* на протяжении всего эксперимента. Животных содержали при 12-часовом цикле свет/темнота в комнате с контролируемой температурой и влажностью. Эксперимент проводился на круглой арене, сделанной из акрила. Крыс приучали к отдельным аренам на срок до 1 ч при отсутствии каких-либо предметов в день 1.

Одна группа из 12 крыс получала носитель, а другая группа животных перед испытаниями ознакомления (T_1) и выбора (T_2) получала соединение формулы (I). Во время стадии ознакомления (T_1) крыс по отдельности помещали на арену на 3 мин, в течение которых два одинаковых объекта (a_1 и a_2) располагались на расстоянии 10 см от стены. Через 24 ч после T_1 было проведено испытание для теста длинной памяти. Те же крысы были размещены на той же арене, что и в испытании T_1 . Во время стадии выбора (T_2) крысам позволяли исследовать арену в течение 3 мин в присутствии копии знакомого объекта (a_3) и одного нового объекта (b). Во время испытаний T_1 и T_2 исследования каждого объекта (определяемые как нюхание, облизывание, жевание или перемещение вибрисс, одновременно направляя нос к объекту на расстоянии менее 1 см) регистрировались с помощью секундомера.

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

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

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

Соединение примера №	Доза	Среднее время исследования±S.E.M (сек)		Заключение
		Знакомый объект	Новый объект	
6	3 мг/кг, <i>p.o.</i>	7,27±1,31	15,9±2,47	Активное
38	3 мг/кг, <i>p.o.</i>	10,12±2,12	19,89±3,32	Активное

Пример 57. Оценка тета-модуляции в дорсальном гиппокампе анестезированных самцов крыс Вистар в комбинации с ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезил.

Оценивалось влияние соединения РАМ М1 (соединение примера 38) в комбинации с донепезилом на активность мозга в качестве фармакодинамической конечной точки.

Самцов крыс Вистар (240-320 г) анестезировали путем внутрибрюшинного введения уретана (1,2-1,5 г/кг) для имплантации катетера в левую бедренную вену. Животное помещали в стереотаксическую рамку для имплантации электрода (проволока из нержавеющей стали, Plastics One) в дорсальный гиппокамп (AP: -3,8 мм; ML: +2,2 мм; DV: -2,5 мм; Paxinos&Watson, 2004). В Nucleus Pontis Oralis (NPO; AP: -7,8 мм; ML: 1,8 мм; DV: -6,0 мм; Paxinos&Watson, 2004) имплантировали биполярный стимулирующий электрод (раскрученные провода из нержавеющей стали, разделенные 0,75-1,0 мм на концах, Plastics One). Кроме того, один электрод был имплантирован в мозжечок, который служил эталоном. Гиппокампальный 9-ритм вызывался через серию электростимуляций в течение 6 сек (20-160 мкА, длительность импульса 0,3 мс, 250 Гц), подаваемую на NPO со скоростью 0,01 импульсов/сек со стимулятором Grass S88 и блоком изоляции стимула PSIU6 (Grass Medical Instruments, Quincy, MA). EEG регистрировали с частотой 1000 Гц с использованием программного обеспечения Ponemah (версия 5.2) и хранили для автономного анализа с использованием NeuroScore (версия 3.0). Базовый уровень амплитуды достигался с использованием тока, необходимого для того, чтобы добиться 9 ритма в 50% максимальной амплитуды при контрольных условиях. После периода стабилизации, равного 1 ч, базовую запись проводили в течение 30 мин с последующей обработкой несущей средой или соединением примера 32 (1 мг/кг, в/в). После обработки соединением примера 32 через 30 мин вводили донепезил (0,3 мг/кг, в/в) и запись продолжали в течение еще 1 ч.

Статистический анализ.

Вычисляли мощность частоты 9-ритма в период стимуляции в течение 30-минутного базового периода и рассчитывали % изменений в этих показателях после лечения. Процентное изменение относительной тета-мощности после комбинации соединения примера 38 и донепезила сравнивали с донепезилом с использованием двухстороннего дисперсионного анализа (время и лечение) с последующим посттестом Бонферрони. Статистическая значимость рассматривалась при значении p менее 0,05.

Ссылка.

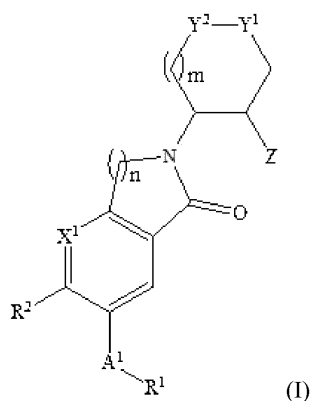
1. Paxinos G., Watson C. (2004), Rat brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, New York.

Результаты.

Лечение донепезилом приводило к умеренному увеличению мощности гиппокампа. Соединение примера 38 в сочетании с донепезилом приводило к значительному увеличению уровней мощности. Наблюдалось, что эффект комбинированного лечения был значительно выше, чем у одного донепезила (см. чертеж).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой фенил, пиридинил или пиперидинил, каждый из которых замещен одним

или несколькими заместителями, выбранными из галогена, метила, -CN, -O-CH₃ и R^{1a}, где R^{1a} представляет собой пиразолил, тиазолил, оксазолил, пиридил или фенил, каждый из которых является незамещенным или замещен метилом,

A¹ представляет собой CH₂,

R² представляет собой метил,

X¹ представляет собой N,

n обозначает 1 или 2,

m обозначает 1,

Y¹ представляет собой CH₂, O или NH,

Y² представляет собой CH₂ или O при условии, когда Y² представляет собой O, тогда Y¹ представляет собой CH₂, и

Z представляет собой H, OH или F;

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где соединение выбирают из следующего:

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-метилпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-хлорпиридин-5-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-3-(4-метоксибензил)-2-метил-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-5-илметил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензил]-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-илбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-хлорбензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3,4-дифторбензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-хлорбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-(2-метил-оксазол-4-ил)-бензил]-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-[4-хлорбензил]-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-7,8-дигидро-6H-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(6-метоксипиридин-3-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4-хлорбензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-[4-метоксибензил]-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-фторпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(6-фторпиридин-3-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(2-хлорпиридин-4-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-[6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-3-илметил]-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил;

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-пиридил-пиперидин-4-карбонитрил;

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил;

6-(3-фтор-пиперидин-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-тиазол-4-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(3-метоксибензил)-6,7-дигидропирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он-цис-изомер (I-й элюируемый изомер, пик-I);

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он-цис-изомер (II-й элюируемый изомер, пик-II);

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он;

6-(тетрагидропиран-4-ил)-2-метил-3-(4-пиразол-1-ил-бензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(4-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(3-фторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он; и

6-(4-гидрокситетрагидропиран-3-ил)-2-метил-3-(2,3-дифторбензил)-7,8-дигидро-6Н-[1,6]нафтиридин-5-он;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, где фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, включающей

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-илметил]-4-пиридил-пиперидин-4-карбонитрил L-(+)-тарtrat;

1-[6-(1S,2S-2-гидроксициклогексил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,6]нафтиридин-3-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбонитрил L-(+)-тарtrat; и

6-(3-фтор-пиперидин-4-ил)-2-метил-3-(4-метоксибензил)-6,7-дигидро-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он гидрохлорид.

4. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как заявлено в любом из пп.1-3, и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

5. Фармацевтическая композиция по п.4 для применения для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым рецептором M1, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера и шизофрению.

6. Применение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фарма-

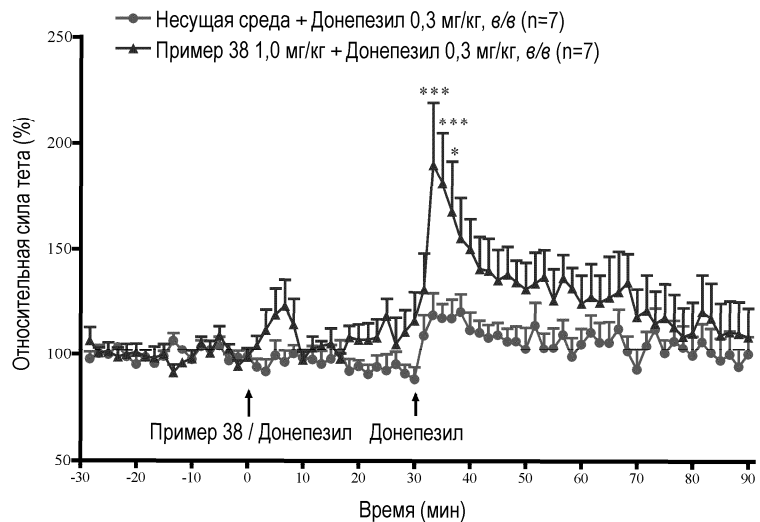
цветически приемлемой соли, заявленных в любом из пп.1-3, для лечения заболевания или расстройства, опосредованного мускариновым рецептором M1, где заболевание или расстройство выбрано из группы, включающей когнитивные расстройства, болезнь Альцгеймера и шизофрению.

7. Применение по п.6, где когнитивное расстройство выбрано из группы, включающей деменцию при болезни Альцгеймера, деменцию при болезни Паркинсона, деменцию при болезни Хантингтона, деменцию, связанную с синдромом Дауна, деменцию, связанную с синдромом Туретта, деменцию, связанную с постменопаузой, лобно-височную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, деменцию при ВИЧ, деменцию при болезни Крейтцфельдта-Якоба, персистирующую деменцию, вызванную употреблением психоактивных веществ, деменцию при болезни Пика, деменцию при шизофрении, старческую деменцию и деменцию в общих медицинских показаниях.

8. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, заявленное в любом из пп.1-3, для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера или шизофрении.

9. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, заявленного в любом из пп.1-3, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера или шизофрении.

10. Комбинация для лечения заболевания или расстройства, выбранного из когнитивных расстройств, болезни Альцгеймера или шизофрении, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, заявленную в любом из пп.1-3, и донепезил или его фармацевтически приемлемую соль.



* $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ в сравнении только с донепезилом (пост-тест Бонферрони)



Евразийская патентная организация, ЕАПО

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