(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 044379 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.08.23

(21) Номер заявки
201990188

(22) Дата подачи заявки
2017.06.15

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5,7-ДИГИДРОПИРРОЛОПИРИДИНА

(31) **62/357,624; 62/372,421**
(32) **2016.07.01; 2016.08.09**
(33) **US**
(43) **2019.07.31**
(86) **PCT/IB2017/053565**
(87) **WO 2018/002760 2018.01.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжан Ли, Батлер Кристофер Райан (US), Бэк Элизабет Мэри (GB), Бродний Майкл Аарон, Браун Мэтью Франк, Макалистер Лаура Энн, Лашапелле Эрик Эльфи, Гилберт Адам Мэтью (US)

(74) Представитель:
Суюндуков М.Ж. (KZ)

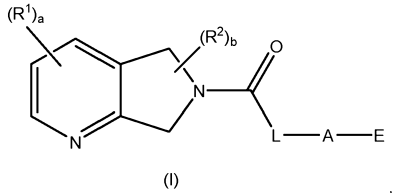
(56) POCHAMPALLY J. ET AL.: "Design, novel synthesis and docking studies of N,N'-substituted urea analogues and evaluation of their antimicrobial activity", WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 3, no. 4, 2014, pages 1494-1519, XP009195362, ISSN: 2278-4357, abstract, page 1496; compound 4i)

WO-A1-2012149540
WO-A1-2013074388
WO-A1-2012138845
US-A1-2012122842
WO-A1-2013083741
WO-A1-2013083591

BRADY A.E. ET AL.: "Centrally Active Allosteric Potentiators of the M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Reverse Amphetamine-Induced Hyperlocomotor Activity in Rats", JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 327, no. 3, 2008, pages 941-953, XP55081736, ISSN: 0022-3565, DOI:10.1124/jpet.108.140350, cited in the application, abstract; figures 1,2; table 1

ZLOTOS D.P. ET AL.: "MUSCARINIC RECEPTOR AGONISTS AND ANTAGONISTS", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 9, no. 8, 1999, pages 1029-1053, XP001007672, ISSN: 1354-3776, DOI:10.1517/13543776.9.8.1029, abstract, pages 1048-104, paragraphs 3.4, 4; figures 10, 11

(57) Представленное изобретение предусматривает соединение формулы I



(I)

I

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль соединения или N-оксида, где R^1, R^2, L, A и E являются такими, как описано в данном документе; способы получения; промежуточные соединения, использованные в получении; и композицию, содержащую такое соединение, N-оксид или соль, и их применение для лечения M4-опосредованных (или связанных с M4) расстройств, включая, например, болезнь Альцгеймера, шизофрению (например, ее когнитивные и негативные симптомы), боль, зависимость и расстройства сна.

044379 B1

044379 B1

Область изобретения

Представленное изобретение в целом касается новых производных 5,7-дигидропирролопиридина, которые представляют собой активаторы мускаринового рецептора M4, его солей, их фармацевтических композиций и их применения для лечения опосредованных M4 заболеваний и расстройств, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, и связанных с ними дисфункции памяти и исполнительной дисфункции, ажитации и психоза, связанного с ними.

Предпосылки создания изобретения

Пациенты с шизофренией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, депрессией и различными другими неврологическими/нейродегенеративными заболеваниями часто страдают поведенческими и когнитивными нарушениями, приводящими в результате к изнурительным нарушениям их повседневной жизни. За эти годы было обнаружено много фармакологических способов лечения, которые обеспечивают некоторое улучшение поведения и когнитивной функции. Однако улучшение в лучшем случае является умеренным, и, как это часто бывает, лежащие в основе ограничивающие дозу побочные эффекты связаны с этими способами лечения, включая экстрапирамидные и метаболические побочные эффекты, которые приводят к частичной восприимчивости и нарушению режима терапии.

Стремясь открыть новые и улучшенные фармакологические способы лечения, исследователи начали рассматривать ацетилхолиновый мускариновый рецептор (mAChR) в качестве действенного механизма. Существует пять подтипов mAChR (M1-M5), которые были идентифицированы и являются частью суперсемейства G белок-связанных рецепторов (GPCR). Данные подтипы широко распространены по всей периферической и центральной нервной системе, причем подтипы M1 и M4 преимущественно экспрессируются в ЦНС.

С тех пор исследователи сосредоточились на выявлении подтипов селективных активаторов ацетилхолинового мускаринового рецептора M4. Например, положительные аллостерические модуляторы (PAM) ацетилхолинового мускаринового рецептора M4 привлекли внимание в качестве дополнительного способа лечения поведенческих нарушений, связанных с шизофренией и другими психоневрологическими расстройствами, например болезнью Альцгеймера. [См. Bubser, Michael, et al., "Selective Activation of M4 Muscarinic Acetylcholine Receptors reverses MK-801-Induced Behavioral Impairments and Enhances Associative Learning in Rodents", American Chemical Society, Chemical Neuroscience (2014); and Bynum, Nellie E., et al., "Antipsychotic Drug-Like Effects of the Selective M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator VU0152100", Neuropsychopharmacology (2014) 1-16]. Хотя этиология шизофрении неясна, считается, что дисбаланс в дофаминергической системе играет основную роль. Рецепторы mAChR известны тем, что они регулируют уровни дофамина в критических областях мозга, связанных с психозом, причем M4 является основным подтипом для регуляции дофамина. (См. Chan, W.Y., et al., "Allosteric Modulation of the Muscarinic M4 receptor as an Approach to Treating Schizophrenia", PNAS, August 2008, Vol. 105 No. 31 p. 10978; и Byun, Nellie, et al., "Antipsychotic Drug-Like Effects of the Selective M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator VU0152100", Neuropsychopharmacology (2014) 1-16). Другой гипотезой для M4 при шизофрении является его способность влиять на совокупность межнейронных связей гиппокампа (Shirley, Jana K., et al., An allosteric potentiator of M4 mAChR modulates hippocampal synaptic transmission", Nature Chemical Biology, Vol. 4, No. 1, January 2008; и Dasari, Sameera, et. al., "M1 и M4 Receptors Modulate Hippocampal Pyramidal Neurons", J. Neurophysiology 105: 779-792, 2011) из-за модуляции трисинаптического пути в гиппокампе, который, как сообщается, не регулируется у пациентов с шизофренией ((Tamminga, Carol A., et. al., "Glutamate Dysfunction in Hippocampus: Relevance of Dentate Gyms and CA3 Signaling", Schizophrenia Bulletin Vol. 38, no.5, pp. 927-935, 2012), болезнью Альцгеймера (Quiroz et al 2010 Ann Neurol, Filipini et al., 2009 PNAS) и aMCI (Bakker, A., et. al., "Response of the medial temporal lobe network in amnestic mild cognitive impairment to therapeutic intervention assessed by fMRI and memory task performance", Neuromalge: Clinical 7 (2015) 688-698). Гиперактивность в трисинаптическом пути в гиппокампе была предложена в качестве вероятной причины психоза у субъектов с с шизофренией. (Tamminga, et al.).

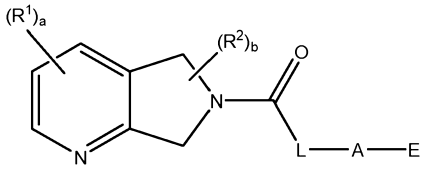
Университет Вандербильта опубликовал несколько международных патентных заявок, направленных на положительные аллостерические модуляторы (PAM) ацетилхолинового мускаринового рецептора M4, некоторые из которых включают: WO 2013/126856 A1 (замещенные аналоги 5-аминотиено[2,3-C]пиридазин-6-карбоксамида); WO 2014/035829 A1 (замещенные аналоги 3-аминотиено[2,3-C]пиридин-2-карбоксамида); WO 2015/027204 A1 (замещенные аналоги тиено[2,3-B]пиридин-2-карбоксамида); и WO 2015/027214 A1 (замещенные аналоги тиено[2,3-C]пиридазин-6-карбоксамида).

WO 2006/047124 A1 (Lilly) раскрывает тиенопиридины в качестве аллостерические потенциаторы мускаринового рецептора M4.

Новые или улучшенные активаторы, включая положительные аллостерические модуляторы, мускариновых рецепторов M4 необходимы для обеспечения новых и улучшенных способов терапий для лечения M4-опосредованных заболеваний и расстройств, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера и другие, описанные в данном документе.

Сущность изобретения

Представленное изобретение предусматривает, отчасти, соединение формулы I



(I)

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль соединения или N-оксид, в котором

каждый R^1, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси, при этом (C_1-C_6)алкил необязательно замещен 1-2 галогенами или гидрокси, (C_1-C_6)алкилтио и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещены 1-2 галогенами;

a представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

каждый R^2, когда присутствует, представляет собой (C_1-C_6)алкил;

b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

L выбирают из -$(CH_2)_m$-, -O-, или -NH-, где m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

A отсутствует или выбирают из группы, состоящей из (C_3-C_6)циклоалкила и (4-6-членного) гетероциклоалкила, причем гетероциклоалкил содержит 1 атом азота, при условии, что, когда L представляет собой -NH-, A представляет собой (C_3-C_6)циклоалкил или (4-6-членный) гетероциклоалкил;

E выбирают из (C_3-C_{10})циклоалкила, (C_6-C_{10})арила и (5-10-членного) гетероарила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем указанный циклоалкил, арил и гетероарил замещены от 0 до 3 заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси, (C_3-C_6)циклоалкила, метилоксетанила, -$N(R^3)(R^4)$ и -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, при этом (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси и (C_3-C_6)циклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и (C_3-C_6)циклоалкила, при условии, что, когда L представляет собой -NH-, E представляет собой (5-10-членный) гетероарил; и

R^3 и R^4 в каждом случае каждый независимо выбирают из водорода или (C_1-C_6)алкила.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение также предусматривает одно или несколько соединений или его N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль соединения или N-оксида, описанные в примерах 1-78.

Соединения формулы I пригодны для лечения или профилактики M4-опосредованных заболеваний и/или расстройств, таких как шизофрения, болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, и связанных с ними дисфункции памяти и исполнительной дисфункции, ажитация, и нарушения поведения и когнитивные нарушения, связанные с указанным выше, а также боль, травма, кардиологические, тромботические, метаболические, аутоиммунные и воспалительные заболевания или расстройства, а также расстройства, связанные с повышенной эндотелиальной активностью/нарушением функции эндотелиального барьера.

Представленное изобретение также направлено на применение соединений, описанных в данном документе, или их N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли соединения или N-оксида, в получении лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, поддающегося активации (например, модуляции аллостерического сайта связывания) ацетилхолинового мускаринового рецептора M4 (mAChR).

Представленное изобретение также направлено на фармацевтически приемлемые препараты, содержащие смесь соединения(й) согласно представленному изобретению или его N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли соединения или N-оксида, и, по меньшей мере, одного эксципиента, сформулированного в фармацевтическую дозированную форму. Примеры таких дозированных форм включают таблетки, капсулы, суппозитории, гели, кремы, мази, лосьоны, растворы/суспензии для инъекций (например, депо), аэрозоли для ингаляций и растворы/суспензии для перорального приема.

Детальное описание изобретения

Заголовки в данном документе используются только с целью ускорения его рассмотрения читателем. Они не должны быть истолкованы как такие, что каким-либо образом ограничивают изобретение или пункты формулы изобретения.

Определения и иллюстративные примеры.

Как используется по всей данной заявке, включая формулу изобретения, следующие термины имеют значения, определенные ниже, если специально не оговорено иное. Множественное и единственное число следует рассматривать как взаимозаменяемые, кроме указания номера.

Как используется в данном документе, термин "активатор(ы) мускаринового рецептора M4" означает, что соединения согласно представленному изобретению представляют собой: i) агонисты, где соединение индуцирует действие на рецептор M4 в случае отсутствия наличия нативного лиганда (например, ацетилхолина); ii) положительный аллостерический модулятор (PAM), причем соединение индуцирует

действие на рецептор в присутствии субоптимальной концентрации нативного лиганда; или iii) соединения согласно представленному изобретению, обладающие как агонистической, так и PAM-активностью.

Как используется в данном документе, термин "n-членный", где n представляет собой целое число, как правило, описывает количество кольцо-образующих атомов в фрагменте, причем количество кольцо-образующих атомов составляет n. Например, пиридин представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, и тиофен представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца.

В разных местах в представленном описании заместители соединений согласно изобретению раскрыты в группах или в диапазонах. Специально предусматривается, что изобретение включает все и каждую конкретную под комбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин "C_1-C_6 алкил", как специально предусматривается, включает C_1 алкил (метил), C_2 алкил (этил), C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил и C_6 алкил. Для другого примера, термин "5-10-членная гетероарильная группа", как специально предусматривается, включает какую-либо 5-, 6-, 7-, 8-, 9- и 10-членную гетероарильную группу.

Термин "(C_1-C_6)алкил", как используется в данном документе, касается насыщенной алкильной группы с разветвленной или линейной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, такой как, но не ограничиваясь этим, метил, этил, н-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, и н-гексил.

Термин "необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил", как используется в данном документе, касается (C_1-C_6)алкила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкокси, -$N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила. Например, (C_1-C_6)алкильный фрагмент может быть замещен одним или несколькими атомами галогена с образованием "галоген(C_1-C_6)алкил". Иллюстративные примеры галоген(C_1-C_6)алкила включают, но не ограничиваются этим, фторметил, 2-фторэтил, дифторметил, трифторметил, и пентафторэтил. Другие примеры необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила включают, но не ограничиваются этим, метанол и метоксиметил.

Термин "(C_2-C_6)алкенил" касается алифатического углеводорода, имеющего от 2 до 6 атомов углерода, и, имеющего по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, включая группы с линейной цепью или разветвленной цепью, имеющие по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и подобные. Когда соединения согласно изобретению содержат (C_2-C_6)алкенильную группу, соединение может существовать в виде чистой E (entgegen) формы, чистой Z (zusammen) формы, или какой-либо их смеси.

Термин "необязательно замещенного (C_2-C_6)алкенил" касается (C_2-C_6)алкенила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, $N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Термин "(C_2-C_6)алкинил" касается алифатического углеводорода, имеющего от двух до шести атомов углерода, и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, включая группы с линейной цепью или разветвленной цепью, которые имеют по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Иллюстративные примеры включают, но не ограничиваются этим, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Термин "необязательно замещенный (C_2-C_6)алкинил" касается (C_2-C_6)алкинила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, $N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Термин "(C_1-C_6)алкокси", как используется в данном документе, касается (C_1-C_6)алкильной группы, как определенно выше, присоединенной к родовому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры (C_1-C_6)алкокси включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин "необязательно замещенный (C_1-C_6)алкокси", как используется в данном документе, касается (C_1-C_6)алкоксигруппы, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, -$N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила. Например, (C_1-C_6)алкокси может быть замещен одним или несколькими атомами галогена с образованием "галоген(C_1-C_6)алкокси". Иллюстративные примеры галоген(C_1-C_6)алкокси включают, но не ограничивают-

ся этим, фторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси и пентафторэтокси.

Термин "(C_1-C_6)алкилтио", как используется в данном документе, касается (C_1-C_6)алкильной группы, как определенно выше, присоединенной к родовому молекулярному фрагменту через атом серы. Иллюстративные примеры (C_1-C_6)алкилтио включают, но не ограничиваясь этим, метилтио, этилтио, пропилтио и подобные.

Термин "необязательно замещенного (C_1-C_6)алкилтио", как используется в данном документе, касается (C_1-C_6)алкилтиогруппы, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, -$N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Как используется в данном документе, термин "(C_3-C_{12})циклоалкил" касается карбоциклического заместителя, полученного посредством удаления водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, где циклическая структура имеет от 3 до 12 атомов углерода. "(C_3-C_6)циклоалкил" касается карбоциклического заместителя, полученного посредством удаления водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, имеющей от 3 до 8 атомов углерода. "(C_3-C_6)циклоалкил" касается карбоциклического заместителя, полученного посредством удаления водорода из насыщенной карбоциклической молекулы, имеющей от 3 до 6 атомов углерода. "Циклоалкил" может представлять собой моноциклическое кольцо, примеры которого включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, и циклооктил. Кроме того, включенным в определение циклоалкила являются ненасыщенные, неароматические циклоалкилы, такие как, но не ограничиваются этим, циклогексенил, циклогексадиенил, циклопентенил, циклогептенил, и циклооктенил. Альтернативно, циклоалкил может содержать больше, чем одно кольцо, такой как "(C_4-C_8)бициклоалкил". Термин "(C_4-C_8)бициклоалкил" касается бициклической кольцевой системы, содержащей от 4 до 8 атомов углерода. Бициклоалкил может быть анелированным, такой как бицикло[1.1.0]бутанил, бицикло[2.1.0]пентанил, бицикло[2.2.0]гексанил, бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил, и бицикло[3.3.0]октанил. Термин "бициклоалкил" также включает мостиковые бициклоалкильные системы, такие как, но не ограничиваются этим, бицикло[2.2.1]гептанил и бицикло[1.1.1]пентанил. Другие бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают "(C_3-C_{12})циклоалкилы", в которых 3-, 4-, 5- или 6-углеродное циклоалкильное кольцо анелируется вместе с другим кольцом, таким как другое циклоалкильное кольцо или ароматическое кольцо. Например, дигидроинденильное кольцо представляет собой циклоалкильное кольцо, причем циклопентильное кольцо анелировано вместе с фенильным кольцом.

Термин "необязательно замещенный (C_3-C_6)циклоалкил" или "необязательно замещенный (C_3-C_6)циклоалкил" касается (C_3-C_6)циклоалкила или (C_3-C_6)циклоалкила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, $N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Термин "-O-(C_3-C_6)циклоалкил" касается (C_3-C_6)циклоалкила, как описано выше, присоединенного к родовому молекулярному фрагменту через атом кислорода. Иллюстративные примеры -O-(C_3-C_6)циклоалкила включают, но не ограничиваются этим, циклопропокси, циклобутокси и подобные.

Термин "необязательно замещенного -O-(C_3-C_6)циклоалкил" касается -O-(C_3-C_6)циклоалкил, как описано выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, -SF_5, нитро, -(C_1-C_6)алкила, -(C_1-C_6)алкокси, $N(R^3)(R^4)$, -$N(R^3)(C(=O)R^4)$, -$N(R^3)C(=O)OR^4$, -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -O-$C(=O)N(R^3)(R^4)$, -$C(=O)R^3$, -$C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

"Гетероциклоалкил," как используется в данном документе, касается циклоалкила, как определенно выше, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов углерода замещен на гетероатом выбирают из азота, кислорода или серы. Термин "(4-6-членный) гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный заместитель, который содержит всего от 4 до 6 кольцевых атомов по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Термин "(4-8-членный) гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный заместитель, который содержит всего от 4 до 8 кольцевых атомов по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. "(4-10-членный) гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный заместитель, который содержит всего от 4 до 10 кольцевых атомов. "(6-членный) гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный заместитель, который содержит всего 6 кольцевых атомов по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. "(5-членный) гетероциклоалкил" означает гетероциклоалкильный заместитель, который содержит всего 5 кольцевых атомов по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом. Гетероциклоалкил может представлять собой одинарное кольцо с всего вплоть до 10 членами. Альтернативно, гетероциклоалкил, как определенно выше, может содержать 2 или 3 кольца, анелированных вместе, причем по меньшей мере одно такое кольцо содержит гете-

роатом в качестве кольцевого атома (то есть, азот, кислород или сера). Гетероциклоалкильный заместитель может быть присоединен к дигидропирролопиридиновому ядру соединения согласно представленному изобретению через атом азота, имеющий соответствующую валентность, или через какой-либо кольцевой атом углерода. Гетероциклоалкильный фрагмент может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями на атоме азота, имеющем соответствующую валентность, или на каком-либо доступном атоме углерода.

Кроме того, включенными в определение "гетероциклоалкил" являются гетероциклоалкилы, которые анелированы с фенильным или нафтильным кольцом или с гетероарильным кольцом таким как, но не ограничиваются этим, пиридинильное кольцо или пиримидинил кольцо.

Примеры гетероциклоалкильных колец включают, но не ограничиваются этим, азетидинил, дигидрофуранил, дигидротиофенил, тетрагидротиофенил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил, тетрагидрооксазинил, тетрагидропиримидинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил, октаогидробензотиазолил, имидазолидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиазинил, тетрагидротиадиазинил, тетрагидрооксазолил, морфолинил, оксетанил, тетрагидродиазинил, оксазинил, оксатиазинил, хинуклидинил, хроманил, изохроманил, дигидробензодиоксинил, бензодиоксолил, бензоксазинил, индолинил, дигидробензофуранил, тетрагидрохинолил, изохромил, дигидро-1H-изоиндолил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанонил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил и тому подобные. Дополнительные примеры гетероциклоалкильных колец включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 1,4-оксазепан-1-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазинан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, оксазолидинонил, 2-оксопиперидинил (например, 2-оксопиперидин-1-ил) и тому подобные.

Термин "необязательно замещенный гетероциклоалкил" [например, необязательно замещенный (4-10-членный)гетероциклоалкил] касается гетероциклоалкила, как определено выше, в котором один или несколько атомов водорода, где это химически допустимо, замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, $-SF_5$, нитро, $-(C_1-C_6)$алкил, $-(C_1-C_6)$алкокси, $-N(R^3)(R^4)$, $-N(R^3)(C(=O)R^4)$, $-N(R^3)C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^3)(R^4)$,$-O-C(=O)N(R^3)(R^4)$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкил, в котором R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил.

"(C_6-C_{10})арил" касается полностью углеродной моноциклической или аннелированно-кольцевой полициклической ароматической группы, имеющей конъюгированную пи-электронную систему, содержащую от 6 до 10 атомов углерода, такой как фенил или нафтил.

Термин "необязательно замещенного (C_6-C_{10})арил" касается (C_6-C_{10})арила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, $-SF_5$, нитро, $-(C_1-C_6)$алкила, $-(C_1-C_6)$алкокси, $-N(R^3)(R^4)$, $-N(R^3)(C(=O)R^4)$, $-N(R^3)C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^3)(R^4)$, $-O-C(=O)N(R^3)(R^4)$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Как используется в данном документе, термин "гетероарил" касается моноциклических или аннелированно-кольцевых полициклических ароматических гетероциклических групп с одним или несколькими гетероатомными кольцевыми членами (атомами, образующими кольцо), где каждый независимо выбирают из кислорода (O), серы (с) и азота (N) в по меньшей мере одном кольце. "(5-14-членное) гетероарильное" кольцо касается гетероарильного кольца, имеющего от 5 до 14 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (то есть, кислород, азот или серу), причем остальные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. "(5-10-членное) гетероарильное" кольцо касается гетероарильного кольца, имеющего от 5 до 10 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (то есть, кислород, азот или серу), причем остальные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. "(5-10-членное) азотсодержащее гетероарилы-юе" кольцо касается гетероарильного кольца, имеющего от 5 до 10 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой азот, причем остальные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода серы и азота. "(5-6-членный) гетероарил" касается гетероарильного кольца, имеющего от 5 до 6 кольцевых атомов, в котором по меньшей мере один из кольцевых атомов представляет собой гетероатом (т.е. кислород, азот или серу), причем остальные кольцевые атомы независимо выбирают из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. "(5-6-членное) азотсодержащее гетероарильное" кольцо касается гетероарильного кольца, имеющего от 5 до 6 кольцевых атомов, в котором один из гетероатомов в кольце представляет собой азот. "(6-членный) азотсодержащий гетероарил" касается гетероарильного кольца, имеющего 6 кольцевых атомов, в котором один из гетероатомов в кольце представляет собой азот. "(5-членный) азотсодер-

жащий гетероарил" касается гетероарильного кольца, имеющего 5 кольцевых атомов, в котором один из гетероатомов в кольце представляет собой азот. Гетероарил может быть одинарным кольцом или 2 или 3 аннелированными кольцами. Примеры гетероарилов включают, но не ограничиваются этим, 6-членные кольцевые заместители, такие как пиридинил, пиразинил, пиримидинил и пиридазинил; 5-членные гетероарилы, такие как тиазолил, имидазолил, фуранил, изоксазолил, изотиазолил, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5-, или 1,3,4-оксадиазолил, оксазолил, тиофенил, тиазолил, изотиазолил, и пиразолил; 6/5-членные аннелированные кольцевые заместители, такие как индолил, индазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензотиазолил, изобензотиофуранил, бензотиофуранил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензодиоксолил, фуранопиридинил, пуринил, имидазопиридинил, имидазопиримидинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, тиенопиридинил, триазолопиримидинил, триазолопиридинил (например, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил), и антранилил; и 6/6-членные аннелированные кольцевые заместители, такие как хинолинил, изохинолинил, цинолинил, хиназолинил, оксохроманил и 1,4-бензоксазинил.

Следует понимать, что гетероарил может быть необязательно аннелированным с циклоалкильной группой, или с гетероциклоалкильной группой, как определено в данном документе.

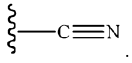
Гетероарильный заместитель может быть присоединенным к дигидропирролопиридиновому ядру соединений согласно представленному изобретению через атом азота, имеющему соответствующую валентность, или через какой-либо атом углерода. Гетероарильный фрагмент может быть необязательно замещённым одним или несколькими заместителями на атоме азота, имеющем соответствующую валентность, или на каком-либо доступном атоме углерода.

Термины "необязательно замещенный (5-10-членный) гетероарил", "необязательно замещенный (5-6-членный) гетероарил" и "необязательно замещенный (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил" касаются (5-14-членного) гетероарила, (5-6-членного) гетероарила и (5-6-членного) азотсодержащего гетероарила, как определенно выше, в котором один или несколько атомов водорода замещены, где химически возможно, заместителем, который выбирают из группы, состоящей из галогена, оксо, циано, гидрокси, $-SF_5$, нитро, $-(C_1-C_6)$алкила, $-(C_1-C_6)$алкокси, $-N(R^3)(R^4)$, $-N(R^3)(C(=O)R^4)$, $-N(R^3)C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^3)(R^4)$, $-O-C(=O)N(R^3)(R^4)$, $-C(=O)R^3$, $-C(=O)OR^3$, и необязательно замещенного (C_3-C_6)циклоалкила, в котором каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

Заместитель может быть присоединен к гетероарильному фрагменту через какой-либо доступный атом углерода или через гетероатом, когда гетероатом представляет собой азот, имеющий соответствующую валентность.

"Галоген" или "атом галогена", как используется в данном документе, касается атома хлора, фтора, брома или йода.

"Гидрокси" или "гидроксил", как используется в данном документе, означает -OH группу.

"Циано", как используется в данном документе, означает -CN группу, которая, кроме того, может быть изображен как .

"Нитро", как используется в данном документе, означает $-NO_2$ группу. "Оксо", как используется в данном документе, означает =O фрагмент. Когда оксо является заместителем на атоме углерода, то вместе они образуют карбонильный фрагмент [-C(=O)-]. Когда оксо является заместителем на атоме серы, то вместе они образуют сульфоксидный фрагмент [-S(=O)-]; когда две оксо группы являются заместителями на атоме серы, то вместе они образуют сульфонильный фрагмент $[-S(=O)_2-]$.

"Необязательно замещенный", как используется в данном документе, означает, что замещение является необязательным и, таким образом, включает как незамещенные, так и замещены атомы и фрагменты. "Замещенный" атом или фрагмент указывает на то, что какой-либо водород на определенном атоме или фрагменте может быть замещён на выбранный из указанной группы заместитель (вплоть до и включая то, что каждый атом водорода на определенном атоме или фрагменте является замещённым на выбранный из указанной группы заместитель), при условии, что обычная валентность определенного атома или фрагмента не превышается, и что замещение в результате приводит к стабильному соединению. Например, если метильная группа (т.е. $-CH_3$) является необязательно замещённой, то вплоть до 3 атомов водорода на атоме углерода могут быть замещены группой заместителей.

"Пациент" касается теплокровных животных, таких как, например, свиньи, коровы, куры, лошади, морские свинки, мыши, крысы, песчанки, коты, кролики, собаки, обезьяны, шимпанзе и люди.

"Фармацевтически приемлемая" указывает на то, что вещество или композиция должны быть совместимыми, химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, которые содержатся в препарате, и/или с млекопитающим, которого им лечат.

"Терапевтически эффективное количество" касается такого количества соединения, которое вводят, которое облегчит до некоторой меры один или несколько симптомов расстройства, которое лечат.

Термин "терапевтически эффективное количество" как используется в данном документе касается такого количества соединения (включая его N-оксид или фармацевтически приемлемую соль соединения

или N-оксида), которое вводится, которое будет ослаблять некоторую выраженность одного или нескольких из симптомов расстройства, которое подвергается лечению. В применении к лечению M4-опосредованного расстройства (например, болезни Альцгеймера или шизофрении), терапевтически эффективное количество касается такого количества, которое имеет эффект ослабления некоторой выраженности (или, например, устранения) одно или нескольких симптомов, связанных с M4-опосредованным расстройством (например, положительным, отрицательным или когнитивным симптомом шизофрении; или психотическим симптомом болезни Альцгеймера).

Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано другое, означает реверсирование, облегчение, подавление развития или предотвращение расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или нескольких симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение", как используется в данном документе, если не указано иное, касается действия лечения, как "лечение" определено в данном документе. Термин "лечение" также включает адъювантное и нео-адъювантное лечения субъекта.

"Изоформа" означает какую-либо из нескольких различных форм одного и того же белка.

"Изофермент" или "изоэнзим" означает близко родственный вариант фермента, отличающийся в аминокислотной последовательности, но катализирующий одну и ту же химическую реакцию.

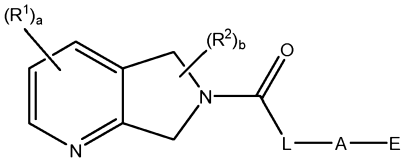
"Изомер" означает "стереоизомер" и "геометрический изомер", как определенно далее.

"Стереоизомер" касается соединений, имеющих один или несколько хиральных центров, каждый из которых может существовать в R или S конфигурации. Стереоизомеры включают все диастереомерные, энентиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси.

"Геометрический изомер" касается соединений, которые могут существовать в цис, транс, анти, entgegen (E), и zusammen (Z) формах, а также их смеси.

Как используется в данном документе, если не указанно иное, точка присоединения заместителя может быть в каком-либо приемлемом положении заместителя. Например, пиридинил (или пиридил) может представлять собой 2-пиридинил (или пиридин-2-ил), 3-пиридинил (или пиридин-3-ил), или 4-пиридинил (или пиридин-4-ил).

Когда связь с заместителем показана так, что он пересекает связь, которая соединяет два атома в кольце, то такой заместитель может быть связанным с какими-либо атомами, образующими кольцо, в том кольце, которое может быть замещённым (т.е. связанным с одним или несколькими атомами водорода), если не указывается иное или если иное явно не следует из контекста. Например, как показано в формуле I ниже, один R^1 (где a равен 1, 2 или 3) может быть связанным с каким-либо одним, из кольцевых атомов углерода 5-членного кольца, как показано ниже:



(I)

Когда замещенный или необязательно замещенный фрагмент описывается без указания атома, посредством которого такой фрагмент связывается с заместителем, то заместитель может быть связан через какой-либо соответствующий атом в таком фрагменте. Например, в необязательно замещенном (5-10-членном) гетероариле, заместитель на гетероариле может быть связан с каким-либо атомом углерода в гетероарильной части или с гетероатомом гетероарила, если валентность позволяет. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации в результате приводят к стабильным соединениям.

Данное описание использует термины "заместитель", "радикал", и "группа" взаимозаменяемо.

Если заместители описаны, как такие, что являются "независимо выбранными" из группы, то каждый пример заместителя выбирают независимо от какого-либо другого. Каждый заместитель, в результате этого, может быть идентичным или отличатся от другого(их) заместителя(ей).

Как используется в данном документе, термин "формула I", "формула Ia" и "формула Ib" может быть указан в данном документе далее, как "соединение(я) согласно изобретению". Такие термины, кроме того, как определено, включают все формы соединений согласно изобретению, включая, но не ограничиваются этим, их гидраты, сольваты, изомеры (включая, например, ротационные стереоизомеры), кристаллические и некристаллические формы, изоморфы, полиморфы, метаболиты, пролекарства. Например, соединения согласно изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, могут существовать в несольватированной и сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные. Когда растворитель или вода являются прочно связанными, комплекс будет иметь хорошо определенную стехиометрию, которая не зависит от влажности. Когда, однако, растворитель или вода являются слабо связанными, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от условий влажности и сухости. В таких случаях, нестехиометрическое соотношение будет нормой. В общем, сольватированные формы

рассматриваются эквивалентными несольватированным формам для целей представленного изобретения.

Соединения согласно данному изобретению могут существовать в виде клатратов или других комплексов (например, сокристаллов). Включенными в пределы объема изобретения являются комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, где лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Кроме того, включенными являются комплексы соединений согласно изобретению, которые содержат два или больше органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные в результате комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Для обзора таких комплексов см. J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblian (август 1975). Сокристаллы, как правило, определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов вместе; см. O. Almarsson и M.J. Zaworotko, Chem. Commun. 2004, 17, 1889-1896. Ожидая общего обзора многокомпонентных комплексов, см. J.K. Haleblian, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

Соединения согласно данному изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров, причем соединения имеют асимметрические атомы углерода, и таким образом могут существовать в виде двух или больше стереоизомерных форм. Представленное изобретение включает все индивидуальные стереоизомеры и геометрические изомеры соединений согласно данному изобретению, и их смеси. Индивидуальные энантиомеры могут быть получены путем хирального разделения или использования соответствующих энантиомеров в синтезе. Связи углерод-углерод соединений формулы I могут быть изображены в данном документе, используя сплошную линию (——), сплошную клиновидную линию (◀), или пунктирную клиновидную линию (·····).

Применение сплошной линии для того, чтобы изобразить связи с асимметричными атомами углерода, предназначено для того, чтобы показать, что включенными являются все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и т.д.) при таком атоме углерода. Применение или сплошной, или пунктирной клиновидной линии для того, чтобы изобразить связи с асимметричным атомом углерода, предназначено для того, чтобы показать, что присутствует показанный стереоизомер. Когда присутствуют в рацемических соединениях, сплошная и пунктирная клиновидная линия используется для определения относительной стереохимии, а не абсолютной стереохимии. Рацемические соединения, имеющие такую указанную относительную стереохимию, обозначаются (±). Например, если не указано иное, имеется в виду, что соединения согласно данному изобретению могут существовать в виде стереоизомеров, которые включают цис и транс изомеры, оптические изомеры, такие как R и S энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, ротационные изомеры, конформационные изомеры, атропизомеры и их смеси. Соединения согласно данному изобретению могут демонстрировать больше чем один тип изомерии. Кроме того, включенными являются кислотные аддитивные или основные аддитивные соли, в которых противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тартрат или DL-аргинин.

В некоторых вариантах осуществления соединения по представленному изобретению могут существовать и/или быть выделены в виде атропоизомеров (например, одного или нескольких атропенантиомеров). Квалифицированным специалистам в данной области техники должно быть понятно, что атропоизомерия может существовать в соединении, которое имеет два или больше ароматических колец (например, два ароматических кольца, связанных через одинарную связь). См., например, Freedman, T.B. et al., Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. Chirality 2003, 15, 743-758; и Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 5384-5427.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, то возможными являются кристаллы двух различных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), указанный выше, где полученной является одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимолярном количестве. Вторым типом является рацемическая смесь или конгломерат, где полученными являются две формы кристалла в эквимолярном количестве, где каждая содержит один энантиомер.

Соединения по представленному изобретению могут также существовать в виде его N-оксида или фармацевтически приемлемой соли соединения или N-оксида.

Как известно квалифицированному специалисту в данной области техники, аминные соединения (то есть те, которые содержат один или несколько атомов азота), например третичные амины, могут образовывать N-оксиды (также известные как оксиды амина или N-оксиды амина). N-оксид имеет формулу $(R^{100}R^{200}R^{300})N^{+}\text{-}O^{-}$, где исходный амин $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ может представлять собой, например, третичный амин (например, каждый из R^{100}, R^{200}, R^{300} независимо представляет собой алкил, арилалкил, арил, гетероарил, или тому подобное), гетероциклический или гетероароматический амин [например, $(R^{100}R^{200}R^{300})N$ вместе образует 1-алкилпиперидин, 1-алкилпирролидин, 1-бензилпирролидин, или пири-

дин]. Например, иминный азот, особенно гетероциклический или гетероароматический иминный азот, или атом азота пиридинового типа () [такой как атом азота в пиридине, пиридазине или пиразине], может быть N-окисленным с образованием N-оксида содержащего группу (). Таким образом, соединение в соответствии с представленным изобретением, содержащее один или несколько атомов азота (например, атом иминный азота), может быть способно образовывать его N-оксид (например, моно-N-оксиды, бис-N-оксиды или мульти-N-оксиды, или их смеси в зависимости от количества атомов азота, подходящих для образования стабильных N-оксидов).

Как используется в данном документе, термин "N-оксид(ы)" касается всех возможных, и, в частности, всех стабильных, N-оксидных форм аминных соединений (например, соединений, содержащих один или несколько иминных атомов азота), описанных в данном документе, таких как моно-N-оксиды (включая различные изомеры, когда больше, чем один атом азота аминного соединения может образовывать моно-N-оксид) или мульти-N-оксиды (например, бис-N-оксиды), или их смеси в каком-либо соотношении.

Как определено выше, соединения согласно изобретению (или их N-оксиды) могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, полученных из неорганических или органических кислот. В зависимости от конкретного соединения соли соединения может быть предпочтительной благодаря одной или нескольким из физических свойств солей, таких как повышенная фармацевтическая стабильность при различных температурах и влажности, или желаемая растворимость в воде или масле. В некоторых случаях, соль соединения, кроме того, может применяться, в качестве вспомогательной при выделении, очистке и/или разделении соединений.

Когда имеется в виду, что соль вводят пациенту (по сравнению с, например, тем, что применяют в контексте in vitro), соль преимущественно является фармацевтически приемлемой. Термин "фармацевтически приемлемая соль" касается соли, полученной путём сочетания соединения согласно представленному изобретению с кислотой, чей анион, или основанием, чей катион, как правило, считают приемлемым для употребления человеком. Фармацевтически приемлемые соли являются, полезными как продукты способов по представленному изобретению, из-за их более высокой растворимости в воде по отношению к исходному соединению.

Подходящие фармацевтически приемлемые аддитивные кислотные соли соединений по представленному изобретению, когда возможно, включают те, которые получены из неорганических кислот, таких как, но не ограничиваются этим, гидрохлоридная, гидробромидная, гидрофторидная, борная, фторборная, фосфорная, метафосфорная, азотная, угольная, сульфоновая и серная кислоты и органических кислот, таких как уксусная, бензолсульфоновая, бензойная, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, гликолевая, изотионовая, молочная, лактобионовая, малеиновая, яблочная, метансульфоновая, трифлуорметансульфоновая, янтарная, толуолсульфоновая, винная и трифлуоруксусная кислоты. Приемлемые органические кислоты, как правило, включают, но не ограничиваются этим, алифатические, циклоалифатические, ароматические, арилалифатические, гетероциклические, карбоновые и сульфоновые классы органических кислот.

Конкретные примеры приемлемых солей органических кислот включают, но не ограничиваются этим, ацетатную, трифторацетатную, формиатную, пропионатную, сукцинатную, гликолятную, глюконатную, диглюконатную, лактатную, малатную, тартратную, цитратную, аскорбатную, глюкуроновую, малеатную, фумаратную, пируватную, аспартатную, глутаматную, бензоатную, антранилатную, стеаратную, салицилатную, п-гидроксибензоатную, фенилацетатную, манделатную, эмбонатную (памоатную), метансульфонатную, этансульфонатную, бензолсульфонатную, пантотенатную, толуолсульфонатную, 2-гидроксиэтансульфонатную, суфанилатную, циклогексиламиносульфонатную, альгинатную, β-гидроксибутиратную, галактаратную, галактуронатную, адипатную, альгинатную, бутиратную, камфоратную, камфорсульфонатную, циклопентанпропионатную, додецилсульфатную, гликогептаноатную, глицерофосфатную, гептаноатную, гексаноатную, никотинатную, 2-нафталсульфонатную, оксалатную, пальмоатную, пектинатную, 3-фенилпропионатную, пикратную, пивалатную, тиоцианатную и ундеканоатную соль.

Более того, когда соединения согласно изобретению несут кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочного металла, например соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные приемлемыми органическими лигандами, например четвертичные аммонийные соли. В другом варианте осуществления основные соли образованны из оснований, которые образуют нетоксичные соли, включая алюминиевые, аргининовые, бензатиновые, холиновые, диэтиламиновые, диоламиновые, глициновые, лизиновые, меглюминовые, оламиновые, трометаминовые и цинковые соли.

Органические соли могут быть получены из солей вторичных, третичных или четвертичных аминов, такие как трометамин, диэтиламин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин (N-метилглюкамин), и прокаин. Группы, содержащие основный азот, могут быть кватернизированы агентами, такими как низшие алкил (C_1-C_6)галогениды (например, метил,

этил, пропил, и бутил хлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (т.е. диметил, диэтил, дибутил и диамил сульфаты), галогениды с длинной цепью (например, децил, лаурил, миристил и стеарил хлориды, бромиды и йодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил и фенетил бромиды) и другие.

В одном варианте осуществления гемисоли кислот и оснований, кроме того, могут быть образованы, например, гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Для обзора приемлемых солей см. "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений согласно изобретению, известны квалифицированному специалисту в данной области.

Соединения согласно изобретению, могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин "аморфный" относится к состоянию, в котором материалу не хватает дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, он может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают характеристичных рентгенограмм и, хотя они демонстрируют свойства твердого тела, более формально описываются как жидкость. При нагревании происходит переход от видимого твердого вещества к материалу со свойствами жидкости, который характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка ("стеклование"). Термин "кристаллический" относится к твердой фазе, в которой материал имеет упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную рентгенограмму с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но при переходе от твердого к жидкому характерно изменение фазы, обычно первого порядка ("точка плавления").

Соединения согласно изобретению также могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофазный или жидкий кристалл) при воздействии подходящих условий. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (либо расплав, либо раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описывается как "термотропный", а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описывается как "лиотропный". Соединения, которые могут образовывать лиотропные мезофазы, описаны как "амфифильные" и состоят из молекул, которые имеют ионную (такую как $-COO^-Na^+$, $-COO^-K^+$, или $-SO_3^-Na^+$) или неионную (такую как $-N^-N^+(CH_3)_3$) полярную головную группу. Для получения дополнительной информации см. Crystals and the Polarizing Microscope by N. H. Hartshorne and A. Stuart, 4th Edition (Edward Arnold, 1970).

Изобретение также касается пролекарственных соединений согласно представленному изобретению. Таким образом, некоторые производные соединения согласно изобретению, которые могут иметь незначительную или не иметь собственную фармакологическую активность могут, когда вводятся в или на организм, превращаться в соединения формулы I, которые имеют желаемую активность, например, за счет гидролитического расщепления. Такие производные называются как "пролекарственные средства". Дополнительная информация относительно применения пролекарственных средств может быть найдена в Pro-drugs as Novel Delivery Системы, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарственные средства в соответствии с изобретением могут, например, быть получены путём замещения соответствующих функциональностей, присутствующих в соединениях согласно изобретению с определенными фрагментами, известными квалифицированному специалисту в данной области как "про-фрагменты" как описано, например, в Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), или в Prodrugs: Challenges and Reward, 2007 edition, под редакцией Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, pages 134-175 (Springer, 2007).

Кроме того, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать как пролекарства других соединений согласно изобретению.

Данное изобретение также охватывает соединения согласно изобретению, содержащие защитные группы. Квалифицированным специалистам в данной области будет понятным, что соединения согласно изобретению также могут быть получены с определенными защитными группами, которые являются полезными для очистки и хранения и могут быть удалены перед введением пациенту. Введение защитных групп и удаление защитных групп из функциональных групп описано в "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) и "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Кроме того, включенными в объем изобретения являются метаболиты соединений согласно изобретению, то есть соединений, образующихся in vivo при введении лекарственного средства.

Представленное изобретение также включает все фармацевтически приемлемые изотопно-меченые соединения, являющиеся идентичными представленным в данном документе, в которых один или несколько атомов является замещённым на атом, имеющий такой же атомный номер, но атомную массу или массовый номер отличающийся от атомной массы или массового номера, который обычно встречается в природе. Примеры изотопов, приемлемых для включения в соединения согласно представленному изобретению, включают, но не ограничиваются этим, изотопы водорода, такие как ^2H, ^3H; углерода, та-

кие как ^{11}C, ^{13}C, и ^{14}C; хлора, такие как ^{36}Cl; фтора, такие как ^{18}F; йода, такие как ^{123}I и ^{125}I; азота, такие как ^{13}N и ^{15}N; кислорода, такие как ^{15}O, ^{17}O, и ^{18}O; фосфора, такие как ^{32}P; и серы, такие как ^{35}S. Некоторые изотопно-меченые соединения по представленному изобретению, например те, в которые введены радиоактивные изотопы, являются приемлемыми в исследовании распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани (например, анализы). Радиоактивные изотопы трития, т.е. ^{3}H, и углерода-14, т.е. ^{14}C, являются, в частности, предпочтительными для данной цели с точки зрения легкости их получения и способными к детектированию. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^{2}H, может принести определенные терапевтические преимущества, являющиеся результатом более высокой метаболической стабильности, например повышенного in vivo периода полувыведения или снижение необходимой дозы, и следовательно может быть предпочтительным в некоторых ситуациях. Замещение на позитрон-излучающие изотопы, такие как ^{11}C, ^{15}F, ^{18}F, ^{15}O и ^{13}N, могут быть полезными в позитронно-эмиссионных томографических (ПЭТ) исследованиях для изучения занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения по представленному изобретению, как правило, могут быть получены с использованием общепринятых способов, известных квалифицированному специалисту в данной области, или с использованием способов аналогичных тем, которые описаны в сопроводительных схемах и/или в примерах и получениях с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо немеченого реагента, который применяли ранее. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают те, в которых растворители кристаллизации могут быть изотопно замещёнными, например, D_2O, ацетон-d_6, или ДМСО-d_6. Соединения согласно изобретению, которые включают соединения, проиллюстрированные в примерах 1-67, описанных ниже, включают изотопно меченые вырсии данных соединений, таких как, но не ограничиваются этим, дейтерированные и тритированные изотопы и все другие изотопы, которые обсуждались выше.

В некоторых вариантах осуществления представленное изобретение направлено на новые селективные, меченные радиоактивным изотопом M4 положительные аллостерические модуляторы, которые применимы для визуализации и количественного определения распределения соединений M4 в тканях (например, в мозге) с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ).

Соединения.

Соединения формулы I, как описано выше, содержат 5,7-дигидропирролопиридиновое ядро, причем ядро необязательно является замещенным в пиридиновом кольце вплоть до трех R^1; необязательно замещенным в пиррольном кольце вплоть до четырех R^2; и L, A, и E являются такими, как определенно выше, и в данном документе дальше.

В одном варианте осуществления в формуле I, как описано выше, каждый R^1, когда присутствует, выбирают из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси, и $-N(R^3)(R^4)$; и a представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой галоген, и галоген выбирают из хлора и фтора.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил, и (C_1-C_6)алкил выбирают из метила и этила. Примеры необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила включают, но не ограничиваются этим, фторметил, дифторметил, трифторметил, фторэтил, дифторэтил, трифторэтил, метанол и метоксиметил.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси, и (C_1-C_6)алкокси выбирают из метокси и этокси. Примеры необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси включают, но не ограничиваются этим, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, фторэтокси, дифторэтокси и трифторэтокси.

В определенных вариантах осуществления R^1 представляет собой $-N(R^3)(R^4)$, где каждый R^3 и R^4 независимо выбирают из водорода и (C_1-C_6)алкила, причем (C_1-C_6)алкил выбирают из метила, этила и пропила. В определенных вариантах осуществления один из R^3 и R^4 представляет собой водород, и другой представляет собой (C_1-C_6)алкил. В другом варианте осуществления оба R^3 и R^4 могут представлять собой водород. В еще другом варианте осуществления оба R^3 и R^4 могут представлять собой (C_1-C_6)алкил. Например, когда каждый R^3 и R^4 представляет собой (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкил представляет собой метил.

Следует понимать, что какой-либо из упомянутых выше подродов (вариантов осуществления) R^1 может быть объединен вместе с каким-либо из подродов для R^2, L, A, и E, как описано выше и в данном документе далее.

В определенных других вариантах осуществления, в формуле I как описано выше, каждый R^2, когда присутствует, представляет собой (C_1-C_6)алкил; и b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1.

В определенных вариантах осуществления b равен 1 и (C_1-C_6)алкил представляет собой метил.

В определенных вариантах осуществления b равен 0 (т.е. R^2 отсутствует).

Следует понимать, что какой-либо из упомянутых выше подродов (вариантов осуществления) R^2 может быть объединен вместе с каким-либо из подродов для R^1, L, A, и E, как описано выше и в данном документе далее.

В определенных других вариантах осуществления, в формуле I, как описано выше, L представляет

собой кислород.

В определенных других вариантах осуществления, в формуле I, как описано выше, L представляет собой -NH-.

В определенных вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_m$, и m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

В определенных вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_m-$, и m равен 2.

В определенных вариантах осуществления L представляет собой $-(CH_2)_m-$, и m равен 1.

Следует понимать, что какой-либо из упомянутых выше подродов (вариантов осуществления) L может быть объединен вместе с каким-либо из подродов для R^1, R^2, A и E, как описано выше и в данном документе далее.

В определенных других вариантах осуществления, в формуле I, как описано выше, A представляет собой (C_3-C_6)циклоалкил, который выбирают из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В определенных вариантах осуществления A представляет собой циклопропил.

В определенных других вариантах осуществления A представляет собой (4-6-членный)гетероциклоалкил, который выбирают из группы, состоящей из азетидинила, дигидрофуранила, дигидротиофенила, тетрагидротиофенила, тетрагидрофуранила, тетрагидротриазинила, тетрагидропиразолила, тетрагидрооксазинила, тетрагидропиримидинила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиразолидинила, тетрагидропиранила, тетрагидротиазинила, тетрагидротиадиазинила, тетрагидрооксазолила, оксетанила, диоксетанила, диоксоланила, диоксанила, оксазинила и оксатиазинила.

В определенных вариантах осуществления A представляет собой (4-6-членный) гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил представляет собой азетидинил.

Следует понимать, что какой-либо из упомянутых выше подродов (вариантов осуществления) A может быть объединен вместе с каким-либо из подродов для R^1, R^2, L, и E, как описано выше и в данном документе далее.

В определенных вариантах осуществления в формуле I, как описано выше, E представляет собой (5-10-членный) гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из триазолила, имидазолила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-, 1,2,4, 1,2,5-, или 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, индонила, индазонила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиенила, бензоксадиазолила, бензотиазолила, изобензотиофуранила, бензотиофуранила, бензизоксазолила, бензоксазолила, фуранопиридинила, пуринила, имидазопиридинила, имидазопиримидинила, пирролопиридинила, пиразолопиридинила, пиразолопиримидинила, тиенопиридинила, триазолопиримидинила, триазолопиридинила, антранилила, хинолинила, изохинолинила, цинолинила, хиназолинила, оксохроманила, и 1,4-бензоксазинила, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, $-N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

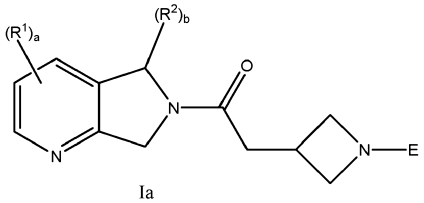
В определенных других вариантах осуществления E представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из триазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, и пиридазинила, причем указанный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителей, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, $-N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиридинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, $-N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, $-N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

Следует понимать, что какой-либо из упомянутых выше подродов (вариантов осуществления) E может быть объединен вместе с каким-либо из подродов для R^1, R^2, L, и A, как описано выше и в данном документе далее.

В определенных других вариантах осуществления, представленное изобретение представляет собой соединение формулы Ia



Ia

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где

каждый R^1, когда присутствует, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси;

a представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

R^2, когда присутствует, представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил;

b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

E представляет собой (5-6-членный) гетероарил, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси, и -$N(R^3)(R^4)$, где R^3 и R^4 в каждом случае каждый независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления в формуле Ia, как описано выше, b равен 1, и R^2 представляет собой метил.

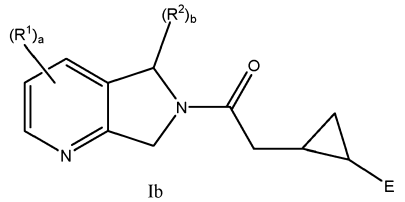
В другом варианте осуществления b равен 0 (т.е. R^2 отсутствует).

В другом варианте осуществления в формуле Ia, как описано выше, E представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем указанный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -$N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиридинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -$N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -$N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления представленное изобретение представляет собой соединение формулы Ib



Ib

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль соединения или N-оксид, где

каждый R^1, когда присутствует, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси;

a представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

R^2, когда присутствует, представляет собой необязательно замещенный (C_1-C_6)алкил;

b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

E представляет собой (5-6-членный) гетероарил, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси, и -$N(R^3)(R^4)$, где в каждом случае R^3 и R^4 каждый независимо выбирают из водорода и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила.

В другом варианте осуществления в формуле Ib, как описано выше, b равен 1, и R^2 представляет собой метил.

В другом варианте осуществления b равен 0 (т.е. R^2 отсутствует).

В другом варианте осуществления в формуле Ib, как описано выше, E представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила, причем указанный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из

группы, состоящей из галогена, циано, -N(R^3)(R^4), необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиридинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -N(R^3)(R^4), необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления E представляет собой пиримидинил, необязательно замещенный от одного до двух заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галоген, циано, -N(R^3)(R^4), необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

В определенных других вариантах осуществления представленное изобретение направлено на соединение, которое выбирают из группы, состоящей из

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона,

2-[1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,

1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанона,

1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона, ENT-1,

2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона, ENT-2,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1S,2R)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанона,

1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-[(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанона,

2,4-диметил-N-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксамида,

1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата,

1-(2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона,

1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанона,

1-(3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(2-метокси-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(2-метокси-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридазин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[3-хлор-2-(дифторметокси)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона,

1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона, ENT-1,

2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона, ENT-2,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(метоксиметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(этиламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[6-(пропан-2-иламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона,

1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(6-фторпиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил]этанона, из ENT-2 в примечании 23, Таблица 6,

1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

(-)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]этанона, ENT-1,

(+)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]этанона, ENT-2,

2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона,

4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}пиридин-2-карбонитрила,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

2-циклопропил-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона, формиатной соли,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата,

1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилата;

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[4-(3-метилоксетан-3-ил)фенил]азетидин-3-ил}этанона;

3-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-4-метоксибензонитрила;

4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-N,N-диметилбензамида;

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[4-(гидроксиметил)фенил]азетидин-3-ил}этанона;

2-[1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил]-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона;

2-(1-{4-[циклопропил(гидрокси)метил]фенил}азетидин-3-ил)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанона;

(5-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-2-метоксифенил)ацетонитрила;

4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-*N*-метилбензамида;

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(хиназолин-7-ил)циклопропил]этанона;

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-фенилциклопропил]этанона;

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-(1-фенилазетидин-3-ил)этанон; и

его N-оксид, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль N-оксида.

В определенных других вариантах осуществления представленное изобретение направлено на применение соединений, или N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли какого-либо одного соединения по представленному изобретению в лечении M4-опосредованного (или связанного с M4) заболевания или расстройства.

В определенных других вариантах осуществления представленное изобретение направлено на способ лечения M4-опосредованного (или связанного с M4) заболевания или расстройства у пациента, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, или N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли какого-либо одного соединения согласно представленному изобретению.

В определенных вариантах осуществления соединения согласно представленному изобретению представляет собой агонисты рецептора M4, причем соединение обладает аффинностью связывания и индуцирует действие на рецептор M4 в отсутствие присутствия нативного лиганда (например, ацетилхолина).

В определенных других вариантах осуществления соединения согласно представленному изобретению представляют собой положительные аллостерические модуляторы (PAM) рецептора M4, где соединение обладает аффинностью связывания и индуцирует действие на рецептор в присутствии субоптимальной концентрации нативного лиганда (например, ацетилхолина).

В другом варианте осуществления соединения согласно представленному изобретению индуцируют агонист M4 и активность M4 PAM.

В определенных других вариантах осуществления представленное изобретение направлено на применение, упомянутое выше, где M4-опосредованное (или связанное с M4) заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, которое выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, шизофрении, боли, зависимости, расстройства сна, когнитивного расстройства (например,

легкого когнитивного нарушения функции, возрастного легкого когнитивного нарушения функции, и амнестического легкого когнитивного нарушения функции), болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, дискинезии, сухости во рту, легочной гипертензии, хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), астмы, недержания мочи, глаукомы, трисомии 21 (синдрома Дауна), церебральной амилоидной ангиопатии, деменции, наследственной церебральной геморрагии с амилоидозом голландского типа (HCHWA-D), заболевания Кройцфельда-Якоба, прионовых расстройств, амиотрофического латерального склероза, прогрессирующего надъядерного паралича, травмы головы, инсульта, панкреатита, миозита с включением тела, других периферических амилоидозов, диабета, аутизма и атеросклероза.

В определенных вариантах осуществления М4-опосредованное (или связанное с М4) заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, которое выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, шизофрении, боли, зависимости, и расстройства сна.

Представленное изобретение также предусматривает композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие новое соединение согласно представленному изобретению. Соответственно, в одном варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую (в терапевтически эффективном количестве) новое соединение согласно представленному изобретению и необязательно содержащую фармацевтически приемлемый носитель. В одном дополнительном варианте осуществления, изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую (в терапевтически эффективном количестве) соединение согласно изобретению, необязательно содержащую фармацевтически приемлемый носитель и необязательно по меньшей мере одно дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство (такое как нейролептическое средство или противошизофреническое средство, описанное ниже). В одном варианте осуществления, дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство представляет собой противошизофреническое средство, как описывается ниже.

Фармакология.

Ацетилхолиновый мускариновый рецептор М4 (также известный как мускариновый 4 или CHRM4) представляет собой белок человека, который кодируется для гена CHRM4. Рецепторы М4 преимущественно экспрессируются в мозге. Ключевыми областями головного мозга, где происходит экспрессия рецептора М4, являются полосатое тело, кора головного мозга и гиппокамп, причем наибольшая экспрессия наблюдается в полосатом теле (приблизительно 46%), где М4 является основным мускариновым подтипом. М4 спорадически экспрессируется на периферии (например, яичке, коже и толстой кишке).

М4 рецепторы связываются с $G_{q/i}$ белками и функционируют в качестве ингибиторов ауторецепторов в полосатом теле и среднем мозге (Zhang et al., 2002; Tzavara et al., 2004), и в качестве постсинаптических модуляторных рецепторов в полосатом теле, новой коре головного мозга и гиппокампе (Levy et al., 1991; Zhang et al., 1997). М4 рецепторы также обнаруживаются пресинаптически на глутаматергических синапсах от коры головного мозга до полосатого тела (Pancani, T., et al., "Allosteric activation of M4 improve behavioral and physiological alterations in early symptomatic YAC128 mice", Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 2015 Nov. 10; 112(45): 14078-83), и на глутаматных нейронах гиппокампа, где пресинаптический М4 модулирует высвобождение глутамата. Наиболее высокая экспрессия рецепторов М4 обнаружена в полосатом теле, М4 рецепторы также обладают регулирующим эффектом на дофаминергическую нейротрансмиссию и коэкспрессируются с D1-дофаминовыми рецепторами в подгруппе стиарных срединных шипиковых нейронов, которые содержат ГАМК в качестве основного нейротрансмиттера (Bernard et al., 1992; Di Chiara et al., 1994; Ince et al., 1997).

Было выдвинуто предположение, что введение селективного агониста М4 обеспечит антипсихотическую активность для лечения шизофрении (Felder et al., "Elucidating the Role of Muscarinic Receptors in Psychosis", Life Sci. 68:2605-2613, 2001). Это предположение было также подтверждено исследованиями, которые продемонстрировали, что рецепторы М4 модулируют динамику дофаминергической и холинергической нейротрансмиссии и что состояние гиперфункций дофамина в результате приводит к потере функции М4 (Tzavara et al., "M4 Muscarinic Receptors Regulate the Dynamics of Cholinergic and Dopaminergic Neurotransmission: relevance to the pathophysiology and обработка of related CNS pathologies" FASEB J. 18:1410-1412, 2004).

Совсем недавно работа, проведенная по открытию высокоселективных положительных аллостерических модуляторов М4, помогла поддержать гипотезу о том, что селективная активация рецепторов М4 может обеспечить новый подход для лечения некоторых симптомов, связанных с шизофренией, и эта работа также повышает вероятность того, что селективные модуляторы М4 могут также обеспечивать лечение других расстройств, при которых допаминергическая функция изменяется в базальных ганглиях (например, болезни Паркинсона и дистонии) (Brady, et al., "Centrally Active Allosteric Potentiators of the M4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Reverse Amphetamine-Induced Hyperlocomotor Activity in Rats", The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 327, No. 3). Дополнительная работа с М1- и М4-селективными модуляторами также предполагает, что селективная активация рецепторов М4 может обеспечить жизнеспособные терапевтические агенты для безопасного и эффективного лечения болезни

Альцгеймера и шизофрении.

Соединения согласно представленному изобретению также могут быть применимы для лечения/ослабления психоневрологических симптомов (т.е. поведенческих симптомов), связанных с болезнью Альцгеймера и шизофренией (Foster, Daniel J. et. al., "Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatment for Alzheimer's disease and schizophrenia", Neuropsychiatric Disease and Обработка, Volume 2014:10, pp. 183-191). Данные поведенческие симптомы включают, но не ограничиваются этим, ажитации, беспокойство, раздражительность, воинственность, дезориентацию, иллюзию, заблуждение, апатию, депрессию, расторможенность, аберрантное моторное и обсессивно-компульсивное поведение, а также нарушения сна (Dillon, Carol, et. al., "Behavioral symptoms related to cognitive impairment", Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013:9 1443-1455). Полагают, что при лечении/облегчении вышеупомянутых поведенческих симптомов соединения согласно представленному изобретению будут также улучшать познавательную способность.

Ввиду вышесказанного соединения согласно представленному изобретению могут быть применимы для лечения шизофрении и болезни Альцгеймера. Соединения согласно представленному изобретению также могут быть применимы для лечения болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, зависимости, депрессии и эпилепсии.

Считается, что селективные активаторы M4 согласно представленному изобретению также могут иметь широкий диапазон других терапевтических применений для лечения состояний или заболеваний центральной нервной системы, включающие неврологические, нейродегенеративные и/или психические расстройства. Неврологические, нейродегенеративные и/или психические расстройства включают, но не ограничиваются этим, (1) расстройства настроения [аффективные] расстройства; (2) невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, включая тревожные расстройства; (3) расстройства, включающие симптом когнитивной недостаточности у млекопитающих, включая человека; (4) расстройства, включающие дефицит внимания, дефицит исполнительных функций (дефицитов рабочей памяти), дисфункцию импульсного контроля, экстрапирамидальные симптомы, нарушения, основанные на нарушении функции базальных ганглий, гиппокампа и префронтальной коры головного мозга; (5) поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно, в детском и подростковом возрасте; (6) нарушения психологического развития; (7) системные атрофии, в первую очередь влияющие на центральную нервную систему; (8) экстрапирамидальные и двигательные расстройства; (9) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (10) расстройства личности и поведения взрослого человека; (11) шизофрению и другие психотические расстройства; (12) психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; (13) сексуальную дисфункцию, включающую чрезмерное половое влечение; (14) умственную отсталость; (15) симулятивные расстройства, например, острую галлюцинаторную манию; (16) эпизодические и пароксизмальные расстройства, эпилепсию; (17) нарколепсию; (18) деменцию и (19) амиотрофический латеральный склероз.

Примеры расстройств настроения [аффективных расстройств], которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением включают, но не ограничиваются этим, биполярное расстройство I, гипоманию (маниакальную и смешанную форму), биполярное расстройство II; депрессивные расстройства, такие как одноразовый депрессивный эпизод или периодическое большое депрессивное расстройство, хроническую депрессию, психотическую депрессию, незначительное депрессивное расстройство, депрессивное расстройство с послеродовым началом, депрессивные расстройства с психотическими симптомами; устойчивые расстройства настроения [аффективные расстройства], такие как циклотимия, дистимия, эутимия; предменструальный синдром (ПМС) и предменструальное дисфорическое расстройство.

Примеры невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются ними, тревожные расстройства, социальные тревожные расстройства, общие тревожные расстройства, паническое расстройство с или без агорафобии, специфическую фобию, социальную фобию, хронические тревожные расстройства; обсессивно-компульсивное расстройство; расстройства реакции относительно адаптации и сильного стресса, такие как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), острое стрессовое расстройство; другие невротические расстройства, такие как синдром деперсонализации-дереализации.

Фраза "когнитивный дефицит", как используется в данном документе, при "расстройства, включающие симптом когнитивного дефицита" касается субнормального функционирования или субоптимального функционирования в одном или нескольких когнитивных аспектах, таких как память, интеллект, способность обучения и способность к логическому мышлению, или внимание и исполнительная функция (рабочая память), в том или ином индивидуальном сравнении с другими индивидуумами в пределах той же общей возрастной популяции.

Примеры "расстройств, включающих симптом когнитивной недостаточности", которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, когнитивные нарушения, прежде всего, но не исключительно, связанные с потерей памяти, психоз (шизофрению), болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, многофакторную деменцию, старческое слабоумие,

деменцию с тельцами Леви, инсульт, лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, деменцию, связанную с болезнью Хантингтона, ВИЧ заболевание (деменцию, связанную с ВИЧ), мозговую травму и злоупотребление лекарственными средствами; легкое когнитивное расстройство ADHD, синдром Аспергера, и связанные с возрастом нарушения функции памяти; снижение познавательной способности или послеоперационный делирий или в сочетании с интенсивной терапией.

Примеры расстройств, как правило, впервые диагностированных в раннем детстве, в детстве и подростковом возрасте, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, гиперкинетические расстройства, включая нарушения активности и внимания, синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), гиперкинетическое расстройство поведения; синдром дефицита внимания (ADD); расстройство поведения, включая, но не ограничиваясь этим депрессивное расстройство поведения; тикозные расстройства, включая преходящие тикозные расстройства, хронические моторные или вокальные тикозные расстройства, объединенные вокальные и многофакторные моторные тикозные расстройства (синдром Жиля де ла Туретта), вызванные веществами тикозные расстройства; аутические расстройства; заболевание Баттена, чрезмерную мастурбацию, обгрызание ногтей, ковыряние пальцем в носу и сосание пальца.

Примеры расстройств психологического развития, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, первазивные нарушения развития, включая, но не ограничиваясь этим, синдром Аспергера, синдром Ретта, аутистические расстройства, детский аутизм и гиперактивное расстройство, связанное с умственной отсталостью и стереотипными движениями, специфические расстройства развития моторной функции, нарушение развития школьных навыков.

Примеры системных атрофий, в первую очередь поражающие центральную нервную систему, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, рассеянный склероз, системные атрофии, в первую очередь поражающие базальные ганглии, включая заболевания Хантингтона, и амиотрофический латеральный склероз.

Примеры экстрапирамидальных и двигательных расстройств с нарушением функционирования и/или дегенерацией базальных ганглиев, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, болезнь Хантингтона; болезнь Паркинсона; вторичный паркинсонизм, такой как постэнцефалитический паркинсонизм; паркинсонизм, присутствующий при других расстройствах; заболевание Немана-Пика, заболевание с тельцами Леви; дегенеративные заболевания базальных ганглиев; другие экстрапирамидальные нарушения и расстройства движения, включая тремор, эссенциальный тремор и тремор вызванный лекарственными средствами, миоклонус, хорею и вызванную лекарственными средствами хорею, вызванные лекарственными средствами тики и тики органического происхождения, вызванную лекарственными средствами острую дистонию, вызванную лекарственными средствами замедленную дискинезию, мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью или слабостью, включая тремор; умственную отсталость (в том числе спастичность, синдром Дауна и синдром ломкой X хромосомы), вызванные L-допой дискинезии; синдром беспокойных ног и синдром мышечной скованности.

Другие примеры расстройств движений с нарушением функционирования и/или дегенерацией базальных ганглиев, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, дистонию, включая, но не ограничиваясь этим, фокальную дистонию, множественную очаговую или сегментарную дистонию, торсионную дистонию, полусферическую, генерализованную и позднюю дистонию (вызванную психофармакологическими лекарственными средствами). Фокальная дистония включает цервикальную дистонию (кривошея), блефароспазм (судорогу века), аппендикулярную дистонию (судороги в конечностях, как судорога писателя), или нижнечелюстную дистонию и спастическую дисфонию (судорога голосовых связок); двигательные расстройства, вызванные нейролептиками, включая, но не ограничиваясь этим, злокачественный нейролептический синдром (NMS), паркинсонизм вызванный нейролептиками, вызванную нейролептиками раннего начала или острую дискинезию, вызванную нейролептиками острую дистонию, вызванную нейролептиками острую акатизию, вызванную нейролептиками позднюю дискинезию, тремор вызванный нейролептиками.

Примерами поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами, в соответствии с представленным изобретением включают, но не ограничиваются этим, неорганические расстройства сна, включая, но не ограничиваясь этим, неорганическую гиперсомнию, неорганическое расстройство графика сна и бодрствование (расстройство циркадного ритма сна), бессонницу, парасомнию и лишение сна; психические и поведенческие расстройства, связанные с послеродовым периодом, включая постнатальную и послеродовую депрессию; расстройства пищевого поведения, в том числе, но не ограничиваясь этим, нервно-психическую анорексию, нервно-психическую булимию, компульсивное переедание, гиперфагию, ожирение, компульсивные расстройства пищевого поведения и пагофагию.

Примеры расстройств личности и поведения во взрослом возрасте, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются ими, расстройства личности, включая, но не ограничиваясь этим, эмоционально нестабильное, пограничное, обсессивно-компульсив-

ное, ананкастное, зависимое и пассивно-агрессивное расстройство личности; привычку и импульсные расстройства (расстройства импульсного контроля), включая расстройства прерывистой вспыльчивости, игроманию, патологическое влечение к поджогам (пироманию), патологическое воровство (клептоманию), трихотилломанию; синдром Мюнхгаузена.

Примеры шизофрении и других психотических расстройств, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, непрерывную или эпизодическую шизофрению различных типов (например, параноидальные, гебефренические, кататонитические, недифференцированные, остаточные и шизофреноподобные расстройства); шизотипические расстройства (такие как пограничная, латентная, предпсихотическая, продромальная, псевдоневротическая, псевдопсихопатическая шизофрения и шизотипическое расстройство личности); персистирующие бредовые расстройства; острые, переходные и персистирующие психические расстройства; индуцированные бредовые расстройства; шизоаффективные расстройства разного типа (например, маниакально-депрессивного или смешанного типа); послеродовой психоз и другие и неспецифические неорганические психозы, такие как социальное отчуждение при шизофрении.

Примеры умственных и поведенческих расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, умственные и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, опиатов, каннабиноидов, седативных или снотворных средств, кокаина; умственные и поведенческие расстройства, связанные с употреблением других стимуляторов, включая кофеин, умственные и поведенческие расстройства, вызванные зависимостью и злоупотреблением лекарственных средств (например, наркотическую зависимость, алкоголизм, амфетаминовую и метамфетаминовую зависимость, опиоидную зависимостью, кокаиновую зависимость, никотиновую зависимость, синдром отмены лекарственного средства и профилактику рецидивов), использованием галлюциногенов, табака (никотина), летучих растворителей, и умственные и поведенческие расстройства из-за многократного использования лекарственных средств и использования других психоактивных веществ, включая следующие симптомы подтипа: пагубное употребление, синдром зависимости, состояние отмены и состояние отмены с бредом.

Примеры деменции, которые могут лечиться в соответствии с представленным изобретением, включают, но не ограничиваются этим, сосудистую деменцию, деменцию вследствие заболевания Крейтцфельдта-Якоба, ВИЧ, черепно-мозговой травмы, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Пика, деменции типа Альцгеймера.

В определенных вариантах осуществления представленное изобретение направлено на применение соединений согласно представленному изобретению для лечения шизофрении путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно представленному изобретению пациенту, который в этом нуждается.

В определенных других вариантах осуществления изобретение, кроме того, направлено на применение соединений согласно представленному изобретению для лечения когнитивных нарушений функции, связанных с шизофренией, путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно представленному изобретению пациенту, который в этом нуждается.

Шизофрения или психоз, для которого могут быть применимы указанные выше соединения, их N-оксид и фармацевтически приемлемые соли согласно изобретению, включает одно или несколько из следующих состояний: шизофрению (параноидальную, дезорганизованную, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизофреноаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, общее психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное общим состоянием здоровья и вызванное психоактивными веществами или лекарственными средствами (фенциклидином, кетамином и другими диссоциативными анестезирующими средствами, амфетамином и другими психостимуляторами и кокаином), психозопсихотическое расстройство, психоз связанный с аффективными расстройствами, кратковременным реактивным психозом, шизоаффективным психозом, расстройства "шизофренического спектра", такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности, или заболевания, связанные с психозом (таким как большая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стресс синдром), включая как положительные, так и отрицательные симптомы шизофрении и других психозов; когнитивные расстройства, включая деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, многоинфарктной деменцией, травмой, сосудистыми проблемами или инсультом, ВИЧ-инфекцией, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Крейцфельдта-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими медицинскими состояниями или злоупотреблением веществами); бред, амнестические расстройства или возрастное снижение когнитивных функций.

В дополнение к расстройствам центральной нервной системы, упомянутым выше, соединения согласно представленному изобретению могут быть использованы для лечения других М4-опосредованных (или связанных с М4) расстройств, таких как, но не ограничиваясь этим, зависимость (например, зависимость от веществ, такая как зависимость от опиоидов, кокаина или алкоголя), боль (например, острая боль, воспалительная боль и невропатическая боль) и расстройство сна (например, те, которые связаны с регуляцией быстрого сна REM, например, те, которые связаны с началом быстрого сна REM). Дополни-

тельные M4-опосредованные (или связанные с M4) расстройства или состояния, которые могут лечиться соединениями согласно изобретению, включают сухость во рту, когнитивное расстройство (например, легкие когнитивные нарушения функции), дискинезии, легочную гипертензию, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, недержание мочи, глаукому, Трисомию 21 (синдром Дауна), церебральную амилоидную ангиопатию, деменцию (например, дегенеративную деменцию), наследственную церебральную геморрагию с амилоидозом голландского типа (HCHWA-D), заболевание Кройцфельда-Якоба, прионовые расстройства, амиотрофический латеральный склероз, прогрессирующий надъядерныи паралич, травму головы, инсульт, панкреатит, миозит с включением тела, другие периферические амилоидозы, диабет, аутизм и атеросклероз. См., например, US 8664234. Потенциальные нарушения сна, для которых могут быть применимы указанные выше соединения, их N-оксид и фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению, включают повышение качества сна; улучшение качества сна; усиление поддержания сна; увеличение значения, которое вычисляется из времени, в течение которого субъект спит, деленного на время, в течение которого субъект пытается заснуть; уменьшение задержки или наступления сна (времени, необходимого для засыпания); уменьшение трудностей с засыпанием; увеличение продолжительности сна; уменьшение количества пробуждений во время сна; уменьшение ночных пробуждений; уменьшение времени бодрствования после первоначального наступления сна; увеличение общего количества сна; уменьшение фрагментации сна; изменение времени, частоты или продолжительности приступов быстрого сна; изменение времени, частота или продолжительность медленных волн (т.е. стадий 3 или 4) приступов сна; увеличение количества и процента сна 2-й стадии; способствование медленноволновому сну; усиление дельта-активности ЭЭГ во время сна; повышение бодрствования в дневное время; уменьшение дневной сонливости; лечение или уменьшение чрезмерной дневной сонливости; бессонницу; гиперсонливость; нарколепсию; прерванный сон; апноэ во сне; бодрствование; ночной миоклонус; прерывание быстрого сна; расстройство суточных биоритмов, вызванное сменой часовых поясов; нарушение сна, вызванное сменной работой; диссомнию; ночной ужас; бессонницу, связанную с депрессией, эмоциональные расстройства и расстройства настроения, а также ходьба во сне и энурез, а также нарушения сна, сопровождающие старение; вечернюю спутанность при болезни Альцгеймера; состояния, связанные с циркадными ритмами, а также психические и физические расстройства, связанные с поездками по часовым поясам и с ротационными графиками сменной работы; состояния, связанные с лекарственными средствами, которые вызывают уменьшение быстрого REM сна в качестве побочного эффекта; синдромы, которые проявляются невосстанавливающим сном и мышечной болью или апноэ во сне, которые связаны с нарушениями дыхания во время сна; и состояния, которые возникают в результате ухудшения качества сна.

Расстройства боли, для которых могут быть применены соединения, его N-оксид и фармацевтически приемлемые соли по вышеуказанному изобретению, включают невропатическую боль (такую как постгерпетическая невралгия, повреждение нерва, "диниумы", например вульводиния, фантомная боль в конечностях, корневые нарушения, болезненная диабетическая невропатия, болезненная травматическая мононевропатия, болезненная полинейропатия); центральные болевые синдромы (потенциально вызванные практически каким-либо поражением на каком-либо уровне нервной системы); послеоперационные болевые синдромы (например, синдром постмастэктомии, синдром постторакотомии, боль в культе); боль в костях и суставах (остеоартрит), боль при повторяющихся движениях, зубную боль, боль при раке, миофасциальную боль (мышечное повреждение, фибромиалгию); периоперационную боль (общую хирургию, гинекологию), хроническую боль, дисменнорею, а также боль, связанную со стенокардией, и воспалительную боль различного происхождения (например, при остеоартрите, ревматоидном артрите, ревматических заболеваниях, теносиновите и подагре), головную боль, мигрень и кластерную головную боль, головную боль, первичную гипералгезию, вторичную гипералгезию, первичную аллодинию, вторичную аллодинию или другую боль, вызванную центральной сенсибилизацией.

Соединения, их N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть использованы для снижения толерантности и/или зависимости от опиоидного лечения боли и для лечения синдрома отмены, например, алкоголя, опиоидов и кокаина.

Препараты.

Соединения согласно изобретению могут вводиться перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или могут применять трансбуккальное или сублингвальное введение, с помощью которых соединение попадает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

В другом варианте осуществления соединения согласно изобретению также могут вводиться непосредственно в кровоток, в мышцу или во внутренний орган.

Приемлемые способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшное, интратекальное, внутрижелудочковое, интрауретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное и подкожное. Приемлемые устройства для парентерального введения включают игольные (включая микроиглы) шприцы, безигольные шприцы и инфузионные методики.

В другом варианте осуществления соединения согласно изобретению также могут быть сформулированы таким образом, что введение местно на кожу или слизистую оболочку (т.е. дермально или транс-

дермально) приводит к системной абсорбции соединения. В другом варианте осуществления соединения согласно изобретению также могут быть сформулированы таким образом, что введение интраназально или путем ингаляции приводит к системной абсорбции соединения. В другом варианте осуществления соединения согласно изобретению могут быть сформулированы таким образом, что введение ректально или вагинально приводит к системной абсорбции соединения.

Режим дозирования для соединений и/или композиций, содержащих соединения, основывается на многих факторах, включая тип, возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть состояния; путь введения; и активность конкретных соединений, которые используются. Таким образом, режим дозирования может изменяться в широких пределах. Уровни дозирования порядка от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг на килограмм массы тела в день являются приемлемыми в лечении указанных выше состояний. В другом варианте осуществления общая суточная доза соединения согласно изобретению (введенная разовой дозой или разделенными дозами), как правило, составляет от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 мг/кг. В другом варианте осуществления общая суточная доза соединения согласно изобретению составляет от приблизительно 0,1 до приблизительно 50 мг/кг, и в другом варианте, от приблизительно 0,5 до приблизительно 30 мг/кг (т.е. мг соединения согласно изобретению на кг массы тела). В одном варианте осуществления дозирование составляет от 0,01 до 10 мг/кг/день. В другом варианте, дозирование составляет от 0,1 до 1,0 мг/кг/день. Дозированные единичные композиций могут содержать такие количества или их субъединицы, которые составляют суточную дозу. Во многих случаях введение соединения будет повторяться несколько раз в день (как правило, не больше чем 4 раза). Обычно могут применять несколько доз в день, чтобы увеличить общую суточную дозу, если это необходимо.

Для перорального введения, композиции могут быть представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозирования пациенту. Лекарственное средство, как правило, содержит от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента, или в другом варианте от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента. Внутривенно, дозы могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью.

Приемлемые субъекты в соответствии с представленным изобретением включают субъекты-млекопитающие. Млекопитающие в соответствии с представленным изобретением включают, но не ограничиваются этим, собаку, кошку, корову, козу, лошадь, овцу, свинью, грызунов, зайцеобразных, приматов и подобных и охватывают млекопитающих in utero. В одном варианте осуществления люди представляют собой приемлемые субъекты. Люди-субъекты могут быть какого-либо пола и на какой-либо стадии развития.

В другом варианте осуществления изобретение включает применение одного или нескольких соединений согласно изобретению для приготовления лекарственного средства для лечения состояний, приведенных в данном документе.

Для лечения состояний, указанных выше, соединение согласно изобретению могут вводить как соединение per se. Альтернативно, фармацевтически приемлемые соли являются приемлемыми для медицинских применений из-за их большей растворимости в воде по сравнению с исходным соединением.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает фармацевтические композиции. Такие фармацевтические композиции содержат соединение согласно изобретению, представленное с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может быть твердым, жидким или обоими и может быть сформулирован с соединением в виде композиции с одноразовой дозировкой, например таблетку, которая может содержать от 0,05 до 95 мас.% активных соединений. Соединение согласно изобретению может быть объединено с приемлемыми полимерами в качестве полезных носителей в лекарственном средстве. Кроме того, могут присутствовать другие фармакологически активные вещества.

Соединения согласно представленному изобретению могут вводиться каким-либо приемлемым путем, преимущественно в форме фармацевтической композиции, адаптированной к такому пути введения и в дозе, эффективной для предполагаемого лечения. Активные соединения и композиции, например, могут вводиться перорально, ректально, парентерально или местно (например, интраназально или офтальмологически).

Пероральное введение твердой дозированной формы может быть, например, представлено в виде дискретных единиц, таких как твердые или мягкие капсулы, драже, саше, пастилки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество по меньшей мере одного соединения согласно представленному изобретению. В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в форме порошка или гранул. В другом варианте осуществления пероральная дозированная форма является сублингвальной, такой как, например, пастилки. В таких твердых дозированных формах соединения согласно представленному изобретению, как правило, сочетаются с одним или больше вспомогательными веществами. Такие капсулы или таблетки могут содержать композицию с контролируемым высвобождением. В случае капсул, таблеток и драже лекарственные формы также могут содержать буферные агенты или могут быть изготовлены с кишечнорастворимым покрытием.

В другом варианте осуществления пероральное введение может быть в жидкой дозированной форме. Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, например, фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры, содержащие инертные разбавители, которые обычно используют в данной области (например, воду). Такие композиции также могут содержать вспомогательные вещества, такие как увлажняющие, эмульгирующие, суспендирующие, вкусовые добавки (например, подслащивающие) и/или ароматизирующие агенты.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает парентеральную дозированную форму. "Парентеральное введение" включает, например, подкожные инъекции, внутривенные инъекции, внутрибрюшные инъекции, внутримышечные инъекции, интрастернальные инъекции и инфузии. Препараты для инъекций (например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций) могут быть сформулированы в соответствии с известным в данной области из уровня техники с использованием приемлемых диспергирующих, увлажняющих агентов и/или суспендирующих агентов и включают депо препараты.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает дозированную форму для местного введения. "Местное введение" включает, например, трансдермальное введение, такое как с помощью трансдермальных пластырей или устройств для ионофореза, внутриглазное введение или интраназальное или ингаляционное введение. Композиции для местного введения также включают, например, гели, спреи, мази и кремы для местного применения. Препараты для местного применения могут включать соединение, усиливающее абсорбцию или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные участки. Когда соединения по представленному изобретению вводят, используя трансдермальное устройство, введение будет осуществляться с помощью пластыря или резервуара, или пористого мембранного типа, или различных твердых матриц. Типичные препараты для данной цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, капсулы-имплантаты, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Кроме того, используемыми могут быть липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Включенными могут быть усиливающие проницаемость средства; см., например, Finnin and Morgan J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Препараты, пригодные для местного введения в глаз, включают, например, глазные капли, где соединение по представленному изобретению растворяют или суспендируют в соответствующем носителе. Типичный препарат, приемлемый для глазного или ушного введения, может быть в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, pH-регулируемом, стерильном солевом растворе. Другие препараты, приемлемые для глазного и ушного введения, включают мази, способные к биологическому разложению (например, рассасывающие гелевые губки, коллаген) и не способные к биологическому разложению (например, силиконовые) имплантаты, капсулы-имплантаты, линзы и системы из частиц или везикул, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например (гидроксипропил)метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, могут быть включены вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препараты также могут быть введены с использованием ионофорез.

Для интраназального введения или введения путем ингаляции активные соединения согласно изобретению, как правило, вводят в форме раствора или суспензии из контейнера с распылительным насосом, который сжимается или накачивается пациентом, или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением или небулайзера, с использованием соответствующего пропеллента. Композиции, приемлемые для интраназального введения, как правило, вводят в виде сухого порошка (или отдельно, в качестве смеси, например в сухой смеси с лактозой, или в качестве смешанных частиц компонентов, например смешанные с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из сухого порошкового ингалятора или в качестве аэрозольного спрея из контейнера, находящегося под давлением, насоса, спрея, распылителя (преимущественно распылителя с использованием электрогидродинамики для получения мелкодисперсного тумана) или небулайзера с или без применением приемлемого пропелена, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивные агенты, например хитозан или циклодекстрин.

В другом варианте осуществления представленное изобретение включает ректальную дозированную форму. Такая ректальная дозированная форма может быть в виде, например, суппозиторий. Какаомасло представляет собой традиционную основу для суппозиториев, но, в случае необходимости, могут быть использованы различные альтернативы.

Кроме того, использованными могут быть другие материалы-носители и способы введения, известные в фармацевтической области. Фармацевтические композиции согласно изобретению могут получать, применяя какой-либо из хорошо известных в фармацевтике способов, таких как способы эффективного формулирования и введения. Приведенные выше рассуждения касательно эффективных препаратов и способов введения хорошо известны в данной области и описаны в стандартных учебниках. Формуляция лекарственных средств обсуждается, например, в Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences,

Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Соединения по представленному изобретению могут применять самостоятельно или в комбинации с другими терапевтическими агентами, в лечении различных заболеваний или болезненных состояний. Соединение(я) согласно представленному изобретению и другой(ие) терапевтический(ие) агент(ы) могут вводить одновременно (или в одной и той же дозированной форме или в отдельных дозированных формах) или последовательно. Иллюстративным терапевтическим агентом может быть, например, агонист метаботропных глутаматных рецепторов.

Введение двух или более соединений "в комбинации" означает, что два соединения вводятся в достаточно близкий промежуток времени таким образом, что присутствие одного меняет биологические эффекты другого. Два или более соединений могут вводиться одновременно, конкурентно или последовательно. Кроме того, одновременное введение могут осуществлять путем смешивания соединения перед введением или путем введения соединений, в тот же момент времени, но в разных анатомических участках или с использованием различных путей введения.

Фразы "конкурентное введение", "совместное введение", "одновременное введение" и "введенные одновременно" означает, что соединение вводят в комбинации.

Представленное изобретение включает применение комбинации активатора M4 соединения по представленному изобретению и одного или нескольких дополнительных фармацевтически активного(ых) агента(ов). Если вводят комбинацию активных агентов, то они могут быть введены последовательно или одновременно в отдельных дозированных формах или объединенными в одной дозированной форме. Соответственно, представленное изобретение также включает фармацевтические композиции, содержащие определенное количество: (a) первого агента, содержащего соединение согласно представленному изобретению или фармацевтически приемлемую соль соединения; (b) второго фармацевтически активного агента; и (c) фармацевтически приемлемого носителя, наполнителя или разбавителя.

Различные фармацевтические активные агенты могут быть выбраны для применения в сочетании с соединениями согласно представленному изобретению в зависимости от заболевания, расстройства или состояния, подлежащего лечению. Фармацевтически активные агенты, которые могут применяться в комбинации с композициями по представленному изобретению, включают, без ограничения:

(i) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезила гидрохлорид (ARICEPT, MEMAC), физостигмина салицилат (ANTILIRIUM), физостигмина сульфат (ESERINE), метрифонат, неостигмин, ганстигмин, пиридостигмин (MESTINON), амбеноний (MYTELASE), демаркариум, Debio 9902 (также известный как ZT 1; Debiopharm), ривастигмин (EXELON), ладостигил, NP-0361, галантамина гидробромид (RAZADYNE, REMINYL, NIVALIN), такрин (COGNEX), толзерин, велнакрина малеат, мемоквин, гуперзин A (HUP-A; Neuro-Hitech), фенсерин, эдрофониум (ENLON, TENSILON) и INM-176;

(ii) амилоид-β (или его фрагмент), такой как $A\beta_{1-15}$ конъюгированный с пан HLA DR-эпитопом связывания (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01 ACI-24, AN-1792, Affitope AD-01, CAD106, и V-950;

(iii) антитела к амилоиду-β (или их фрагмент), такие как понезумаб, соланезумаб, бапинейзумаб (также известный как AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, внутривенный Ig (GAMMAGARD), LY2062430 (гуманизированный m266; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091, и те, которые описаны в международной патентной публикации № WO 04/032868, WO 05/025616, WO 06/036291, WO 06/069081, WO 06/118959, в патентной публикации США № US 2003/0073655, US 2004/0192898, US 2005/0048049, US 2005/0019328, в европейской патентной публикации № EP0994728 и 1257584, и в патенте США № 5750349;

(iv) понижающие или ингибирующие амилоид агенты (включая те, что снижают выработку, накопление и фибрилизацию амилоида), такие как димебон, давунетид, эпродизат, лепролид, SK-PC-B70M, целекоксиб, ловастатин, анапсос, оксирацетам, прамирацетам, вареniклин, ницерголин, колострinин, бикнорцимсерин (также известные как BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), пиоглитазон, клиохинол (также известный как PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), флурбипрофен (ANSAID, FROBEN) и его R-энантиомер таренфлурбил (FLURIZAN), нитрофлурбипрофен, фенопрофен (FENOPRON, NALFON), ибупрофен (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), ибупрофена лизинат, меклофенамовая кислота, меклофенамат натрия (MECLOMEN), индометацин (INDOCIN), диклофенак натрия (VOLTAREN), диклофенак калия, сулиндак (CLINORIL), сульфид сулиндака, дифлунизал (DOLOBID), напроксен (NAPROSYN), напроксен натрия (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), фермент разрушающий инсулин (также известный как инсулизин), экстракт гинкго билобы EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), трамипросат (CEREBRIL, ALZHEMED), эпрозидат (FIBRILLEX, KIACTA), соединение W (3,5-бис(4-нитрофенокси)бензойная кислота), NGX-96992, неприлизин (также известный как нейтральная эндопептидазы (NEP)), сцилла-инозитол (также известный как сциллитол), аторвастатин (LIPITOR), симвастатин (ZOCOR), KLVFF-(EEX) 3, SKF-74652, ибутаморена мезилат, BACE ингибиторы, такие как ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS -782450, GSK-188909, NB-533, E2609 и TTP-854; модуляторы гамма-секретазы, такие как ELND-007, и ингибиторы RAGE (ре-

цептор конечных продуктов гликации), такие как TTP488 (Transtech) и TTP4000 (Transtech), и те, что раскрыты в патенте США № 7285293, включая PTI-777;

(v) агонисты альфа-адренорецепторов и агенты, такие как гуанфацин (INTUNIV, TENEX), клонидин (CATAPRES), метараминол (ARAMINE), метилдопа (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), тизанидин (ZANAFLEX), фенилэфрин (также известные как неозинефрин), метоксамин, циразолин, гуанфацин (INTUNIV), лофексидин, ксилазин, модафинил (PROVIGIL), адрафинил, и армодафинил (NUVIGIL);

(vi) агенты, блокирующие бета-адренорецепторы (бета блокаторы) такие как картеолол, эсмолол (BREVIBLOC), лабеталол (NORMODYNE, TRANDATE), окспренолол (LARACOR, TRASACOR), пиндолол (VISKEN), пропанолол (INDERAL), соталол (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), тимолол (BLOCADREN, TIMOPTIC), ацебутолол (SECTRAL, PRENT), надолол (CORGARD), метопролола тартрат (LOPRESSOR), метопролола сукцинат (TOPROL-XL), атенолол (TENORMIN), бутоксамин, и SR 59230A (Sanofi);

(vii) антихолинергетики, такие как амитриптилин (ELAVIL, ENDEP), бутриптилин, бензтропин мезилат (COGENTIN), тригексифенидил (ARTANE), дифенгидрамин (BENADRYL), орфенадрин (NORFLEX), хиосциамин, атропин (ATROPEN), скополамин (TRANSDERM-SCOP), скополамина метилбромид (PARMINE), дицикловерин (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), тольтеродин (DETROL), оксибутинин (DITROPAN, LYRINEL XL, OKCMTROL), пентиената бромид, пропантелин (PRO-BANTHINE), циклизин, имипрамина гидрохлорид (TOFRANIL), имипрамина малеат (SURMONTIL), лофепрамин, десипрамин (NORPRAMIN), доксепин (SINEQUAN, ZONALON), тримипрамин (SURMONTIL) и гликопиролатом (ROBINUL);

(viii) противосудорожные, такие как карбамазепин (TEGRETOL, CARBATROL), окскарбазепин (TRILEPTAL), фенитоин натрия (PHENYTEK), фосфенитоин (CEREBYX, PRODILANTIN), дивальпроат натрия (DEPAKOTE), габапентин (NEURONTIN), прегабалин (LYRICA), торпиримат (TOPAMAX), вальпроевая кислота (DEPAKENE), вальпроат натрия (DEPACON), 1-бензил-5-бромурацил, прогабид, бекламид, зонисамид (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, ретигабин, талампанел, и примидон (MYSOLINE);

(ix) нейролептики, такие как луразидон (LATUDA, также известный как SM-13496; Dainippon Sumitomo), арипипразол (ABILIFY), хлорпромазин (THORAZINE), галогенперидол (HALDOL), илоперидон (FANAPTA), флупентиксол деканоат (DEPIXOL, FLUANXOL), резерпин (SERPLAN), пимозид (ORAP), флуфеназина деканоат, флуфеназина гидрохлорид, прохлорперазин (COMPRO), азенапин (SAPHRIS), локсапин (LOXITANE), молиндон (MOBAN), перфеназин, тиоридазин, тиотиксин, трифлуоперазин (STELAZINE), рамелтеон, клозапин (CLOZARIL), норклозапин (ACP-104), рисперидон (RISPERDAL), палиперидон (INVEGA), мелперон, оланзапин (ZYPREXA), кветиапин (SEROQUEL), талнетант, амисульприд, зипразидон (GEODON), блонансерин (LONASEN) и ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(x) блокаторы кальциевых каналов, такие как ломеризин, зиконотид, нилвадипин (ESCOR, NIVADIL), дипердипин, амлодипин (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), фелодипин (PLENDIL), никардипин (CARDENE), нифедипин (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 и его родительское соединение - нимодипин (NIMOTOP), нисолдипин (SULAR), нитрендипин, лацидипин (LACIPIL, MOTENS), лерканидипин (ZANIDIP), лифаризин, дилтиазем (CARDIZEM), верапамил (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) и энекадин;

(xi) ингибиторы катехин О-метилтрансферазы (COMT), такие как нитекапон, толкапон (TASMAR), энтакапон (COMTAN) и тропolon;

(xii) стимуляторы центральной нервной системы, такие как атомоксетин, ребоксетин, йохимбин, кофеин, фенметразин, фендиметразин, пемолин, фенкамфамин (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), фенетилин (CAPTAGON), пипрадол (MERETRAN), деанол (также известные как диметиламиноэтанол), метилфенидат (DAYTRANA), метилфенидата гидрохлорид (RITALIN), дексметилфенидат (FOCALIN), амфетамин (самостоятельно или в комбинации с другими стимуляторами ЦНС, например ADDERALL (амфетамина аспартат, амфетамина сульфат, декстроамфетамин сахарат, и декстроамфетамин сульфат), декстроамфетамин сульфат (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), метамфетамин (DESOXYN), лисдекамфетамин (VYVANSE) и бензфетамин (DIDREX);

(xiii) кортикостероиды, такие как преднизон (STERAPRED, DELTASONE), преднизолон (PRELONE), преднизолона ацетат (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), преднизолона натрия фосфат (ORAPRED ODT), метилпреднизолон (MEDROL) метилпреднизолона ацетат (DEPO-MEDROL) и метилпреднизолона натрия сукцинат (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) агонисты допаминового рецептора, такие как апоморфин (APOKYN), бромкриптин (PARLODEL), каберголин (DOSTINEX), дигидрексидин, дигидроэргокриптин, фенолдопам (CORLOPAM), лизурид (DOPERGIN), тергурида сперголид (PERMAX), пирибедил (TRIVASTAL, TRASTAL), прамипексол (MIRAPEX), квинпирол, ропинирол (REQUIP), ротиготин (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), карипразин, пардопрунокс и саризотан;

(xv) антагонисты допаминового рецептора, такие как хлорпромазин, флуфеназин, галогенперидол, локсапин, рисперидон, тиоридазин, тиотиксен, трифлуоперазин, тетрабеназин (NITOMAN, XENAZINE),

7-гидроксиамоксапин, дроперидол (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), домперидон (MOTILIUM) L-741742, L-745870, раклоприд, SB-277011A, SCH-23390, экопипам, SKF-83566, и метоклопрамид (REGLAN);

(xvi) ингибиторы обратного захвата допамина, такие как бупропион, сафинамид, номифензина малеат (MERITAL), ваноксерин (также известные как GBR-12909) и его деканоатный сложный эфир DBL-583, и аминоптин;

(xvii) агонисты рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA), такие как баклофен (LIORESAL, KEMSTRO), сиклофен, пентобарбитал (NEMBUTAL), прогабид (GABRENE) и клометиазол;

(xviii) антагонисты гистамина 3 (H3), такие как ципроксифан, типролисант, S-38093, ирдабикант, питолизант, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, транс-N-этил-3-фтор-3-[3-фтор-4-(пирролидин-1-илметил)фенил]циклобутанкарбоксамид (PF-3654746 и те, что раскрыты в патентной публикации США № US 2005-0043354, US 2005-0267095, US 2005-0256135, US 2008-0096955, US 2007-1079175, и US 2008-0176925, Международной патентной публикации № WO 2006/136924, WO 2007/063385, WO 2007/069053, WO 2007/088450, WO 2007/099423, WO 2007/105053, WO 2007/138431 и WO 2007/088462; и патенте США № 7115600);

(xix) иммуномодуляторы, такие как глатирамера ацетат (также известный как сополимер-1; COPAXONE), MBP-8298 (синтетический пептид основного миелинового протеина), диметилфумарат, финголимод (также известный как FTY720), рохинимекс (LINOMIDE), лахинимод (также известный как ABR-215062 и SAIK-MS), ABT-874 (человеческое анти-IL-12 антитело; Abbott), ритуксимаб (RITUXAN), алемтузумаб (CAMPATH), даклизумаб (ZENAPAX) и натализумаб (TYSABRI);

(xx) иммунодепрессанты, такие как метотрексат (TREXALL, RHEUMATREX), митоксантрон (NOVANTRONE), микофенолят мофетила (CELLCEPT), микофенолят натрия (MYFORTIC), азатиоприн (AZASAN, IMURAN), меркаптопурин (PURI-NETHOL), циклофосфамид (NEOSAR, CYTOXAN), хлорамбуцил (LEUKERAN), кладрибин (LEUSTATIN, MYLINAX), альфа-фетопротеин, этанерцепт (ENBREL) и 4-(бензилокси)-5-[(5-ундецил-2H-пиррол-2-илиден)метил]-1H,1'H-2,2-бипирол (также известный как PNU-156804);

(xxi) интерфероны, включая интерферон бета-1a (AVONEX, REBIF) и интерферон бета-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) леводопа (или ее метиловый или этиловый сложный эфир), самостоятельно или в комбинации с ингибитором дофадекарбоксилазы DOPA (например, карбидопой (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), бенсеразидом (MADOPAR), α-метилдопой, монофлуорметилдопой, дифлуорметилдопой, брокрезином или м-гидроксибензилгидразином);

(xxiii) антагонисты рецептора N-метил-O-аспартата (NMDA), такие как мемантин (NAMENDA, AXURA, EBIXA), амантадин (SYMMETREL), акампросат (CAMPRAL), бесонпродил, кетамин (KETALAR), делуцемин, дексанабинол, дексефароксан, декстрометорфан, декстрорфан, траксопродил, CP-283097, гимантан, идантадол, ипеноксазон, L-701252 (Merck), лансицемин, леворфанол (DROMORAN), LY-233536 и LY-235959 (оба Lilly), метадон (DOLOPHINE), нерамексан, перзинфотел, фенциклидин, тианептин (STABLON), дизоцилпин (также известный как MK-801), EAB-318 (Wyeth), ибогаин, воакангин, тилетамин, рилузол (RILUTEK), аптиганел (CERESTAT), гавестинел и ремацимид;

(xxiv) ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин (EMSAM), селегилина гидрохлорид (L-депренил, ELDEPRYL, ZELAPAR), диметилселегилин, брофаромин, фенелзин (NARDIL), транилципромин (PARNATE), моклобемид (AURORIX, MANERIX), бефлоксатон, сафинамид, изокарбоксазид (MARPLAN), ниаламид (NIAMID), разагилин (AZILECT), ипрониазид (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), ипроклозид, толоксатон (HUMORYL, PERENUM), бифемелан, дезоксипеганин, гармин (также известный как телепатин или банастерин), гармалин, линезолид (ZYVOX, ZYVOXID) и паргилин (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) агонисты мускаринового рецептора; (в частности подтипа M1), такие как цевимелин, леветирацетам, ветанекола хлорид (DUVOID, URECHOLINE), итамелин, пилокарпин (SALAGEN), NGX267, ареколин, L-687306 (Merck), L-689660 (Merck), фуртретония йодид (FURAMON, FURANOL), фуртретония бензолсульфонат, фуртретония п-толуолсульфонат, McN-A-343, оксотреморин, сабкомелин, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) и карбахол (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(xxvi) нейрозащитные лекарственные средства, такие как босутиниб, кондолиаза, аирмокломол, ламотриджин, перампанел, анирацетам, минаприм, рилузол, N-гидрокси-1,2,4,9-тетрагидро-3H-карбазол-3-имин, десмотеплаза, анатибант, астаксантин, нейропептид NAP (например, AL-108 и AL-208, оба Allon Therapeutics), нейрострол, перампенел, испрониклин, бис(4-β-D-глюкопиранозилоксибензил)-2-β-O-глюкопиранозил-2-изобутилтартрат (также известный как дактилорхин B или DHB), формобактин, ксалипробен (XAPRILA), лактацистин, димеболина гидрохлорид (DIMEBON), дисуфентон (CEROVIVE), арундовая кислота (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), цитиколин (также известный как цитидин 5'-дифосфохолин), эдаравон (RADICUT), AEOL-10113 и AEOL-10150 (оба Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (также известный как SA-450 и Msc-1), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (также известный как AX-200), BAY-38-7271 (также известный как KN-387271; Bayer AG), анкрода (VIPRINEX,

ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-гидроксиеэпиандростерон; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (также известный как олиготропин), пиридоксаль 5'-фосфат (также известные как MC-1), микроплазмин, S-18986, пиклозотан, NP031112, такролимус, L-серил-L-метионил-L-аланил-L-лизил-L-глутамил-глицил-L-валин, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADNF-14 (National Institutes of Health), стилбазуленила нитрон, SUN-N8075 (Daiichi Suntory Biomedical Research) и зонампанел;

(xxvii) агонисты никотиновых рецепторов, такие как эпибатидин, бупропион, CP-601927, варениклин, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (также известный как MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (также известный как MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 и TC-5619 (оба Targacept), и RJR-2403;

(xxviii) ингибиторы обратного захвата норадреналина (норадреналин), такие как атомоксетин (STRATTERA), доксепин (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), нортриптилин (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), амоксапин (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), ребоксетин (EDRONAX, VESTRA), вилоксазин (VIVALAN), мапротилин (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), бупропион (WELLBUTRIN) и радаксафин;

(xxix) ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE), включая но не ограничиваясь этим, (a) PDE1 ингибиторы (например, винпоцетин (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) и те, которые раскрыты в патенте США № 6235742), (b) PDE2 ингибиторы (например, эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин (EHNA), BAY 60-7550, и те, которые описаны в патенте США № 6174884), (c) PDE3 ингибиторы (например, анагрелид, цилостазол, милринон, олпринон, парогрелил и пимобендан), (d) PDE4 ингибиторы (например, апремиласт, ибудиласт, рофлумиласт, ролипрам, Ro 20-1724, ибудиласт (KETAS), пикламиласт (также известный как RP73401), CDP840, циломиласт (ARIFLO), рофлумиласт, тофимиласт, оглемиласт (также известные как GRC 3886), тетомиласт (также известные как OPC-6535), лиримифаст, теофиллин (UNIPHYL, THEOLAIR), арофилин (также известный как LAS-31025), доксофиллин, RPR-122818, или месембрин), и (e) PDE5 ингибиторы (например, силденафил (VIAGRA, REVATIO), тадалафил (CIALIS), варденафил (LEVITRA, VIVANZA), уденафил, аванафил, дипиридамол (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, запринаст, йоденафил, мироденафил, DA-8159, и те, которые раскрыты в международных патентных заявках WO 2002/020521, WO 2005/049616, WO 2006/120552, WO 2006/126081, WO 2006/126082, WO 2006/126083 и WO 2007/122466), (f) PDE7 ингибиторы; (g) PDE8 ингибиторы; (h) PDE9 ингибиторы (например, BAY 73-6691 (Bayer AG) и те, которые раскрыты в патентных публикациях США № US 2003/0195205, US 2004/0220186, US 2006/0111372, US 2006/0106035 и USSN 12/118,062 (подана 9 мая 2008)), (i) PDE10 ингибиторы, как 2-({4-[1-метил-4-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил]фенокси}метил)хинолин-3(4H)-он и SCH-1518291 и (j) PDE11 ингибиторы;

(xxx) хинолины, такие как хинин (включая его гидрохлоридные, дигидрохлоридные, сульфатные, бисульфатные и глюконатные соли), хлорхин, сонтохин, гидроксихлорхин (PLAQUENIL), мефлохин (LARIAM) и амодиахин (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(xxxi) ингибиторы β-секретазы, такие как ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-фенсерина тартрат (POSIPHEN), LSN-2434074 (также известный как LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ac-rER (N^2-ацетил-O-аргинил-L-аргинин), локсистатин (также известный как E64d) и CA074Me;

(xxxii) ингибиторы и модуляторы γ-секретазы. такие как BMS-708163 (Avagacest), WO 20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, L-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-хлор-N-[(2S)-3-этил-1-гидроксипентан-2-ил] бензолсульфонамид;

(xxxiii) антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 1A ($5\text{-}HT_{1A}$), такие как спиперон, леео-пиндолол, BMY 7378, NAD-299, S-(-)-UH-301, NAN 190, лекозотан;

(xxxiv) агонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 2C ($5\text{-}HT_{2c}$), такие как вабиказерин и зикронапин;

(xxxv) агонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 4 ($5\text{-}HT_4$), такие как PRX-03140 (Epix);

(xxxvi) антагонисты рецептора серотонина (5-гидрокситриптамин) 6 ($5\text{-}HT_6$), такие как A-964324, AVI-101, AVN-211, миансерин (TOLVON, BOLVIDON, NORVAL), метиотепин (также известный как метитепин), ританзерин, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (также известный как SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S), и PRX-07034 (Epix);

(xxxvii) ингибиторы обратного захвата серотонина (5-HT), такие как алапроклат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL), эсциталопрам (LEXAPRO, CIPRALEX), кломипрамин (ANAFRANIL), дулоксетин (CYMBALTA), фемоксетин (MALEXIL), фенфлурамин (PONDIMIN), норфенфлурамин, флуоксетин (PROZAC), флувоксамин (LUVOX), индалпин, милнаципран (IXEL), пароксетин (PAXIL, SEROKCAT), сертралин (ZOLOFT, LUSTRAL), тразодон (DESYREL, MOLIPAXIN), венлафаксин (EFFEXOR), зимелидин (NORMUD, ZELMID), бицифадин, десвенлафаксин (PRISTIQ), брасофензин, вилазодон, карипразин, нейралстем и тезофензин;

(xxxviii) трофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF; ERSOFERMIN), нейротрофинов-3 (NT-3), кардиотрофин-1, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), необластин, метеорин, и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), и агенты, стимулирующие выработку трофических факторов, такие как пропентофилин, идебенон, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) и AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) ингибиторы глицинового транспортера-1, такие как палифлутин, ORG-25935, JNJ-17305600, и ORG-26041;

(xl) модуляторы глутаматных рецепторов AMPA-типа, такие как перампанел, мибампатор, селурампанел, GSK-729327 и N-{(3S,4S)-4-[4-(5-цианотиофен-2-ил)феноксиJтетрагидрофуран-3-ил}пропан-2-сульфонамид и подобное.

(xli) ингибиторы Янус киназы (JAK), такие как, но не ограничиваясь этим, тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб, CYT387, GLPG0634, лестауртиниб, пакритиниб и TG101348.

(xlii) ингибиторы связанной с рецептором интерлейкина-1 киназы 4 (IRAK4) такие как, но не ограничиваются этим, PF-06650833.

Представленное изобретение дополнительно включает наборы, являющиеся приемлемыми для применения в осуществлении способов лечения, описанных выше. В одном варианте осуществления набор содержит первую дозированную форму, содержащую одно или более соединений по представленному изобретению и контейнер для дозирования, в количествах достаточных для выполнения способов по представленному изобретению.

В другом варианте осуществления набор по представленному изобретению содержит одно или несколько соединений согласно изобретению.

Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных дозированных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого фольгой из прозрачного пластика. В процессе упаковки в пластиковой пленке образуются углубления. Углубления имеют размер и форму таблеток или капсул, которые должны быть упакованы. Затем таблетки или капсулы помещают в углубления, и лист относительно жесткого материала прижимают к пластиковой фольге на поверхности фольги, которая противоположна направлению, в котором сформированы углубления. В результате таблетки или капсулы запечатаны в углублениях между пластиковой пленкой и листом. В некоторых вариантах осуществления прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть удалены из блистерной упаковки путем ручного приложения давления к углублениям, в результате чего в листе в месте углубления образуется отверстие. Таблетка или капсула может быть затем удалена через указанное отверстие.

Желательным может быть обеспечивать вспомогательным средством для запоминания в наборе, например в виде чисел рядом с таблетками или капсулами, причем числа соответствуют дням режима, в который указанные таблетки или капсулы следует принимать внутрь. Другим примером такого вспомогательного средства для запоминания является календарь, напечатанный на карте, например, следующим образом: "Первая неделя, понедельник, вторник и т.д. Вторая неделя, понедельник, вторник и т.д." Другие варианты вспомогательных средств для запоминания будут легко очевидными. "Суточная доза" может представлять собой одну таблетку или капсулу или несколько таблеток или капсул, которые следует принимать в определенный день. Кроме того, дневная доза соединения формулы I может состоять из одной таблетки или капсулы, в то время как дневная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул и наоборот. Вспомогательное средство для запоминания должно отражать это.

В другом конкретном варианте осуществления изобретения предоставляется дозатор, предназначенный для дозирования ежедневных доз по одной в порядке их предполагаемого использования. Например, дозатор снабжен вспомогательным средством для запоминания, чтобы дополнительно облегчить соблюдение режима. Примером такого вспомогательного средства памяти является механический счетчик, который указывает количество ежедневных доз, которые были дозированы. Другим примером такого вспомогательным средством для запоминания является запоминающее устройство с микропроцессорным питанием от батареи, соединенное с жидкокристаллическим считыванием, или звуковой сигнал напоминания, который, например, считывает дату, когда была принята последняя суточная доза, и/или напоминает, когда следующая доза должна быть принята.

Как определено выше, соединения согласно представленному изобретению могут использоваться в комбинации с одним или несколькими дополнительными противошизофреническими средствами, которые описаны в данном документе. Когда используется комбинированная терапия, одно или несколько дополнительных противошизофренических средств могут быть введены последовательно или одновременно с соединением согласно изобретению. В одном варианте осуществления дополнительное противошизофреническое средство вводится млекопитающему (например, человеку) перед введением соединения согласно изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное противошизофреническое средство вводится млекопитающему после введения соединения согласно изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное противошизофреническое средство вводится млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения согласно изобретению (или его N-оксида

или фармацевтически приемлемой соли указанного выше).

Изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию для лечения шизофрении у млекопитающего, включая человека, которая содержит определенное количество соединения согласно представленному изобретению (включая его N-оксид или соль соединения или N-оксида), как определенно выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей), в комбинации с одним или несколькими (например, от одного до трех) противошизофренических средств, таких как зипразидон, рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, азенапин, блонансерин или илоперидон, причем количества активного агента и комбинации, когда взяты как целое, являются терапевтически эффективными для лечения шизофрения.

Изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию для лечения M4-опосредованного (или связанного с M4) заболевания или расстройства у млекопитающего, включая человека, которая содержит определенное количество соединения согласно представленному изобретению (включая его N-оксид или соль соединения или N-оксида), как определенно выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения, N-оксида или фармацевтически приемлемой соли указанного выше), в комбинации с одним или несколькими (например от одного до трех) другими агентами для лечения M4-опосредованного (или связанного с M4) заболевания или расстройства, причем количество активного агента и комбинации, когда взяты как целое, являются терапевтически эффективными для лечения M4-опосредованного (или связанного с M4) заболевания или расстройства.

Следует понимать, что соединения согласно представленному изобретению, изображенные выше (формула I, формула Ia и формула Ib), не ограничиваются конкретным показанным стереоизомером (например, энантиомером или атропизомером), но также включают все стереоизомеры и их смеси.

Общие схемы.

Соединения по представленному изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, или таутомеры и радиоизотопные соединения могут бать получены с использованием различных способов, являющихся аналогичными известным в данной области из уровня техники. Схемы реакции, описанные ниже, вместе с синтетическими способами, известными в данной области органической химии, или модификациями и трансформированием тех, которые являются близкими к ним, для квалифицированного специалиста в данной области, иллюстрируют способы получения соединений. Другие, включающие их модификации, будут очевидными для квалифицированного специалиста в данной области из уровня техники. Если не указано другое, заместители в схемах определены, как указано выше. Выделение и очистка продуктов осуществляется по стандартным процедурам, которые известны химику квалифицированному специалисту.

Исходные вещества, используемые в данном документе, являются коммерчески доступными или они могут бать получены по общепринятым способам, известными в данной области (таким как способы, раскрытые в стандартных справочных книгах, таких как COMPENDIUM OF ORGANIC SINTHETIC METHODS, Vol. I-XII (опубликована Wiley-Interscience)]. Преимущественные способы включают, но не ограничиваются этим, те, которые описаны ниже.

Реакции получения соединений согласно изобретению могут проводиться в приемлемых растворителях, которые могут быть легко выбраны квалифицированным специалистом в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут быть фактически нереакционноспособными с исходными материалами (реактантами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых реакции проводятся, например, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может проводиться в одном растворителе или смеси больше чем из одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции приемлемые растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны квалифицированным специалистом.

Во время любых из следующих синтетических последовательностей может быть необходимой и/или желательная защита чувствительных или реакционноспособных групп в каких-либо молекулах, вызывающих интерес. Это может достигаться с помощью общепринятых защитных групп, таких как те, которые описаны в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; and T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, которые включены в данный документ в виде ссылки.

Реакции могут контролироваться в соответствии с каким-либо приемлемым способом, известным в данной области. Например, образование продукта может контролироваться спектроскопическими средствами, такими как спектроскопия ядерно-магнитного резонанса (например, ^{1}H или ^{13}C), инфра-красная спектроскопия, спектрофотометрия (например, электронная спектроскопия), масс-спектрометрия, или с применением хроматографических способов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

Специалисту в данной области техники понятно, что в некоторых случаях соединения на схемах 1-9, будут образовываться в виде смеси диастереоизомеров и/или энантиомеров; они могут быть разделены на различных стадиях схемы синтеза с использованием общепринятых способов или комбинации таких

способов, таких как, но не ограничиваясь этим, кристаллизация, хроматография с нормальной фазой, хроматография с обратной фазой и хиральная хроматография, в результате чего получали индивидуальные энантиомеры согласно изобретению.

Квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что различные символы, надстрочные и подстрочные индексы, использованные в схеме, способах и примерах, используются для удобства представления и/или чтобы отразить порядок, по которому они являются включенными в схему и не предназначены для того, чтобы обязательно соответствовать символам, надстрочным и подстрочным индексам в представленной формуле изобретения. Схема является иллюстративной для способов приемлемых в синтезе соединений согласно представленному изобретению. Они каким-либо образом не ограничивают объем изобретения.

Соединения согласно изобретению и их промежуточные соединения могут быть получены в соответствии со следующими схемами реакций и прилагаемым обсуждением. Если не указано другое, R^1, R^2, L, A, E и структурная формула I в схемах реакций и обсуждении, являются такими, как определенно выше. В основном, соединения согласно данному изобретению могут быть получены по способам, которые включают способы, аналогичные тем, которые известны с уровня техники в химической области, в частности в свете описания, включенного в данный документ. Определенные способы получения соединений согласно данному изобретению и их промежуточных соединений предусматриваются в качестве дополнительных признаков изобретения и иллюстрируются следующими схемами реакций. Другие способы описываются в экспериментальной части. Схемы и примеры, представленные в данном документе (включая соответствующее описание), приведены только для иллюстрации и не предназначены ограничивать объем представленного изобретения.

Схема 1

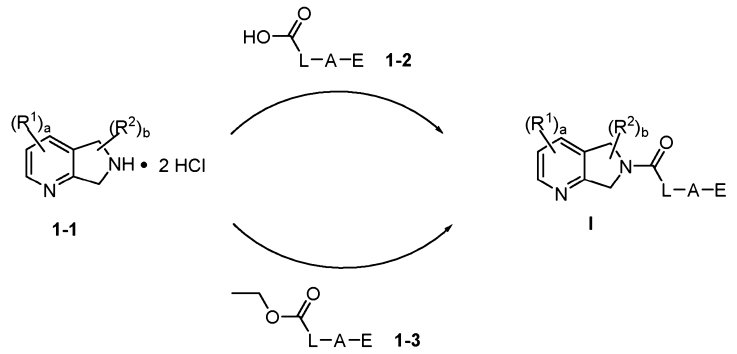


Схема 1 касается одной синтетической последовательности получения соединений формулы I, как изображено выше. Касательно схемы 1, амины формулы 1-1, карбоновые кислоты формулы 1-2 и сложные эфиры формулы 1-3, в которых R^1, R^2, a, b, L, A, и E являются такими, как описано выше, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены по способам, описанным в данном документе на соответствующих схемах.

Соединение формулы I могут быть получены путем взаимодействия амина формулы 1-1 с карбоновой кислотой формулы 1-2 в условиях амидной конденсации, хорошо известных в данной области, как правило, вводя приемлемый активирующий реагент, такой как O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU) или 1,1'-карбонилдиимидазол, с или без приемлемого основания, например, N,N-диизопропилэтиламина, и в приемлемом растворителе, таком как N,N-диметилформамид (ДМФ) и тетрагидрофуран (ТГФ). Альтернативно, соединение формулы I может быть получено путем прямой конденсации амина формулы 1-1 и сложного эфира формулы 1-3, в реакционных условиях, таких как нагревание с 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина в приемлемом растворителе, таком как ДМФ, или путем обработки триметилалюминием в приемлемом растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан, при температурах реакции, находящихся в диапазоне от 50 до 100°C. Во время какой-либо из стадий реакции образования данного амида, заместители R^1, R^2, a и b амина формулы 1-1, и заместители L, A и E карбоновых кислот формулы 1-2 и сложных эфиров формулы 1-3 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формула I, или его защищенном варианте.

Схема 2

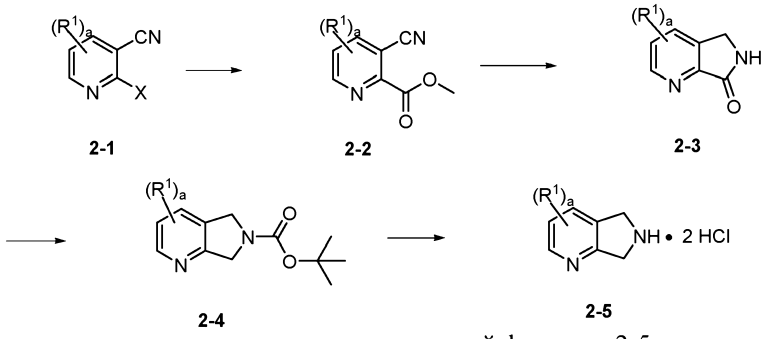


Схема 2 касается получения промежуточных соединений формулы 2-5, которые могут быть использованы в реакции образования амида, описанной на схеме 1. Касательно схемы 2, соединения формулы 2-1, в которых R^1 и a являются такими, как описано выше, и X представляет собой Cl, Br, или I, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены согласно способам, хорошо известным в данной области. Сложный эфир формулы 2-2 может быть получен посредством карбонилирования соединения формулы 2-1 в метаноле под давлением монооксида углерода (например, 50 фунт на кв. дюйм), в присутствии приемлемого катализатора переходного металла, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) [$Pd(dppf)Cl_2$], и приемлемого основания, такого как триэтиламин. Во время данной стадии R^1 и a формулы 2-1 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Нитрильная группа соединения формулы 2-2 может быть превращена в соответствующий первичный амин в условиях, таких как гидрогенизирование, катализируемое никелем Реннея, который может взаимодействовать со сложноэфирным фрагментом in situ, давая лактам формулы 2-3. Соединение формулы 2-4 затем может быть получено в 2 стадии, включая восстановление лактамной карбонильной группы, используя приемлемый восстанавливающий реагент, такой как боран-диметилсульфидный комплекс, в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, и последующим введением Boc-защиты с использованием ди-трет-бутилдикарбоната в присутствии приемлемого основания, такого как натрия гидроксид. Промежуточное соединение формулы 2-5 затем может быть получено за счет удаления Boc защитной группы с использованием избытка хлороводорода в приемлемом растворителе, таком как метанол.

Схема 3

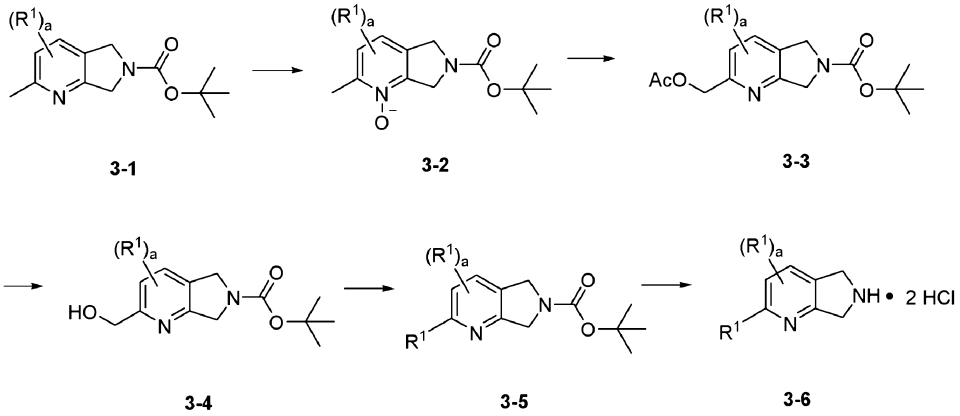


Схема 3 касается получения промежуточных соединений формулы 3-6 которые могут быть использованы в реакции амидного образования, описанной на схеме 1, где R^1 и a являются такими, как описано выше. Например, во время данной стадии R^1 и a формулы 3-1 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте. R^1 в бензильном положении формулы 3-5, и формула 3-6 представляет заместители, которые могут быть легко получены из спирта в бензильном положении, используя способы, хорошо известные в данной области, такие как, но не ограничиваются этим, алкоксиметильные группы, альдегид, карбоновая кислота, сложные эфиры, и фторированные алкильные группы, такие как фторметильные или дифторметильные группы. Касательно схемы 3, соединение формулы 3-1 может быть превращено в соответствующий N-оксид формулы 3-2, используя приемлемый окислительный реагент, такой как 3-хлорпероксибензойная кислота (m-CPBA) в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы 3-3 могут быть получены путем обработки N-оксида формулы 3-2 уксусным ангидридом при температурах реакции, находящихся в диапазоне от 50°C до 100°C; соединение формулы 3-3 затем может быть превращена в соответствующий спирт формулы 3-4 в условиях гидролиза сложного эфира, хорошо известным в данной области, такие как воздействие водным раствором натрия гидроксида. Первичный спиртовый фрагмент соединения формулы 3-4 может затем использоваться в качестве синтети-

ческого манипулятора для введения заместителя R^1 в бензильное положение по способам, хорошо известным в данной области, чтобы получить соединение формулы 3-5. В завершение, промежуточное соединение формулы 3-6 затем может быть получено за счет удаления Boc защитной группы, используя избыток хлороводорода в приемлемом растворителе, таком как метанол.

Схема 4

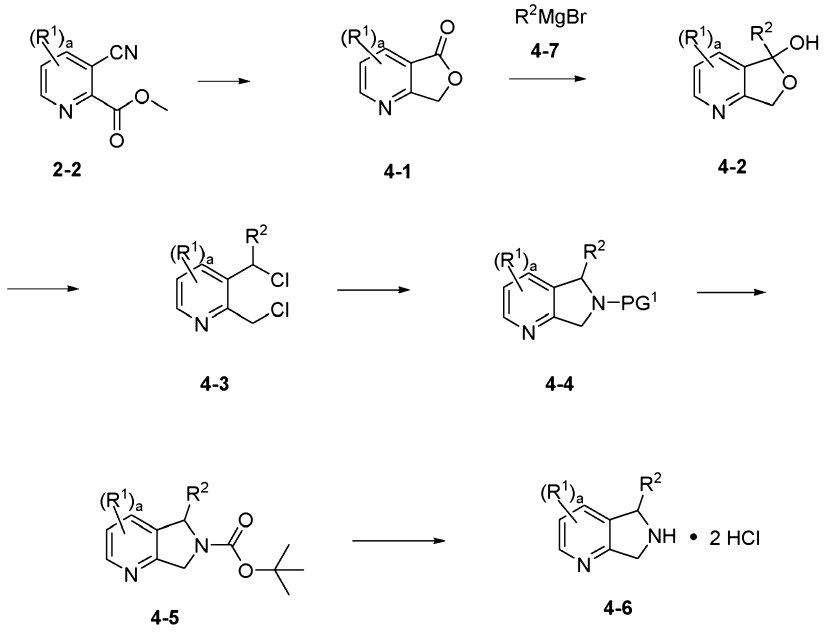


Схема 4 касается получения промежуточных соединений формулы 4-6, которые могут быть использованы в реакции амидного образования, описанной на схеме 1. Касательно схемы 4, соединение формулы 2-2 может быть превращено в лактон формулы 4-1, за счет восстановления метильного сложноэфирного фрагмента в соответствующий спирт, используя приемлемый восстанавливающий реагент, такой как натрия боргидрид ($NaBH_4$), с последующим образованием лактоном в присутствии концентрированной серной кислоты. Во время данной стадии R^1 и а формулы 2-2 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Лактол формулы 4-2 затем может быть получен путем нуклеофильного присоединения реактива Гриньяра формулы 4-7, в котором R^2 является таким, как описано выше, в приемлемом растворителе, таком как ТГФ. Во время данной стадии R^2 формулы 4-7 должен быть представлен одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Дихлорное промежуточное соединение формулы 4-3 может быть получено в две стадии из лактола формулы 4-2, включая восстановление в соответствующий диол, используя приемлемый восстанавливающий реагент, такой как лития алюмогидрид ($LiAlH_4$), и последующее хлорирование, используя приемлемый реагент хлорирования, такой как тионилхлорид, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы 4-4 могут быть получены путем конденсации дихлорного промежуточного соединения формулы 4-3 с приемлемым источником защенного амина (NH_2-PG^1), в котором PG^1 представляет собой на основе бензила защитную группу, такую как 2,4-диметоксифенилметиламин. Соединение формулы 4-5 может быть получено за счет удаления PG^1, используя условия, хорошо известные в данной области и последующее введение Boc защиты, используя ди-трет-бутилдикарбонат. В завершение, промежуточное соединение формулы 4-6 может быть получено путем удаления Boc защитной группы в присутствии избытка хлороводорода в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан.

Схема 5

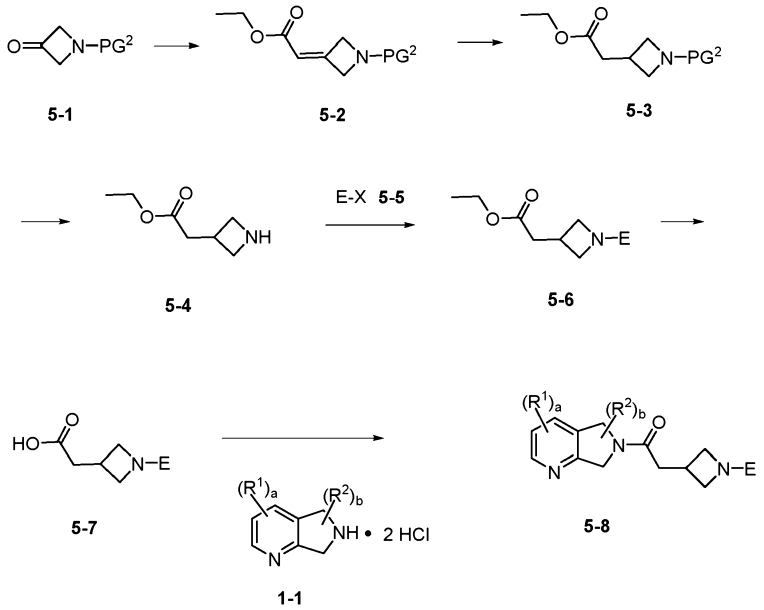


Схема 5 касается получения соединения формулы 5-8. Касательно схемы 5, соединение формулы 5-1 является либо коммерчески доступным, либо может быть получен согласно способам, хорошо известным в данной области, где PG^2 представляет собой приемлемую защитную группу, такую как Boc. Соединение формулы 5-1 может быть превращено в соединение формулы 5-2 путем олефинирование Виттига, используя приемлемый реагент, такой как (карбоэтоксиметилен)трифенилфосфоран. Соединение формулы 5-3 затем может быть получено путем гидрогенизирование в присутствии приемлемого катализатора, такого как 10% палладий на угле, в приемлемом растворителе, таком как трет-бутил метиловый простой эфир. При удалении PG^2, используя способы, хорошо известные в данной области, может быть получено азетидиновое промежуточное соединение формулы 5-4. Приемлемые терминальные заместители (E, как описано выше) могут быть введены путем конденсации в приемлемых условиях, хорошо известных в данной области с реагентом формулы 5-5, где E является таким, как описано выше, и X представляет собой Cl, Br, или I, получая соединения формулы 5-6. Во время данной стадии E формулы 5-5 должен быть представлен одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте. Например, когда E представляет собой гетероарил и X находится в орто- или пара- по отношению к гетероарильному атому азота, реакция конденсации может быть достигнута за счет реакции S_NAr, хорошо известной в данной области, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, и приемлемой соли, такой как цезия бромид, в приемлемом растворителе, таком как диметилсульфоксид (ДМСО). В другом примере, в котором E представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I, не активированный за счет гетероарильного азота, реакция конденсации может быть достигнута в присутствии приемлемого катализатора, такого как три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) [$Pd_2(dba)_3$], приемлемого лиганда, такого как 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан) (BINAP) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos®), и приемлемого основания, такого как цезия карбонат, в приемлемом растворителе, таком как толуол и 1,4-диоксан. Соединение формулы 5-6 затем может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту формулы 5-7 путем гидролиза сложного эфира, используя приемлемое основание, такое как натрия гидроксид или лития гидроксид. Соединение формулы 5-8 затем может быть получено из карбоновой кислоты формулы 5-7 и амина формулы 1-1 за счет образования амида, как описано на схеме 1. Во время данной стадии $R^1 \cdot R^2$, a и b формулы 1-1 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы 1, или его защищенном варианте.

Схема 6

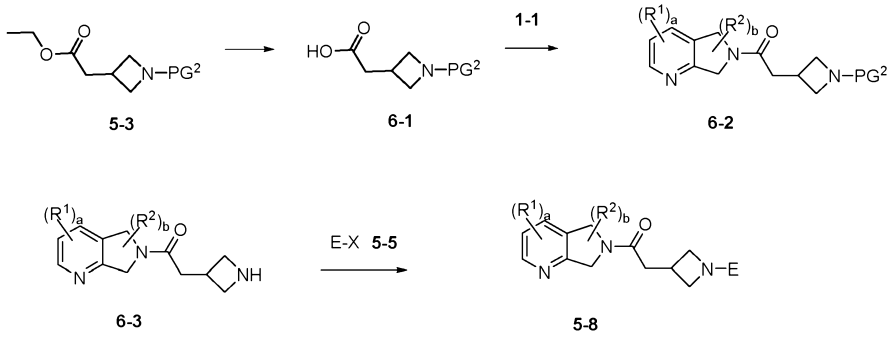


Схема 6 касается альтернативного получения соединения формулы 5-8. Касательно схемы 6, соединение формулы 5-3, в котором PG^2 является таким, как описано выше, может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту формулы 6-1, которая может быть сконденсирована с амином формулы 1-1, используя условия, описанные на схеме 1, получая соединение формулы 6-2. Во время данной стадии $R^1 \cdot R^2$, a и b формулы 1-1 (см. схему 1 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Защитная группа PG^2 может быть удалена с использованием способов, хорошо известных в данной области, получая соединение формулы 6-3, которое может быть превращено в соединение формулы 5-8 в условиях конденсации, описанной на схеме 5. Во время данной стадии E формулы 5-5 (см. схему 5 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Схема 7

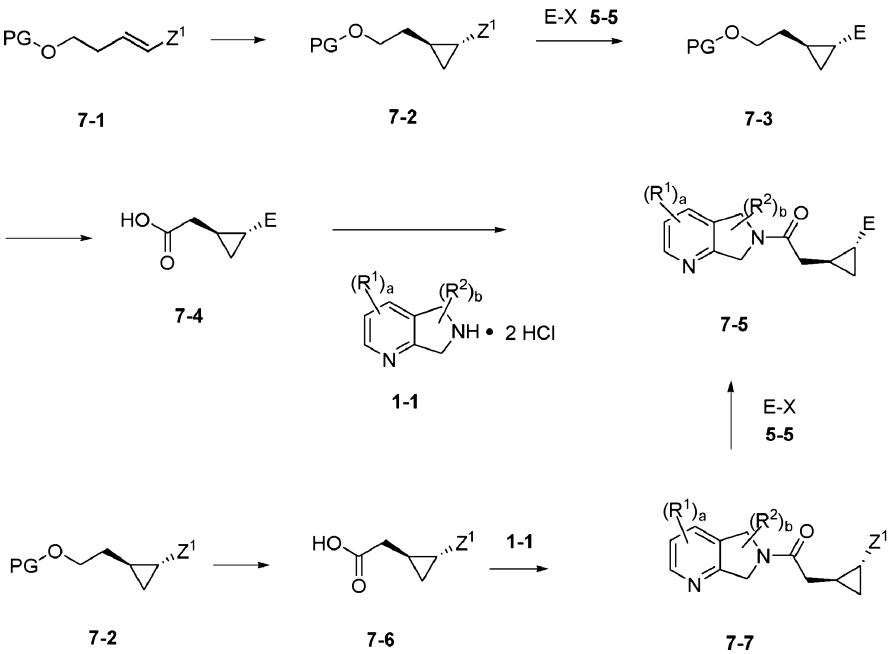


Схема 7 касается получения соединения формулы 7-5, в котором R^1, R^2, a, b, и E являются такими, как описано выше. Соединения на данной схеме изображаются в виде единичных энантиомеров только в иллюстративных целях, и они могут представлять собой рацемат, или или энантиомер, или их смесь. Касательно схемы 7, соединение формулы 7-1, в котором PG представляет собой приемлемую на основе силила защитную группу, такую как трет-бутил(диметил)силил (TBDMS) группа, и Z^1 представляет собой бороновый сложный эфир $B(OR)_2$, где каждый R независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, или где два или группы, вместе с атомом B, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклоалкил, является либо коммерчески доступным, либо может быть получен согласно способам, хорошо известным в данной области. Соединение формулы 7-1 может быть превращено в соединение формулы 7-2 в ходе реакции циклопропанирования, хорошо известной в данной области. Типовая процедура включает обработку алкена цинкатным производным, полученным из дийодметана и диэтилцинка в присутствии приемлемой кислоты, такой как трихлоруксусная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан. Соединение формулы 7-3 может быть получено по конденсации Сузуки соединения формулы 7-2 и реагента формулы 5-5 (см. схему 5 выше), в котором E

представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I, в присутствии приемлемого катализатора, такого как палладия(II) ацетат, и приемлемого лиганда, такого как ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин (cataCXium® A), в присутствии приемлемого основания, такого как цезия карбонат, и в приемлемом растворителе, таком как 2-метилбутан-2-ол. Во время данной стадии E формулы 5-5 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формула I схемы I, или его защищенном варианте.

При окислении приемлемым реагентом, таким как натрия перйодат, в присутствии приемлемого катализатора, такого как рутения (III) хлорид, соединение формулы 7-3 может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту формулы 7-4, которая в свою очередь может конденсироваться с амином формулы 1-1, получая соединение формулы 7-5, используя условия образования амида, описанные на схеме I. Во время данной стадии $R^1 \cdot R^2$, a и b формулы 1-1 (см. схему 1 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы 1, или его защищенном варианте.

Альтернативно, соединение формулы 7-2 может быть превращено в соответствующую карбоновую кислоту 7-6, используя условия, описанные выше, которая затем может конденсироваться с амином формулы 1-1, получая соединение формулы 7-7 за счет образования амида. Во время данной стадии $R^1 \cdot R^2$, a и b формулы 1-1 (см. схему 1 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Соединение формулы 7-5 затем может быть получено путем реакции конденсации соединения формулы 7-7 с реагентом формулы 5-5, используя условия, описанные выше.

Схема 8

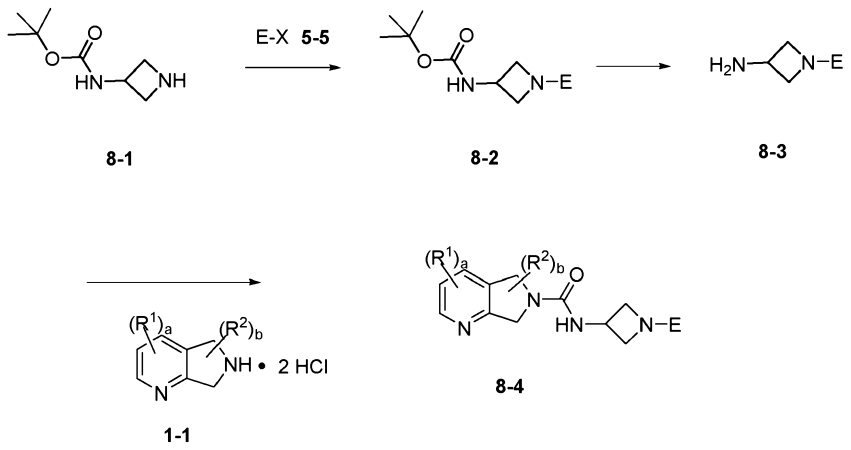


Схема 8 касается получения соединения формулы 8-4, в котором R^1, R^2, a, b, и E являются такими, как описано выше. Касательно схемы 8, соединение формулы 8-2 может быть получено путем конденсации трет-бутилазетидин-3-илкарбамата (8-1) с реагентом формулы 5-5 (см. схему 5), где E представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I. Например, когда E представляет собой гетероарил, и X находится в орто- или пара- по отношению к гетероарильному атому азота, реакция конденсации может быть достигнута за счет S_NAr реакции, хорошо известной в данной области, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, и приемлемой соли, такой как цезия бромид, в приемлемом растворителе, таком как диметилсульфоксид (ДМСО). В другом примере, в котором E представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I не активированный гетероарильным азотом, реакция конденсации может быть достигнута в присутствии приемлемого катализатора, такого как три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) [$Pd_2(dba)_3$], приемлемого лиганда, такого как 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан) (BINAP) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), и приемлемого основания, такого как цезия карбонат, в приемлемом растворителе, таком как толуол и 1,4-диоксан. Во время данной стадии E формулы 5-5 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формула I схемы I, или его защищенном варианте.

Boc защитная группа может быть удалена с использованием приемлемой кислоты, такой как трифторуксусная кислота, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, получая соединение формулы 8-3, которое может быть превращено в соединение формулы 8-4 при образовании амида с амином формулы 1-1, используя условия, описанные на схеме 1. Во время данной стадии $R^1 \cdot R^2$, a и b формулы 1-1 (см. схему 1 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Схема 9

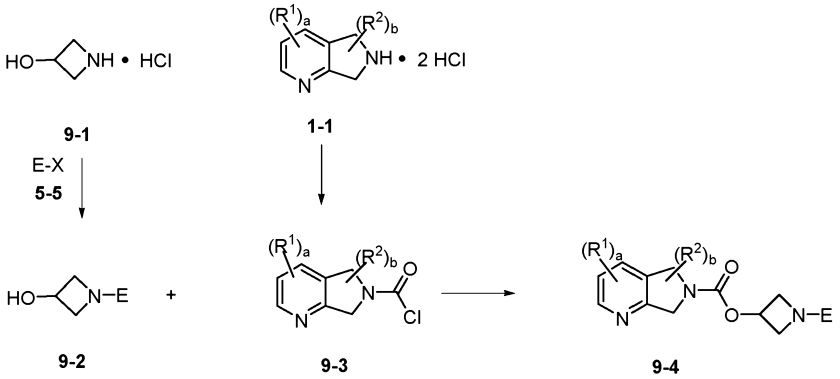


Схема 9 касается получения соединения формулы 9-4, в котором R^1, R^2, a, b, и E являются такими, как описано выше. Касательно схемы 9, соединение формулы 9-2 может быть получено путем конденсации азетидин-3-ола, в виде гидрохлоридной соли (9-1) с реагентом формулы 5-5 (см. схему 5 выше), где E представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I. Например, когда E представляет собой гетероарил, и X находится в орто- или пара- по отношению к гетероарильному атому азота, реакция конденсации может быть достигнута за счет реакции S_NAr, хорошо известной в данной области, в присутствии приемлемого основания, такого как триэтиламин, и приемлемой соли, такой как цезия бромид, в приемлемом растворителе, таком как диметилсульфоксид (ДМСО). В другом примере, когда E представляет собой арил или гетероарил, и X представляет собой Cl, Br, или I, не активированный гетероарильным азотом, реакция конденсации может быть достигнута в присутствии приемлемого катализатора, такого как три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) [$Pd_2(dba)_3$], приемлемого лиганда, такого как 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан) (BINAP) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (Xantphos), и приемлемого основания, такого как цезия карбонат, в приемлемом растворителе, таком как толуол и 1,4-диоксан. Во время данной стадии E формулы 5-5 должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Соединение формулы 9-3 может быть получено из амина формулы 1-1 с использованием бис(трихлорметил)карбоната в присутствии приемлемого основания, такого как пиридин, в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан. Во время данной стадии R^1, R^2, a и b формулы 1-1 (см. схему 1 выше) должны быть представлены одним и тем же фрагментом, как это является желательным в конечном продукте, формуле I схемы I, или его защищенном варианте.

Соединение формулы 9-4 затем может быть получено за счет образования карбамат из спирта формулы 9-2 и соединения формулы 9-3 в присутствии приемлемого основания, такого как натрия гидрид, в приемлемом растворителе, таком как ТГФ.

Дополнительные исходные материалы и промежуточные соединения, применимые для получения соединения согласно представленному изобретению могут быть получены от производителей химических веществ, таких как Sigma-Aldrich или могут быть получены в соответствии со способами, описанными в химической области.

Специалисты в данной области могут признать, что на всех схемах, описанных в данном документе, если присутствуют функциональные (реакционноспособные) группы, присутствующие на части структуры соединения, такой как группа заместителей, например R^1, R^2, L, A, и E и т.д., дальнейшая модификация может быть сделана, если это уместно и/или желательно, с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области. Например, группа -CN может быть гидролизована с образованием амидной группы; карбоновая кислота может быть превращена в амид; карбоновая кислота может быть превращена в сложный эфир, который, в свою очередь, может быть восстановлен в спирт, который, в свою очередь, может быть дополнительно модифицирован. В другом примере группа OH может быть превращена в лучшую уходящую группу, такую как метансульфонат, которая, в свою очередь, является подходящей для нуклеофильного замещения, такого как на цианид-ион (CN-). В другом примере -S- может быть окислена до -S(=O)- и/или $-S(=O)_2-$. В еще другом примере, ненасыщенная связь, такая как C=C или C≡C может быть восстановлена до насыщенной связи путем гидрогенизирования. В некоторых вариантах осуществления, первичный аминный или вторичный аминный фрагмент (присутствующий в группе заместителя, такой как R^1, R^2, L, A, E и т.д.) может быть превращен в амидный, сульфонамидный, мочевинный или тиомочевинный фрагмент путем взаимодействия его с соответствующим реагентом, таким как хлорангидрид кислоты, сульфонилхлоридное, изоцианатное или тиоизоцианатное соединение. Квалифицированный специалист в данной области распознает такие модификации. Таким образом, соединение формулы I, имеющее заместитель, который содержит функциональную группу, может быть превращено в другое соединение формулы I, имеющее другую группу заместителя.

Аналогичным образом, квалифицированные специалисты в данной области техники также могут

признать, что во всех схемах, описанных в данном документе, если присутствуют функциональные (реакционноспособные) группы, присутствующие в группе заместителей, такие как R^1, R^2, L, A и E и т.д., данные функциональные группы могут быть с введенной защитой/снятой защитой в ходе схемы синтеза, описанной в данном документе, если это необходимо и/или желательно. Например, группа OH может быть защищена бензильной, метильной или ацетильной группой, с которой защита может быть снята, и превращена обратно в группу OH на более поздней стадии процесса синтеза. В другом примере группа NH_2 может быть защищена бензилоксикарбонильной (Cbz) или Boc группой; преобразование обратно в группу NH_2 может проводиться на более поздней стадии процесса синтеза посредством снятия защиты.

Как используется в данном документе, термин "взаимодействующий" (или "реакция" или "прореагировавший") относится к объединению указанных химических реагентов, так что происходит химическое превращение с образованием соединения, отличного от какого-либо, первоначально введенного в систему. Реакции могут происходить в присутствии или отсутствии растворителя.

Соединения формулы I могут существовать в виде стереоизомеров, таких как атропоизомеры, рацематы, энантиомеры или диастереомеры. Обычные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, когда соединение содержит кислотную или основную часть, кислотой или основанием, таким как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная в результате диастереомерная смесь может быть разделена применяя хроматографию и/или фракционную кристаллизацию, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий чистый энантиомер(ы) с помощью средств, хорошо известных специалисту в данной области. Хиральные соединения формулы I (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно обогащенной форме с использованием хроматографии, как правило, ВЭЖХ, со смешанными системами растворителей, такими как, но не ограничиваясь этим, вода плюс ацетонитрил, какой-либо или оба из которых могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислоты, концентрированный гидроксид аммония, или с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии, проводимой с использованием комбинации диоксида углерода и органического растворителя, такого как метанол или ацетонитрил, необязательно содержащего добавку, такую как диэтиламин или гидроксид аммония, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% 2-пропанола, обычно от 2 до 20% и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1 % диэтиламин. Концентрация элюата дает обогащенную смесь. Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены обычными методами, известными квалифицированным специалистам в данной области. См., например, Stereochemistry of Organic Compounds E.L. Eliel и S.H. Wilen (Wiley, New York, 1994), раскрытие которых полностью включено в данный документ посредством ссылки во всей ее полноте. Приемлемые стереоселективные способы хорошо известны квалифицированным специалистам в данной области.

Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Квалифицированные специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу одинаковых результатов. Дополнительные соединения в рамках данного изобретения могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в этих примерах, либо по отдельности, либо в комбинации с методиками, общеизвестными в данной области. В следующих примерах и получениях, "ДМСО" означает диметилсульфоксид, "N" относится к концентрации означает нормальный, "M" означает молярный, "мл" означает миллилитр, "ммоль" означает миллимоль, "мкмоль" означает микромоль, "экв." означает эквивалент, "°C" означает градусы Цельсия, "МГц" означает мегагерц, "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Экспериментальные процедуры

Следующее иллюстрирует синтез различных соединений согласно представленному изобретению. Дополнительные соединения в пределах объема данного изобретения могут быть получены, применяя способы, проиллюстрированные в данных примерах, или самостоятельно или в комбинации с методиками, как правило, известными в данной области из уровня техники.

Эксперименты, как правило, осуществляют в инертной атмосфере (азот или аргон), в частности, в случаях, когда применяли кислород- или влагочувствительные реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты, как правило, применяли без дополнительной очистки. Безводные растворители применяли, где это уместно, как правило, AcroSeal® продукты от Acros Organics, Aldrich® Sure/Seal™ от Sigma-Aldrich, или DriSolv® продукты от EMD Chemicals. В других случаях, коммерческие растворители пропускали через колонки, заполненные 4Å молекулярными ситами для того, чтобы достичь следующих стандартов QC по содержанию воды: a) <100 м.ч. для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформамида и тетрагидрофурана; b) <180 м.ч. для метанола, этанола, 1,4-диоксана и

диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывают металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами, и дистиллируют непосредственно перед применением. Продукты, как правило, сушили в вакууме перед тем, как осуществлять следующие реакции, или подвергать биологическим исследованиям. Данные масс-спектрометрии являются представленными с применением или жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС), химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) или газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХМС). Химические сдвиги для данных ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) представлены в миллионных долях (м.д., δ) со ссылкой на остаточные пики от дейтерированных растворителей, которые используют. В некоторых примерах, осуществляли хиральные разделения, для разделения энантиомеров конкретных соединений по изобретению (в некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначаются как ENT-1 и ENT-2, в соответствии с их порядком элюирования). В некоторых примерах, оптическое вращение для энантиомера измеряли, используя поляриметр. В соответствии с наблюдаемыми данным вращения плоскости поляризации света (или его конкретных данных вращения плоскости поляризации света), энантиомер с вращением плоскости поляризации света по часовой стрелке обозначали как (+)-энантиомер, и энантиомер с вращением плоскости поляризации света против часовой стрелки обозначали как (-)-энантиомер. Рацемические соединения обозначены присутствием (±) рядом со структурой; в этих случаях указанная стереохимия представляет относительную (а не абсолютную) конфигурацию заместителей соединения.

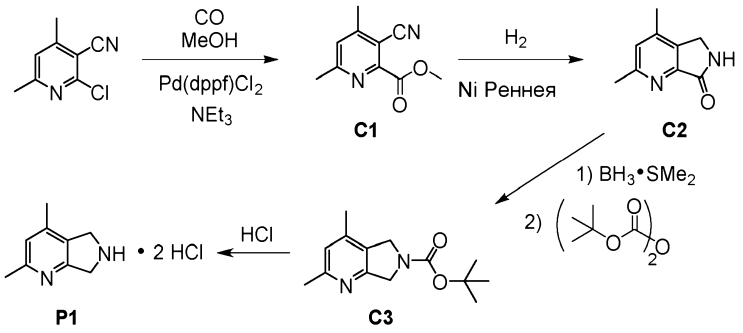
Реакции, протекающие через обнаруживаемые промежуточные соединения, обычно отслеживались по ЖХМС и позволяли проходить до полного превращения до добавления последующих реагентов Для синтезов, ссылающихся на процедуры в других Примерах или Способах, реакционные условия (время и температура реакции) могут варьироваться. Обычно, реакции отслеживались по тонкослойной хроматографии или масс-спектрометрии, и при необходимости подвергали обработке. Степень очистки может варьироваться в зависимости от эксперимента: как правило, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, выбирались для обеспечения подходящих Rf или времени удерживания. Все исходные материалы в данных Получениях и Примерах являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены по способам, известным в данной области, или как описано в данном документе. Ниже приведены сокращения, которые могут встречаться в экспериментальных процедурах, описанных в данном документе.

9-BBN - 9-борабицикло[3.3.1]нонан;
$BF_3 \cdot Et_2O$ - трифторид бора диэтилэтерат;
BINAP - 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфан);
Boc - трет-бутоксикарбонил;
ш - широкий;
n-BuLi - н-бутиллитий;
t-BuONa - натрия трет-бутоксид;
трет-бутил XPhos - ди-трет-бутил[2',4',6'-три(пропан-2-ил)бифенил-2-ил]фосфан;
Bz - бензоил;
cataCXium® A - ди(1-адамантил)-n-бутилфосфин;
$CDCl_3$ - дейтерохлороформ;
CD_3OD - дейтерометанол;
CF_3COOH - трифторуксусная кислота;
д - дублет;
дд - дублет дублетов;
ддд - дублет дублета дублетов;
DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен;
ДХМ - дихлорметан;
DEPT - неискаженное усиление передачи поляризации;
DMB - (2,4-диметоксифенил)метил;
dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;
EDC или EDCI - 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодиимида гидрохлорид;
EtOAc - этилацетат;
EtOH - этанол;
г - грамм;
ГХМС - газовая хроматография-мас-спектрометрия;
ч - час;
H_2O - вода;
HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат;
HCl - соляная кислота;
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография;
Гц - герц;

K_2CO_3 - калия карбонат;
KF - калия фторид;
л - литр;
ЖХМС - жидкостная хроматография мас-спектрометрия;
м - мультиплет;
М - молярный;
m-CPBA - 3-хлорпероксибензойная кислота;
MeOH - метанол;
мг - миллиграмм;
МГц - мегагерц;
мин - минута;
мл - миллилитр;
мкл - микролитр;
ммоль - моллимоль;
мкмоль - микромоль;
$Mo(CO)_6$ - молибдена гексакарбонил;
моль - моль;
МПа - мегапаскаль;
N - нормальный;
N_2 - азот;
NaH - натрия гидрид;
$NaHCO_3$ - натрия бикарбонат;
NaOAc - натрия ацетат;
NaOf-Bu - натрия трет-бутоксид;
NaOCl - натрия гипохлорит;
NaOH - натрия гидроксид;
NaOMe - натрия метоксид;
Na_2SO_4 - натрия сульфат;
NEt_3 - триэтиламин;
NH_4Cl - аммония хлорид;
$NH_2OH·HCl$ - гидроксиламина гидрохлорид;
ЯМР - ядерно-магнитный резонанс;
NOE - ядерный эффект Оверхаузера;
$Pd(Amphos)_2Cl_2$ - бис[ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин]дихлорпалладия(II);
$Pd_2(dba)_3$ - три(дибензилиденацетон)дипалладия(0);
$Pd(dppf)Cl_2$ - [1,1'-бис(дифенил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II);
$Pd(dtbpf)Cl_2$ - [1,1'-бис(ди-трет-бутил-фосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II);
$Pd(PCy_3)_2Cl_2$ - дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладия(II);
PPh_3 - трифенилфосфин;
фунт на кв. дюйм - фунты на квадратный дюйм;
кв. - квартет;
к.т. - комнатная температура;
с - синглет;
T3P - 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид;
TBAF - тетрабутиламмония фторид;
TEA - триэтиламин;
TEA·3HF - триэтиламин тригидрофторид;
ТФУ - трифторуксусная кислота;
ТГФ - тетрагидрофуран;
ТСХ - тонкослойная хроматография;
m - триплет;
Xantphos - 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен.

Получение P1.

2,4-Диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P1)



Стадия 1. Синтез метил 3-циано-4,6-диметилпиридин-2-карбоксилата (C1).

Триэтиламин (547 г, 5,41 моль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладия(II) [$Pd(dppf)Cl_2$; 66 г, 90 ммоль] добавляли к раствору 2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрила (300 г, 1.80 моль) в метаноле (3,5 л). Газообразный монооксид углерода барботировали через реакционную смесь, которую затем поддавали давлению 50 фунт на кв. дюйм монооксидом углерода и нагревали при 70°C в течение 28 ч. После этого реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 25 до 50% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт в виде светло-коричневого твердого вещества. Выход: 300 г, 1,6 моль, 89%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (с, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 2,4-диметил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (C2).

Никель Реннея (150 г, 1,75 моль) добавляли к раствору C1 (300 г, 1,6 моль) в метаноле (9 л) и реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 72 ч под давлением 15 фунтов на кв. дюйм водорода. Катализатор удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали в вакууме; остаток чистили с применением хроматографии на силикагеле (элюенты: 1:1 петролейный эфир/этилацетат, с последующим 20:1 дихлорметан/метанол), получая продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 190 г, 1,17 моль, 73%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (ш с, 1H), 7,14 (с, 1H), 4,38 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C3).

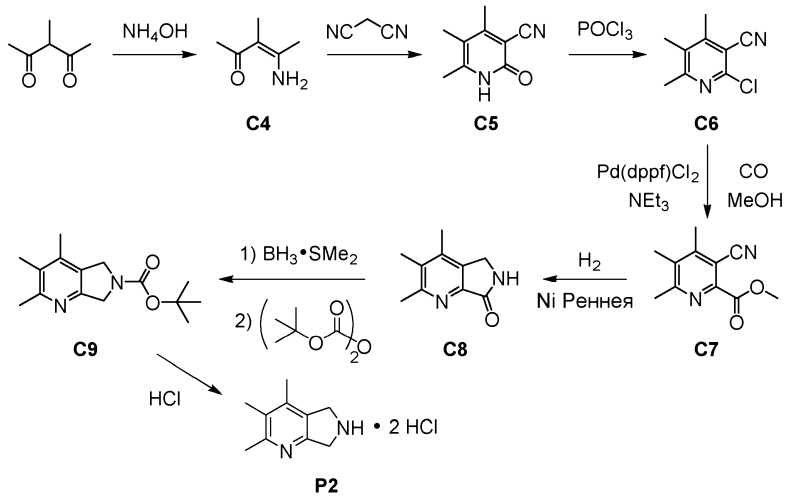
Борандиметилсульфидный комплекс (10M раствор в диметилсульфиде; 92,5 мл, 925 моль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C2 (30,0 г, 185 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником (75°C) в течение 18 ч, после чего ее охлаждали до 0°C и гасили за счет медленного добавления метанола (200 мл), с последующим добавлением водной гидрохлоридной кислоты (6 M, 500 мл). Полученной в результате смеси давали перемешиваться при кипячении с обратным холодильником (70°C) в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. pH раствора регулировали до 9-10 путем добавления 2M водного раствора натрия гидроксида. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (80,7 г, 370 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении; силикагелевая хроматография (градиент: от 11 до 50% этилацетата в петролейном эфире) давала продукт в виде почти белого твердого вещества, которое содержало загрязнение в виде производных тетрагидрофурана. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что продукт существует в виде смеси ротамеров. Выход: 36,0 г, 145 ммоль, 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), только пики продукта: δ 6,84 (с, 1H), 4,65 (ш с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,55 (ш с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), [1,50 (с) и 1,49 (с), всего 9H].

Стадия 4. Синтез 2,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P1).

Раствор хлороводорода в этилацетате (4,0 M, 141 мл, 564 ммоль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C3 (35,0 г, 141 ммоль) в метаноле (300 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем объединяли с двумя подобными реакциями (данные реакции проводили с использованием всего 11,6 г, 46,7 ммоль, C3) и концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали этилацетатом (200 мл), перемешивали в течение 10 мин и фильтровали. Отфильтрованный корж давал продукт в виде желтого твердого вещества. Объединенный выход: 27,9 г, 126 ммоль, 67%. ЖХМС m/z 149,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,76 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,88 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

Получение P2.

2,3,4-Триметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P2)



Стадия 1. Синтез 4-амино-3-метилпент-3-ен-2-он (C4).

Смесь из 3-метилпентан-2,4-диона (60,0 г, 526 ммоль), силикагеля (2 г) и водного раствора аммония гидроксида (25-28%, 180 мл) перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Реакционная смесь становилась твердой массой, которую растирали с петролейным эфиром (100 мл). Полученное в результате твердое вещество обрабатывали метанолом (200 мл) и смесь нагревали до тех пор, пока большинство вещества не растворились. После того как горячую смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 43,9 г, 388 ммоль, 74%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,15 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,83 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 4,5,6-триметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (C5).

Раствор пропандинитрила (25,6 г, 388 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли по каплям к раствору при 0°C C4 (43,9 г, 388 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч, после чего твердое вещество собирали фильтрацией. Отфильтрованный корж промывали этилацетатом (300 мл), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 48,0 г, 296 ммоль, 76%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,19-10,76 (ш с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-хлор-4,5,6-триметилпиридин-3-карбонитрила (C6).

Смесь C5 (28,0 г, 173 ммоль) в фосфороксихлориде (100 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры (20°C). Большую часть растворителя удаляли путем концентрирования в вакууме и остаток добавляли к воде (1,5 л) по каплям при комнатной температуре (20°C). pH смеси регулировали до приблизительно 7 путем добавления твердого натрия карбоната и полученный в результате осадок собирали фильтрацией, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 29 г, 160 ммоль, 92%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,57 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез метил 3-циано-4,5,6-триметилпиридин-2-карбоксилата (C7).

Превращение C6 в C7 осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C1 из 2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрила в получении P1. Продукт получали в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 13,0 г, 63,6 ммоль, 77%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,05 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Стадия 5. Синтез 2,3,4-триметил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (C8).

Никель Реннея (67 г, 0,78 моль) добавляли к раствору C7 (40,0 г, 196 ммоль) в метаноле (2,5 л) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 дней под давлением 40 фунтов на кв. дюйм водорода. Затем, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток промывали этилацетатом (200 мл), получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 33 г, 190 ммоль, 97%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,38 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,34 (с, 6H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C9).

Борандиметилсульфидный комплекс (10M раствор в диметилсульфиде; 93,6 мл, 936 ммоль) добавляли по каплям к суспензии при 0°C C8 (33 г, 190 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до 0°C и гасили за счет медленного добавления метанола (120 мл), с последующим добавлением водной гидрохлоридной кислоты (6 M, 250 мл). Полученной в результате смеси давали перемешиваться при 90°C в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. pH раствора регулировали до 9-10 путем добавления 8M водного раствора натрия гидроксида. Затем добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (61,3 г, 281 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3× 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (500

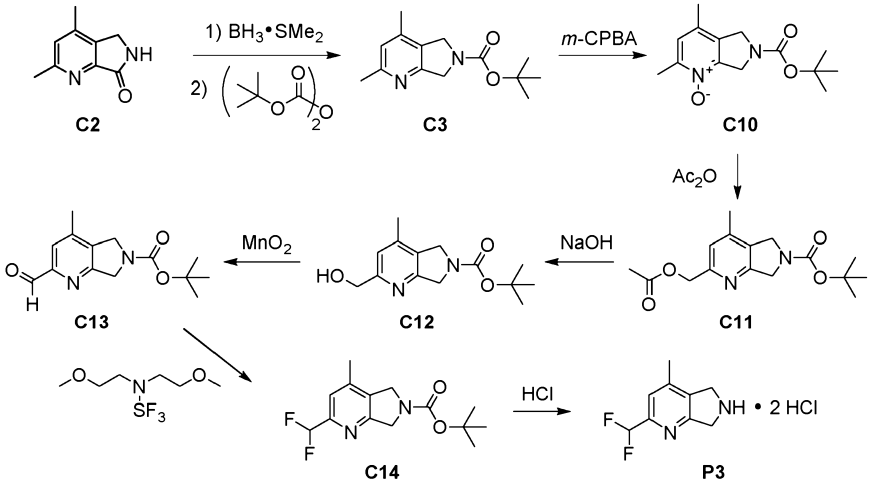
мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде белого твердого вещества, которое содержало незначительное количество загрязнения в виде производных тетрагидрофурана. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 36 г, 137 ммоль, 72%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), только пики продукта: δ 4,66 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), [2,51 (с) и 2,51 (с), всего 3H], 2,20 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), [1,53 (с) и 1,51 (с), всего 9H].

Стадия 7. Синтез 2,3,4-триметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P2).

Раствор хлороводорода в метаноле (20 мл) добавляли по каплям к раствору при 0°C C9 (15,0 г, 57,2 ммоль) в метаноле (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 2 ч. Удаление растворителя в вакууме давало твердое вещество, которое обрабатывали этилацетатом (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали этилацетатом, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 10,4 г, 44,2 ммоль, 77%. ЖХМС m/z 163,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,65-10,52 (ш с, 2H), 4,65 (ш с, 2H), 4,62 (ш с, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

Получение P3.

2-(Дифторметил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P3)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C3).

Борандиметилсульфидный комплекс (10M раствор в диметилсульфиде; 92,5 мл, 925 ммоль) добавляли по каплям к суспензии при 0°C C2 (30,0 г, 185 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл). Реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч, после чего охлаждали до 0°C и гасили за счет медленного добавления метанола (250 мл), с последующим добавлением водной гидрохлоридной кислоты (6M, 500 мл). Полученной в результате смеси давали перемешиваться при кипячении с обратным холодильником (80°C) в течение 16 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. pH раствора регулировали до 9-10 путем добавления 2M раствора натрия гидроксида. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (60,6 г, 278 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении; остаток разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 9 до 25% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт (58 г) в виде белого твердого вещества, которое содержало загрязнение в виде производных тетрагидрофурана; данное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. ЖХМС m/z 249,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), только пики продукта: δ 6,86 (с, 1H), 4,69 (ш с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,58 (ш с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), [1,53 (с) и 1,52 (с), всего 9H].

Стадия 2. Синтез трет-бутил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата 1-оксида (C10).

К раствору C3 (с предыдущей стадии; 58 г, <185 ммоль) в дихлорметане (500 мл) порциями добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (m-CPBA; 85%, 48,4 г, 238 ммоль) при 0°C и реакционной смеси давали перемешиваться и нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч, после чего реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора натрия тиосульфата (300 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл) и объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия бикарбоната (300 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат, с последующим 20:1 дихлорметан/метанол) давала продукт в виде желтого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 29,0 г, 110 ммоль, 59% over 2 стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,01 (с, 1H), 4,87-4,80 (м, 2H), 4,70-4,61 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), [1,53 (с) и 1,52 (с), всего 9H].

Стадия 3. Синтез трет-бутил 2-[(ацетилокси)метил]-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (C11).

Раствор C10 (29,0 г, 110 ммоль) в уксусном ангидриде (170 мл) нагревали при 90°C в течение 4 ч, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме и обрабатывали насыщенным водным раствором натрия бикарбоната до тех пор пока не наблюдалось никакого дополнительного выделения газа. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и объединенные органические слои промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия хлорида (200 мл) и водой (200 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая продукт (30 г) в виде черного масла; данное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. Основной компонент в ЖХМС: m/z 306,9 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез трет-бутил 2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C12).

К водному раствору натрия гидроксида (2 М, 250 мл) добавляли C11 (с предыдущей стадии; 30 г) и реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 80°C. После чего реакционную смесь охлаждали, экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая колоночная хроматография (элюент: 25:1 дихлорметан/метанол) давала продукт (12,0 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. Основной компонент в ЖХМС: m/z 264,9 $[M+H]^+$.

Стадия 5. Синтез трет-бутил 2-формил-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C13).

К раствору C12 (с предыдущей стадии; 12,0 г) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли марганца (IV) оксид (27,6 г, 317 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и отфильтрованный корж промывали дихлорметаном (3×100 мл); объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и чистили с применением силикагелевой хроматографии (элюент: 6:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде желтого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 4,36 г, 16,6 ммоль, 15% за 3 стадии. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [10,04 (с) и 10,03 (с), всего 1H], 7,71 (с, 1H), 4,83-4,68 (м, 4H), 2,38 (с, 3H), [1,55 (с) и 1,54 (с), всего 9H].

Стадия 6. Синтез трет-бутил 2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C14).

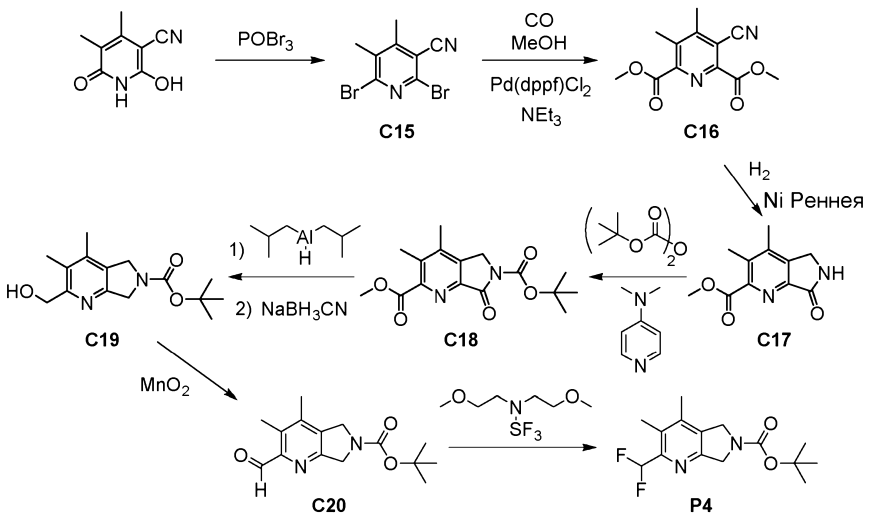
Раствор [бис(2-метоксиэтил)амино]серы трифторид (7,35 г, 33,2 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли по каплям в течение 5 мин к раствору при -20°C C13 (4,36 г, 16,6 ммоль) в дихлорметане (80 мл) и реакционную смесь давали перемешиваться и нагреться от -20°C до комнатной температуры (от 10°C до 15°C) в течение 4 ч. Затем добавляли насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (50 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 7:1 петролейный эфир/этилацетат, с последующим 6:1 петролейный эфир/этилацетат) обеспечивала продукт в виде желтого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 2,1 г, 7,4 ммоль, 45%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (с, 1H), [6,61 (т, J_{HF}=55,6 Гц) и 6,60 (т, J_{HF}=55,5 Гц), всего 1H], 4,75 (ш с, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,66 (ш с, 1H), 2,36 (с, 3H), [1,54 (с) и 1,53 (с), всего 9H].

Стадия 7. Синтез 2-(дифторметил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P3).

Раствор хлороводорода в метаноле (4 М, 7 мл) добавляли по каплям к раствору при 0°C C14 (2,1 г, 7,4 ммоль) в дихлорметане (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего его концентрировали в вакууме, получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 1,62 г, 6,30 ммоль, 85%. ЖХМС m/z 185,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,54 (с, 1H), 6,71 (т, J_{HF}=55,1 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 2,45 (с, 3H).

Получение P4.

трет-Бутил 2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (PA)



Стадия 1. Синтез 2,6-дибром-4,5-диметилпиридин-3-карбонитрила (C15).

Смесь 2-гидрокси-4,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрила (28 г, 170 ммоль) и фосфора оксибромида (97,8 г, 341 ммоль) нагревали при 190°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления ледяной воды и pH затем регулировали до приблизительно 7 путем добавления водного раствора натрия бикарбоната. Полученную в результате суспензию экстрагировали дихлорметаном (4×100 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и испаряли при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (элюент: 20:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 25 г, 86 ммоль, 51%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,60 (с, 3H), 2,41 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез диметил 3-циано-4,5-диметилпиридин-2,6-дикарбоксилат (C16). Превращение C15 в C16 осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C1 из 2-хлор-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрила в получении P1. Продукт получали в виде почти белого твердого вещества. Выход: 22 г, 89 ммоль, 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,06 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,53 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез метил 3,4-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилата (C17).

Никель Реннея (15,2 g. 177 ммоль) добавляли к раствору C16 (22,0 г, 88,6 ммоль) в метаноле (1,8 л) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 72 ч под давлением 15 фунтов на кв. дюйм водорода. Катализатор удаляли фильтрацией и отфильтрованный корж промывали дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и остаток растирали с трет-бутилметиловым простым эфиром (500 мл), получая продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 18,0 г, 81,7 ммоль, 92%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,28 (ш с, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез 6-трет-бутил 2-метил 3,4-диметил-7-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-2,6-дикарбоксилата (C18).

К смеси C17 (18,0 г, 81,7 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (18,8 г, 86,1 ммоль) в дихлорметане (800 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (1,5 г, 12,3 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при от 20°C до 25°C в течение 3 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток чистили с применением силикагелевой хроматографии (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 23 г, 72 ммоль, 88%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,72 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,61 (с, 9H).

Стадия 5. Синтез трет-бутил 2-(гидроксиметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C19).

Диизобутилалюминия гидрид (1M раствор в толуоле; 47 мл, 47 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин к раствору при -10°C C18 (7,50 г, 23,4 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) и реакционную смесь перемешивали при от -10 до -5°C в течение 50 мин. Диизобутилалюминия гидрид (1M раствор в толуоле; 47 мл, 47 ммоль) снова добавляли по каплям и перемешивание продолжали при -5°C в течение 3,5 ч. Реакцию гасили путем добавления натрия сульфата декагидрата (10,0 г, 31,0 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего ее фильтровали. Отфильтрованный корж промывали смесью дихлорметана и метанола (15:1, 4 л) и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая светло-красное твердое вещество (4 г). Данное вещество растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и обрабатывали 5 порциями натрия цианоборгидрида (3,0 г, 47,7 ммоль) при комнатной температуре. После того как реакционную смесь перемешивали при от 20°C до 25°C в течение 18 ч, выливали в насыщенный водный раствор натрия карбоната (200 мл), перемешивали в течение 20 мин и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промы-

вали насыщенным водным раствором натрия хлорида (3×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (градиент: от 17% до 50% этилацетата в петролейном эфире) давала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 3,30 г, 11,8 ммоль, 50%. ЖХМС m/z 278,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,71 (с, 2H), 4,67 (ш с, 1H), 4,64 (ш с, 1H), 4,63-4,59 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), [2,27 (с) и 2,26 (с), всего 3H], [1,54 (с) и 1,53 (с), всего 9H].

Стадия 6. Синтез трет-бутил 2-формил-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C20).

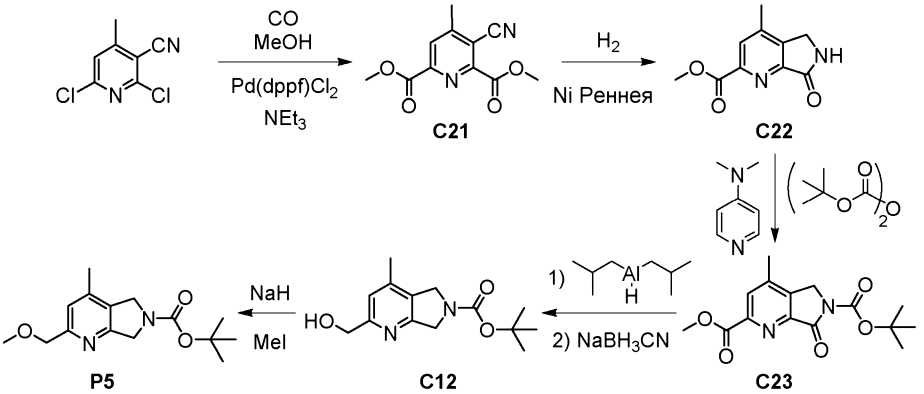
Данную реакцию осуществляли в две идентичные серии. К раствору C19 (500 мг, 1,80 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли марганца (IV) оксид (1,56 г, 17,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Твердые вещества удаляли фильтрацией и отфильтрованный корж промывали этилацетатом (100 мл). Фильтраты из двух реакций объединяли и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 650 мг, 2,35 ммоль, 65%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [10,18 (с) и 10,17 (с), всего 1H], 4,80-4,67 (м, 4H), 2,62 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), [1,55 (с) и 1,54 (с), всего 9H].

Стадия 8. Синтез трет-бутил 2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (P4).

Раствор [бис(2-метоксиэтил)амино]серы трифторида (841 мг, 3,80 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям к раствору при -20°C C20 (420 мг, 1,52 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 72 ч, после чего добавляли воду (10 мл) и pH регулировали до 7-8 путем добавления водного раствора натрия бикарбоната. Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 5:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 380 мг, 1,27 ммоль, 84%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ [6,71 (т, J_{HF}=54,8 Гц) и 6,69 (т, J_{HF}=54,7 Гц), всего 1H], 4,73-4,68 (ш с, 2H), 4,68-4,63 (ш с, 2H), 2,42 (ш с, 3H), 2,25 (с, 3H), [1,54 (с) и 1,53 (с), всего 9H].

Получение P5.

трет-Бутил 2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (P5)



Стадия 1. Синтез диметил 3-циано-4-метилпиридин-2,6-дикарбоксилата (C21).

[1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (97,7 г, 134 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбонитрила (500 г, 2,67 моль) и триэтиламина (810 г, 8,0 моль) в метаноле (5,0 л). Реакционную смесь перемешивали при 100°C под монооксидом углерода (4 МПа) в течение 14 ч, после чего охлаждали до 25°C и фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток измельчали со смесью трет-бутилметилового простого эфира, дихлорметана и метанола (10:1:1, 3 л). Полученный в результате материал распределяли между водой (2,5 л) и дихлорметаном (2,5 л). Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 273 г, 1,17 моль, 44%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (ш кв, J=0,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,05 (с, 3H), 2,76 (д, J=0,6 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез метил 4-метил-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-карбоксилата (C22).

Никель Реннея (270 г, 3,15 моль) добавляли к раствору C21 (290 г, 1,24 ммоль) в метаноле (3 л). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали под водородом (3 МПа) в течение 48 ч, после чего охлаждали до 25°C и растворяли в смеси дихлорметана и метанола (1:1, 6 л) при 70°C. Полученный в результате раствор фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Измельчение остатка с метанолом (500 мл) давала продукт в виде красно-белого твердого вещества. Выход: 230 г, 1,12 моль, 90%. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,15 (с, 1H), 7,25-7,19 (ш с, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 6-трет-бутил 2-метил 4-метил-7-оксо-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-2,6-дикарбоксилата (C23).

ди-трет-Бутилдикарбонат (254 г, 1,16 моль) и 4-(диметиламино)пиридин (11,6 г, 95,0 ммоль) добавляли к раствору C22 (233 г, 1,13 моль) в дихлорметане (2 л). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч, после чего добавляли дополнительный ди-трет-бутилдикарбонат (125 г, 573 ммоль) и перемешивание продолжали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем промывали 10% водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали дихлорметаном (2×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток измельчали с трет-бутилметиловым простым эфиром (2 л), получая продукт в виде серо-белого твердого вещества. Выход: 300 г, 0,98 моль, 87%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,16 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,61 (с, 9H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C12).

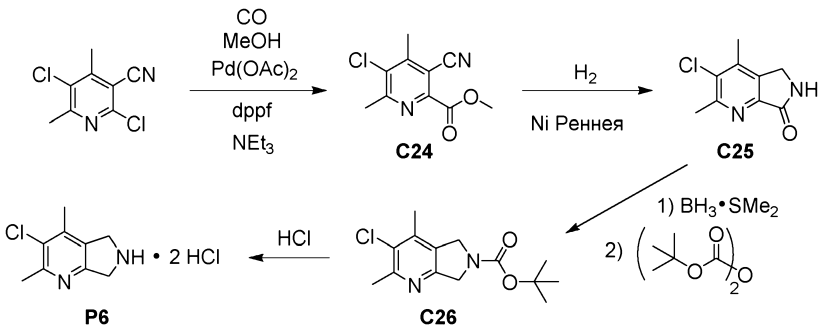
Данная реакция проводилась в две идентичные серии. К раствору при -10°C C23 (30,00 г, 97,94 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 л) добавляли диизобутилалюминия гидрид (1M раствор в толуоле; 114 мл, 114 ммоль) по каплям в течение приблизительно 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при от -10 до -5°C в течение 50 мин, после чего по каплям добавляли другую порцию диизобутилалюминия гидрида (1M раствор в толуоле, 285 мл, 285 ммоль). Перемешивание продолжали при от -10 до -5°C в течение 2,5 ч. Реакцию затем гасили путем добавления натрия сульфата декагидрата до тех пор, пока больше не наблюдалось пузырьков. После того как смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, добавляли магния сульфат и полученную в результате смесь фильтровали через слой диатомитовой земли. Слой на фильтре промывали смесью дихлорметана и метанола (10:1, 25×300 мл) и объединенные органические фильтраты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая красное масло (21,0 г). Данное вещество растворяли в уксусной кислоте (200 мл) и обрабатывали натрия 5 порциями цианоборгидрида (12,9 г, 205 ммоль) при 25°C. (осторожно: выделение газа.) Реакционную смесь перемешивали при от 20°C до 35°C в течение 18 ч и затем выливали в насыщенный водный раствор натрия бикарбоната (1,2 л). После того как полученную в результате смесь перемешивали в течение 20 мин, экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (3×300 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Две реакционные серии объединяли в данной точке и чистили, используя силикагелевую хроматографию (градиент: от 33 до 66% этилацетата в петролейном эфире), получая продукт в виде желтой смолы. Выход: 20,8 г, 78,7 ммоль, 40%. ЖХМС m/z 264,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,97 (ш с, 1H), [4,74 (с) и 4,73 (с), всего 2H], [4,72 (ш с) и 4,62 (ш с), всего 2H], 4,67 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), [1,54 (с) и 1,53 (с), всего 9H].

Стадия 5. Синтез трет-бутил 2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (P5).

К раствору при 5°C C12 (21,0 г, 79,4 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) добавляли натрия гидрид (60% в минеральном масле; 6,16 г, 154 ммоль) порциями в течение 20 мин. Полученную в результате суспензию перемешивали при 20°C в течение 1 ч, после чего по каплям добавляли йодметан (24,0 мл, 385 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч, охлаждали до 0°C и гасили путем добавления по каплям насыщенного водного раствора аммония хлорида (100 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×500 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 30% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт в виде почти белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что продукт существует в виде смеси ротамеров. Выход: 21 г, 75 ммоль, 94%. ЖХМС m/z 278,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,11 (с, 1H), 4,72-4,57 (м, 4H), [4,53 (с) и 4,52 (с), всего 2H], 3,46 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), [1,52 (с) и 1,50 (с), всего 9H].

Получение P6.

3-Хлор-2,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P6)



Стадия 1. Синтез метил 5-хлор-3-циано-4,6-диметилпиридин-2-карбоксилата (C24). Триэтиламин (20,4 мл, 146 ммоль), палладия (II) ацетат (837 мг, 3,73 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (dppf; 4,14 г, 7,47 ммоль) добавляли к раствору 2,5-дихлор-4,6-диметилпиридин-3-карбонитрила (15,0 г, 74,6 ммоль) в метаноле (600 мл). Монооксид углерода барботировали через реакционную смесь и нагревали при 70°C в течение 24 ч под давлением 50 фунтом на кв. дюйм монооксида углерода. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (элюент: 5:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 15,3 г, 68,1 ммоль, 91%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,06 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,71 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 3-хлор-2,4-диметил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (C25).

Превращение C24 в продукт осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C17 из C16 в Получении P4. Продукт выделяли в виде желтого твердого вещества. Выход: 12,5 г, 63,6 ммоль, 93%. ЖХМС m/z 197,0 (наблюдается картина изотопа хлора) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51-7,42 (ш с, 1H), 4,41 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил 3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C26).

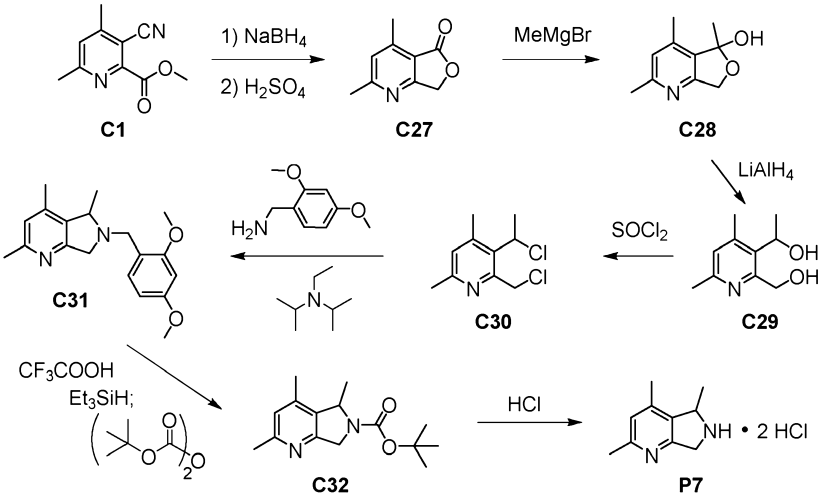
К раствору при 0°C C25 (12,5 г, 63,6 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) по каплям добавляли боран-диметилсульфидный комплекс (10M в диметилсульфиде; 50,9 мл, 509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч, после чего охлаждали до 0°C. Реакцию гасили медленным добавлением метанола (200 мл), с последующим добавлением водного раствора гидрохлоридной кислоты (6M; 400 мл); полученную в результате смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником (80°C) в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 2M водным раствором натрия гидроксида, до тех пор пока pH раствора не стала приблизительно 9-10. В данной точке добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (20,8 г, 95,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После удаления органических растворителей при пониженном давлении, остаток разбавляли насыщенным водным раствором аммония хлорида (1 л) и экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×1 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (элюент: 20:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 8,02 г, 28,4 ммоль, 45%. ЖХМС m/z 282,9 (наблюдается картина изотопа хлора) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,69-4,57 (м, 4H), [2,62 (с) и 2,61 (с), всего 3H], 2,30 (с, 3H), [1,53 (с) и 1,51 (с), всего 9H].

Стадия 4. Синтез 3-хлор-2,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P6).

К раствору C26 (2,30 г, 8,13 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 M, 6,0 мл, 24 ммоль) при комнатной температуре (~13°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали в вакууме, получая продукт в виде розового твердого вещества. Выход: 1,70 г, 6,65 ммоль, 82%. ЖХМС m/z 182,9 (наблюдается картина изотопа хлора) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,81 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).

Получение P7.

2,4,5-Триметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P7)



Стадия 1. Синтез 2,4-диметилфуро-[3,4-b]пиридин-5(7H)-он (C27).

Натрия боргидрид (59,7 г, 1,58 моль) добавляли порциями к раствору при 0°C C1 (100 г, 526 ммоль)

в смеси тетрагидрофурана (900 мл) и метанола (2,5 л). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 36 ч, после чего добавляли воду (500 мл) и органические растворители удаляли в вакууме. Водный остаток разбавляли насыщенным водным раствором аммония хлорида (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое масло (79,5 г). Часть данного вещества (50,0 г, ≤331 ммоль) растворяли в этаноле (500 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям концентрированной серной кислотой (98%, 400 мл). Реакционную смесь затем нагревали при 90°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям при перемешивании к ледяной воде (3,0 л). После этого полученную в результате смесь регулировали до pH 7-8 путем добавления твердого натрия бикарбоната, большую часть этанола удаляли в вакууме и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×1 л). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (1,5 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (элюент: 2:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 42,0 г, 257 ммоль, 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,10 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,65 (с, 3H).

Стадия 2. Синтез 2,4,5-триметил-5,7-дигидрофуро-[3,4-b]пиридин-5-ола (C28).

Метилмагния бромид (3,0M раствор в диэтиловом эфире; 51,1 мл, 153 ммоль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C27 (5,00 г, 30,6 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего гасили насыщенным водным раствором аммония хлорида (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 4,3 г, 24 ммоль, 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89 (с, 1H), 5,05-4,85 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 1-[2-(гидроксиметил)-4,6-диметилпиридин-3-ил]этанола (C29).

К раствору при 0°C C28 (2,10 г, 11,7 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) частями добавляли лития алюмогидрид (1,33 г, 35,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 16 ч, после чего обрабатывали водой (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. По каплям добавляли водный раствор натрия гидроксида (15%, 10 мл) и перемешивание продолжали в течение 20 мин, в течение этого времени по каплям добавляли дополнительную воду (30 мл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали; отфильтрованный корж промывали этилацетатом (100 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме для того, чтобы удалить тетрагидрофуран и остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде коричневого масла. Выход: 1,70 г, 9,38 ммоль, 80%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,87 (с, 1H), 5,21 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,80 (AB квартет, J_{AB}=15,1 Гц, $\Delta\nu_{AB}$=5,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,8Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез 3-(1-хлорэтил)-2-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина (C30). Тионилхлорид (33,5 г, 282 ммоль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C29 (1,70 г, 9,38 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Концентрирование в вакууме давало продукт в виде темного коричневого твердого вещества. Выход: 2,00 г, 7,86 ммоль, 98%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (с, 1H), 5,63-5,52 (м, 2H), 5,28-5,16 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,84 (ш с, 3H), 1,99 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез 6-(2,4-диметоксибензил)-2,4,5-триметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина (C31).

N,N-Диизопропилэтиламин (3,56 г, 27,5 ммоль) добавляли по каплям к раствору C30 (2,00 г, 9,17 ммоль) в смеси дихлорметана (20 мл) и ацетонитрила (100 мл). После этого полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре (25°C) в течение 10 мин, по каплям добавляли раствор 1-(2,4-диметоксифенил)метанамина (1,69 г, 10,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 3 ч. Затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и концентрировали в вакууме для того, чтобы удалить большую часть ацетонитрила. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (1 л), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и чистили с применением силикагелевой хроматографии (элюенты: 5:1, затем 2:1, затем 1:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде коричневого масла. Выход: 900 мг, 2,88 ммоль, 31%. ЖХМС m/z 312,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 6,50-6,45 (м, 2H), 4,24-4,17 (м, 1H), 4,14 (ш д, J=14,6 Гц, 1H), 3,99 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,87-3,75 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,43 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 6. Синтез трет-бутил 2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата

(C32).

Смесь C31 (385 мг, 1,23 ммоль), трифторуксусной кислоты (5 мл) и триэтилсилана (1,0 мл, 6,3 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли тетрагидрофураном (10 мл) и водой (2 мл) и затем осторожно обрабатывали водным раствором натрия гидроксида (15%, 5 мл) до тех пор, пока pH не стало 9-10. Добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (323 мг, 1,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления воды (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюенты: 10:1, затем 8:1, затем 6:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде желтого масла. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 170 мг, 0,648 ммоль, 53%. ЖХМС m/z 263,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,85 (с, 1H), [5,21-5,14 (м) и 5,09-5,02 (м), всего 1H], 4,75-4,54 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), [1,54 (с) и 1,51 (с), всего 9H], [1,48 (д, J=6,0 Гц) и 1,45 (д, J=6,0 Гц), всего 3H].

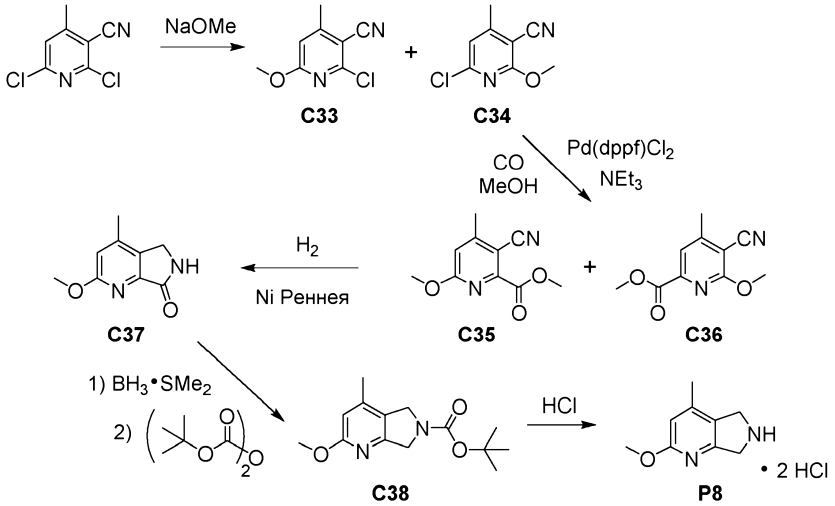
Стадия 7. Синтез 2,4,5-триметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P7).

Раствор хлороводорода в этилацетате (4,0M, 0,81 мл, 3,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C32 (170 мг, 0,648 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителей в вакууме, твердый остаток растирали с трет-бутилметиловым простым эфиром (3×20 мл), получая продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 130 мг, 0,553 ммоль, 85%.

ЖХМС m/z 163,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77-10,55 (ш с, 1H), 10,05-9,86 (ш с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,19-5,08 (м, 1H), 4,67 (ш д, J=15 Гц, 1H), 4,45 (ш д, J=15 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Получение P8.

2-Метокси-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин, дигидрохлоридная соль (P8)



Стадия 1. Синтез 2-хлор-6-метокси-4-метилпиридин-3-карбонитрил (C33) и 6-хлор-2-метокси-4-метилпиридин-3-карбонитрил (C34).

Раствор 2,6-дихлор-4-метилпиридин-3-карбонитрила (10,0 г, 53,5 ммоль) в метаноле (50 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали по каплям раствором натрия метоксида в метаноле (свеже приготовленный, 1,07 M; 75 мл, 80,2 ммоль) в течение 30 мин. Реакционной смеси давали перемешиваться до тех пор, пока тонкослойный хроматографический анализ не показал, что исходный материал полностью не израсходовался, после чего добавляли воду (50 мл) и метанол удаляли при пониженном давлении. Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. По ^{1}H ЯМР, продукт состоял из примерно эквимолярной смеси из C33 и C34. Данное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. Выход: 9,3 г, 51 ммоль, 95%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,90 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,50 (с, 6H).

Стадия 2. Синтез метил 3-циано-6-метокси-4-метилпиридин-2-карбоксилат (C35) и метил 5-циано-6-метокси-4-метилпиридин-2-карбоксилата (C36).

Триэтиламин (20,9 мл, 150 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (3,73 г, 5,10 ммоль) добавляли к смеси из C33 и C34 (с предыдущей стадии, приблизительно 1:1 смесь; 9,3 г, 51 ммоль) в метаноле (200 мл). Газообразный монооксид углерода барботировали через реакционную смесь, которую затем поддавали давлению 50 фунт на кв. дюйм монооксидом углерода и нагревали при 70°C в течение 19 ч. После этого реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в ва-

кууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 10:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде белого твердого вещества; по ^{1}H ЯМР анализу, данное вещество состояло из приблизительно 3:1 смеси из C35 и C36. Данное вещество использовали непосредственно на следующей стадии. Выход: 6,9 г, 33 ммоль, 65%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ Пики приписывают C35: 6,85 (с, 1H), 4,05 (с, 3H), 4,04 (с, 3H), 2,56 (с, 3H); Пики приписывают C36: 7,65 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 2,59 (с, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-метокси-4-метил-5,6-дигидро-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (C37).

К раствору C35 и C36 (с предыдущей стадии, приблизительно 3:1 смесь; 6,9 г, 33 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли никель Реннея (2,46 г, 28,7 ммоль). Водород барботировали через реакционную смесь, которую затем поддавали давлению водорода 40 фунтов на кв. дюйм и перемешивали при 40°C в течение 48 ч. Катализатор удаляли фильтрацией и фильтрат концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 17% метанола в этилацетате) давала продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 3,2 г, 18 ммоль, 34% за 3 стадии. ЖХМС m/z 178,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,69-7,59 (ш с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,33 (ш с, 2H), 4,05 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).

Стадия 4. Синтез трет-бутил 2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (C38).

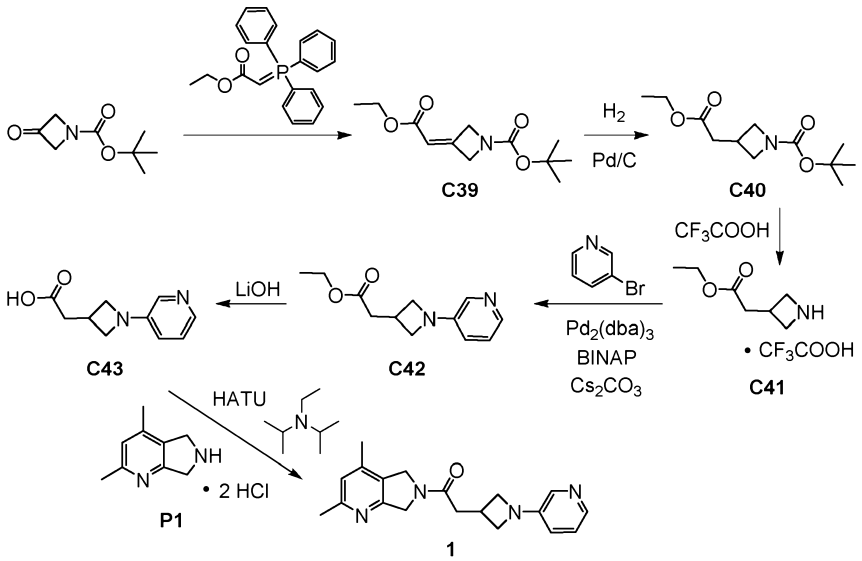
Превращение C37 в продукт осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C3 из C2 в получении P1. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 2,2 г, 8,3 ммоль, 46%. ЖХМС m/z 264,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,45 (с, 1H), 4,65-4,50 (м, 4H), [3,91 (с) и 3,90 (с), всего 3H], 2,22 (с, 3H), [1,53 (с) и 1,52 (с), всего 9H].

Стадия 5. Синтез 2-метокси-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (P8).

Раствор хлороводорода в метаноле (4 М, 2 мл) добавляли по каплям к раствору при 0°C C38 (100 мг, 0,378 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрирование в вакууме давала продукт в виде почти белого твердого вещества. Выход: 74 мг, 0,31 ммоль, 82%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,63 (с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Пример 1.

1-(2,4-Диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон (1)



Стадия 1. Синтез трет-бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат (C39).

трет-Бутил 3-оксоазетидин-1-карбоксилат (100 г, 584 ммоль) растворяли в дихлорметане (750 мл), охлаждали на ледяной бани и интенсивно перемешивали, при этом (карбоэтоксиметилен)трифенилфосфоран (220 г, 631 ммоль) добавляли порциями в течение 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 40°C в течение 4 ч, после чего большую часть дихлорметана удаляли в вакууме. Полученную в результате густую суспензию разбавляли смесью из гексанов и трет-бутилметилового простого эфира (2:1, 1 л) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Трифенилфосфиноксид удаляли фильтрацией; отфильтрованный корж промывали смесью 2:1 из гексанов и трет-бутилметилового простого эфира и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 2:1 гексаны/трет-бутилметиловый простой эфир) давала продукт в виде прозрачного, светло-желтого масла. Выход: 141,8 г, количественно.

Стадия 2. Синтез трет-бутил 3-(2-этокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилата (C40).

Раствор C39 (141 г, 584 ммоль) в трет-бутилметиловом простом эфире (500 мл) помещали в сосуд

Парра и обрабатывали 10% палладием на угле (~50% воды по массе; 2,5 г). Реакционный сосуд откачивали и заполняли азотом. Данный цикл откачки повторяли несколько раз и затем сосуд поддавали давлению водорода 40 фунтов на кв. дюйм и встряхивали в течение 30 мин, после чего сосуд продували дополнительным азотом/подвергали циклам вакуумирования. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли и порошкообразной целлюлозы, который затем промывали трет-бутилметиловым простым эфиром. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, получая продукт в виде прозрачного, бесцветного масла. Выход: 140,1 г, 576 ммоль, 99%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 4,04 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,99-3,85 (м, 2H), 3,58-3,45 (м, 2H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,62 (д, J=7,4 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез этилазетидин-3-илацетата, трифторацетатной соли (C41).

Трифторуксусную кислоту (60 мл) добавляли по каплям к раствору C40 (15,0 г, 61,6 ммоль) в дихлорметане (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удаление растворителей в вакууме давало продукт в виде светло-желтого масла. Выход: 15,85 г, 61,62 ммоль, количественно. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23-7,99 (ш с, 1H), 7,99-7,77 (ш с, 1H), 4,41-4,27 (м, 2H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,11-3,99 (м, 2H), 3,40-3,25 (м, 1H), 2,74 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез этил [1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]ацетата (C42).

Смесь C41 (10,0 г, 38,9 ммоль), 3-бромпиридина (16,6 г, 105 ммоль), 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфана) (BINAP; 8,7 г, 14 ммоль), три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) ($Pd_2(dba)_3$; 6,4 г, 7,0 ммоль) и цезия карбоната (91,0 г, 279 ммоль) в толуоле (300 мл) нагревали при 90°C в течение 16 ч. Большую часть толуола удаляли путем концентрирования в вакууме и остаток разбавляли водой (3×200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (градиент: от 17% до 20% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт в виде коричневого масла. Выход: 4,0 г, 18 ммоль, 46%.

ЖХМС m/z 220,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,2, 4,7 Гц, 1H), 6,71 (ддд, J=8,3, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 4,16 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,11 (дд, J=7,9, 7,5 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=7,2, 5,6 Гц, 2H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,72 (д, J=7,8 Гц, 2H), 1,27 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез [1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]уксусной кислоты (C43).

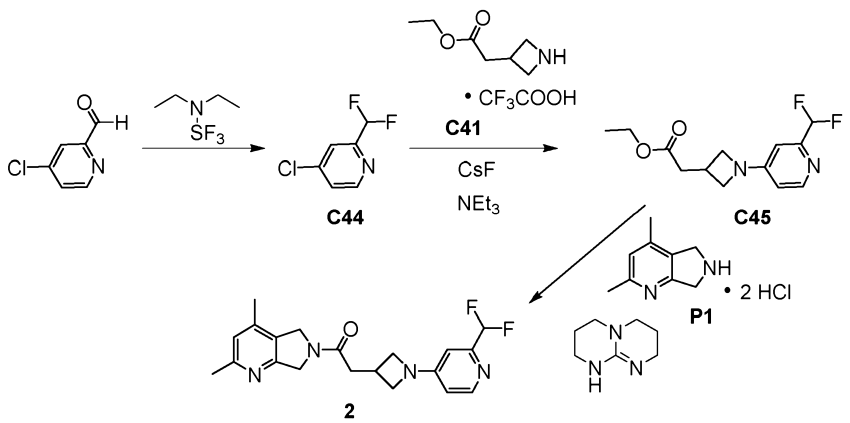
Лития гидроксид (652 мг, 27,2 ммоль) добавляли к раствору C42 (3,00 г, 13,6 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и воды (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0°C и добавляли концентрированную гидрохлоридную кислоту до тех пор, пока pH реакционной смеси не достигало 7. Концентрирование в вакууме давало продукт. Выход: 3,3 г, полагался количественным. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,91-7,82 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,17-7,07 (м, 1H), 6,80-6,71 (м, 1H), 3,97 (дд, J=7,7 Гц, 2H), 3,48 (дд, J=6,6 Гц, 2H), 3,02-2,89 (м, 1H), 2,5 (2H, полагалось; затеняется пиком растворителя).

Стадия 6. Синтез 1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона (1).

N,N-Диизопропилэтиламин (7,0 г, 54 ммоль) добавляли к раствору при 0°C P1 (2,50 г, 13,5 ммоль), C43 (2,60 г, 13,5 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU; 7,72 г, 20,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали и давали нагреться от 0°C до комнатной температуры в течение 1,5 ч, после чего выливали в воду (50 мл) и Полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (2×30 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 2 до 5% метанола в дихлорметане) с последующей ВЭЖХ с обращенной фазой [колонка: YMC-Actus Triart C18, 5 мкм; мобильная фаза: 30% ацетонитрил (в воде, содержащей 0,05% аммония гидроксид)], получая продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 3,80 г, 11,8 ммоль, 87%. ЖХМС m/z 323,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (ш д, J=5 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,9-4,82 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), 4,73-4,67 (м, 2H), 4,15 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 3,68 (ш дд, J=7,6 Гц, 2H), 3,28-3,16 (м, 1H), [2,93 (д, J=7,5 Гц) и 2,92 (д, J=7,5 Гц), всего 2H], 2,49 (с, 3H), 2,31 (с, 3H).

Пример 2.

2-{1-[2-(Дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон (2)



Стадия 1. Синтез 4-хлор-2-(дифторметил)пиридина (C44).

Раствор (диэтиламино)серы трифторида (854 мг, 5,30 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям к раствору при - 30°C (баня сухой лед-ацетонитрил) 4-хлорпиридин-2-карбальдегид (500 мг, 3,5 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 4 ч и затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешиваться в течение 16 ч. Реакцию гасили путем добавления льда и затем подщелачивали до pH 8 -10 путем добавления насыщенного водного раствора натрия бикарбоната.

Полученную в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме при низкой температуре, получая продукт в виде коричневой жидкости. Ее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. {Примечание: [бис(2-Метоксиэтил)амино]серы трифторид также представляет собой приемлемый фторирующий агент для данной трансформации.} Выход: 500 мг, 3,1 ммоль, 89%, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,57 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 6,63 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез этил {1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}ацетат (C45).

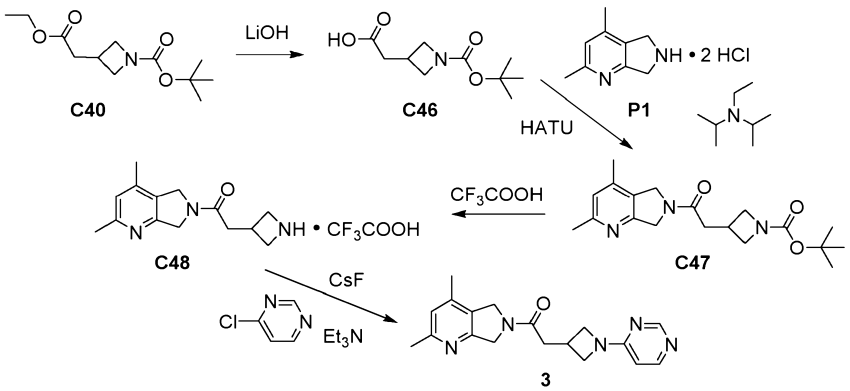
Смесь из C44 (500 мг, 3,1 ммоль), C41 (1,18 г, 4,59 ммоль), цезия бромида (464 мг, 3,05 ммоль) и триэтиламина (1,67 мл, 12,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 18 ч, после чего реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×100 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 3:1 петролейный эфир/этилацетат) обеспечивала продукт в виде желтого масла. Выход: 443 мг, 1,64 ммоль, 53%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,51 (т, J_{HF}=55,8 Гц, 1H), 6,28 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=8,2, 8,0 Гц, 2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,70 (дд, J=8,1, 5,5 Гц, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,72 (д, J=7,8 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона (2).

Смесь из P1 (90 мг, 0,49 ммоль), C45 (105 мг, 0,388 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (TBD; 203 мг, 1,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×10 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. ВЭЖХ с обращенной фазой (Колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; Мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; Мобильная фаза B: ацетонитрил; Градиент: от 24% до 39% B) обеспечивала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что продукт существует в виде смеси ротамеров. Выход: 16,4 мг, 44 мкмоль, 11%. ЖХМС m/z 373,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,57-6,55 (м, 1H), 6,51 (т, J_{HF}=55,8 Гц, 1H), 6,32-6,28 (м, 1H), 4,81-4,72 (м, 4H), [4,28 (дд, J=8,3, 8,0 Гц) и 4,27 (дд, J=8,0, 8,0 Гц), всего 2H], 3,78-3,71 (м, 2H), 3,37-3,25 (м, 1H), 2,85-2,79 (м, 2H), [2,54 (с) и 2,53 (с), всего 3H], [2,28 (с) и 2,27 (с), всего 3H].

Пример 3.

1-(2,4-Диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон (3)



Стадия 1. Синтез [1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]уксусной кислоты (C46).

Лития гидроксид (862 мг, 36,0 ммоль) добавляли к раствору C40 (7,30 г, 30,0 ммоль) в смеси из тетрагидрофурана (40 мл) и воды (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь регулировали до pH 4 путем добавления 1M водной гидрохлоридной кислоты и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (100 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 6,0 г, 28 ммоль, 93%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,06 (дд, J=8,5, 8,3 Гц, 2H), 3,61 (дд, J=8,6 Гц, 2H), 2,94-2,82 (м, 1H), 2,62 (д, J=7,8 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил 3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-карбоксилата (C47).

N,N-Диизопропилэтиламин (2,8 г, 21,7 ммоль) добавляли по каплям к суспензии при 0°C P1 (1,0 г, 4,5 ммоль), C46 (1,17 г, 5,44 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (2,47 г, 6,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 27°C в течение 15 ч, после чего выливали в воду (100 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×60 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 17 до 100% этилацетата в петролейном эфире) давала продукт в виде коричневого масла. Данное вещество брали непосредственно на следующую стадию. Выход: 1,6 г, количественно. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 (с, 1H), 4,81-4,67 (м, 4H), 4,23-4,11 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 2H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 3. Синтез 2-(азетидин-3-ил)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона, трифторацетатной соли (C48).

К раствору C47 (1,6 г, 4,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Удаление растворителей при пониженном давлении обеспечивало продукт в виде коричневого масла. Выход: 1,2 г, 3,3 ммоль, 73%.

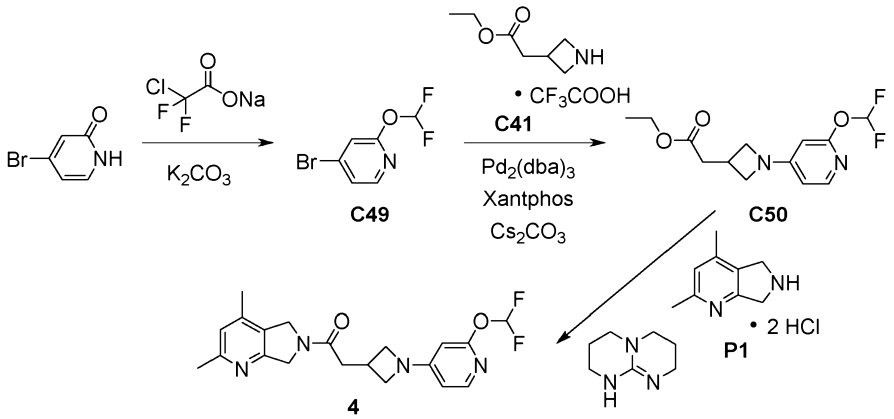
Стадия 4. Синтез 1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанона (3).

Смесь из C48 (1,0 г, 2,8 ммоль), 4-хлорпиримидина (421 мг, 3,68 ммоль), цезия бромида (372 мг, 2,45 ммоль) и триэтиламина (991 мг, 9,79 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 15 ч. После этого реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл), объединенные органические слои промывали водой (15 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 2 до 5% метанола в дихлорметане) с последующей ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 26 до 56% B) давала продукт в виде светло-желтого твердого вещества.

Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 450 мг, 1,39 ммоль, 50%. ЖХМС m/z 323,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), характеристичные пики: δ 8,39 (с, 1H), 8,07 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,39 (ш д, J=6,5 Гц, 1H), [4,88 (с), 4,70 (с) и 4,68 (с), всего 3H], 4,34 (дд, J=9,0, 8,5 Гц, 2H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,30-3,18 (м, 1H), [2,94 (д, J=7,5 Гц) и 2,93 (д, J=7,5 Гц), всего 2H], 2,49 (с, 3H), [2,31 (с) и 2,31 (с), всего 3H].

Пример 4.

2-{1-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон (4)



Стадия 1. Синтез 4-бром-2-(дифторметокси)пиридин (C49).

Натрия хлор(дифтор)ацетат (5,26 г, 34,5 ммоль) и калия карбонат (3,57 г, 25,8 ммоль) добавляли к раствору 4-бромпиридин-2(1H)-она (3,00 г, 17,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Добавляли воду (100 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (200 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 15:1 петролейный эфир/этилацетат) давала продукт в виде светло-желтого масла. Выход: 1,5 г, 6,7 ммоль, 39%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J_{HF}=72,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (ш д, J=1,5 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез этил {1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}ацетата (C50).

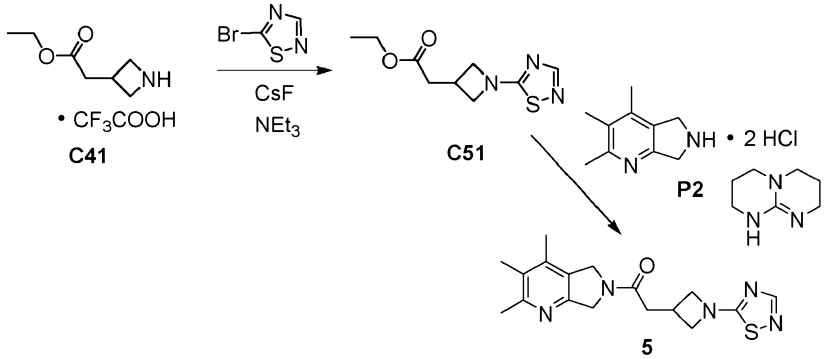
Смесь C41 (120 мг, 0,467 ммоль), C49 (105 мг, 0,469 ммоль), три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (12,8 мг, 14,0 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos; 17,8 мг, 30,8 мкмоль) и цезия карбоната (608 мг, 1,87 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток чистили, используя силикагелевую хроматографию (элюент: 20:1 петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде желтого масла. Выход: 50 мг, 0,17 ммоль, 36%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (т, J_{HF}=73,7 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 1H), 5,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 4H), 3,66 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,71 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез 2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона (4).

Смесь из C50 (50 мг, 0,17 ммоль), P1 (32,3 мг, 0,146 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (97,2 мг, 0,698 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 25 до 55% B) получая продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 14,4 мг, 37,1 мкмоль, 25%. ЖХМС m/z 389,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,81 (д, J=5,8 Гц, 1H), [7,43 (т, J_{HF}=73,8 Гц) и 7,42 (т, J_{HF}=73,8 Гц), всего 1H], [6,92 (с) и 6,91 (с), всего 1H], 6,11-6,07 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,80-4,71 (м, 4H), 4,25-4,18 (м, 2H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,35-3,24 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 2H), [2,54 (с) и 2,53 (с), всего 3H], [2,27 (с) и 2,27 (с), всего 3H].

Пример 5.

2-[1-(1,2,4-Тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон (5)



Стадия 1. Синтез этил[1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил]ацетата (C51).

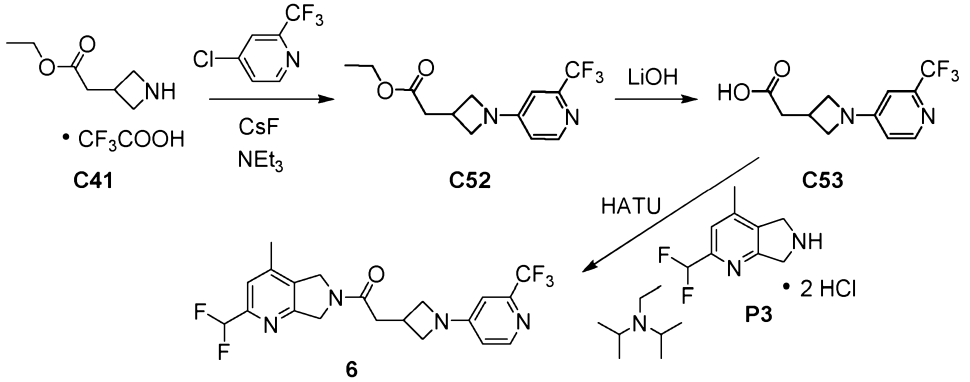
[5-Бром-1,2,4-тиадиазол подвергался взаимодействию с C41, используя способ, описанный для синтеза C45 из C44 и C41 в Примере 2. Продукт получали в виде желтого масла. Выход: 1,10 г, 4,84 ммоль, 76%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (с, 1H), 4,37-4,31 (м, 2H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (дд, J=9,1, 5,6 Гц, 2H), 3,32-3,21 (м, 1H), 2,74 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-[1'-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона (5).

Данную реакцию осуществляли в двух идентичных серий. Смесь из P2 (100 мг, 0,425 ммоль), C51 (114 мг, 0,502 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (280 мг, 2,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Две реакционные смеси объединяли и непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 16 до 46% B), получая продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 99,9 мг, 0,291 ммоль, 34%. ЖХМС m/z 343,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,93 (с, 1H), 4,78-4,71 (м, 4H), 4,46-4,39 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 1H), [2,85 (д, J=7,8 Гц) и 2,82 (д, J=7,8 Гц), всего 2H], [2,54 (с) и 2,53 (с), всего 3H], 2,22 (ш с, 6H).

Пример 6.

1-[2-(Дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон (6)



Стадия 1. Синтез этил{1-[2-(трисрторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}ацетата (C52).

4-Хлор-2-(трифторметил)пиридин подвергался взаимодействию с C41, используя способ, описанный для синтеза C45 из C44 и C41 в примере 2. Продукт выделяли в виде светло-желтого масла. Выход: 5,10 г, 17,7 ммоль, 91%. ЖХМС m/z 289,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 4,23-4,17 (м, 2H), 4,17 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,72 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 2H), 3,25-3,13 (м, 1H), 2,73 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез {1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}уксусной кислоты (C53). Лития гидроксид (498 мг, 20,8 ммоль) добавляли к раствору C52 (2,0 г, 6,9 ммоль) в смеси воды (4 мл) и тетрагидрофурана (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0°C. После этого pH регулировали до 7 путем добавления 3M водной гидрохлоридной кислоты, смесь концентрировали в вакууме, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 1,7 г, 6,5 ммоль, 94%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,48 (дд, J=5,8, 2,3 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,4, 8,3 Гц, 2H), 3,74 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,64 (д, J=7,9 Гц, 2H).

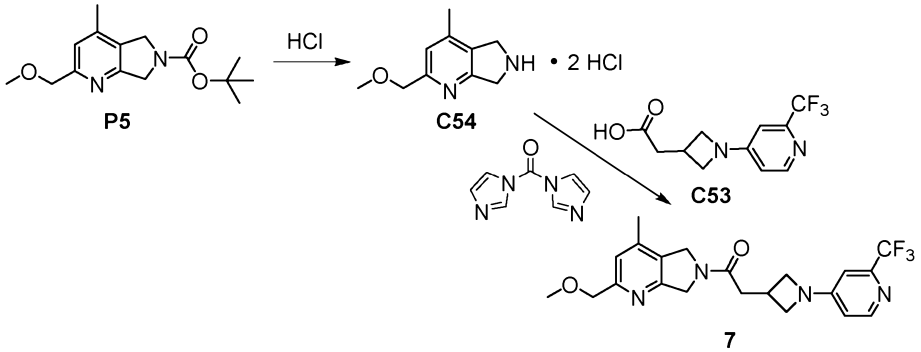
Стадия 3. Синтез 1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона (6).

Смесь из C53 (177 мг, 0,680 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (388 мг, 1,02 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего добавляли P3 (150 мг, 0,583 ммоль). N,N-Диизопропилэтиламин (0,60 мл, 3,4 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего сразу чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 27 до 57% B), получая продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 157 мг, 0,368 ммоль, 63%. ЖХМС m/z 427,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 6,69 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H), 6,53-6,48 (м, 1H), 4,99-4,90 (м, 2H), 4,82-4,74 (м, 2H), 4,31-4,24 (м, 2H), 3,85-3,78 (м, 2H), 3,33-3,21 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), [2,96 (д, J=7,6 Гц) и 2,95 (д, J=7,8 Гц), всего 2H], 2,42 (с, 3H).

Пример 7.

1-[2-(Метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторме-

тил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон (7)



Стадия 1. Синтез 2-(метоксиметил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (C54).

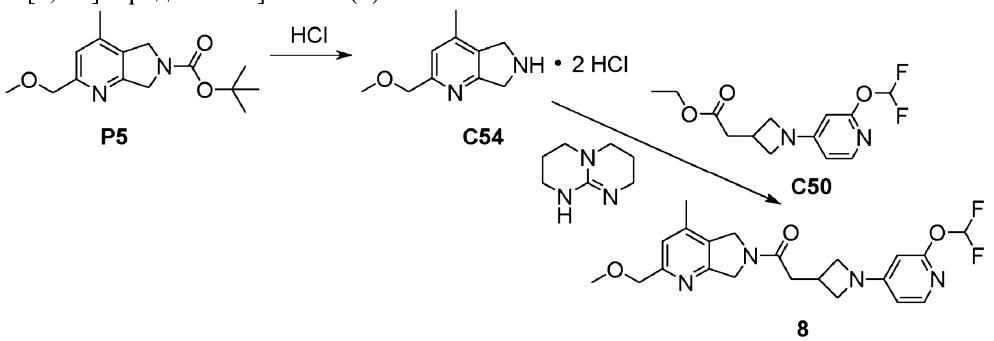
Раствор P5 (780 мг, 2,80 ммоль) в дихлорметане (5,6 мл) охлаждали на ледяной бани и обрабатывали в течение 10 мин раствором хлороводорода в 1,4-диоксане (4M, 3,5 мл, 14 ммоль). Ледяную баню затем удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего концентрировали в вакууме. Полученный в результате материал использовали без дополнительной очистки. Выход: 600 мг, 2,4 ммоль, 86%.

Стадия 2. Синтез 1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона (7).

Смесь из C53 (584 мг, 2,24 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (423 мг, 2,61 ммоль) в тетрагидрофуране (9 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Данную смесь добавляли в колбу, содержащую C54 (600 мг, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 64 ч. Затем разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой, один раз насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; полученную в результате пену обрабатывали горячим 2-пропанолом и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество собирали фильтрацией и растворяли в смеси 1:1 дихлорметана и метанола. После того как добавляли ложку активированного угля (Darco), смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 20 мин и затем фильтровали через диатомитовую землю. Слой на фильтре промывали дихлорметаном и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали горячим 2-пропанолом в течение 2 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество выделяли фильтрацией, получая продукт. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 450 мг, 1,07 ммоль, 48%. ЖХМС m/z 421,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,60-6,57 (м, 1H), 6,33 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 4,83-4,74 (м, 4H), [4,56 (с) и 4,55 (с), всего 2H], [4,29 (дд, J=8,4, 8,0 Гц) и 4,28 (дд, J=8,2, 8,2 Гц), всего 2H], 3,80-3,72 (м, 2H), [3,50 (с) и 3,49 (с), всего 3H], 3,40-3,27 (м, 1H), [2,84 (д, J=8,0 Гц) и 2,81 (д, J=7,6 Гц), всего 2H], [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H].

Пример 8.

2-{1-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанон (8)



Стадия 1. Синтез 2-(метоксиметил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (C54).

Раствор хлороводорода в метаноле (4 M, 4,5 мл, 18 ммоль) добавляли к раствору при 0°C P5 (1,00 г, 3,59 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрировали в вакууме. Остаток растирали с трет-бутилметиловым простым эфиром (3×50 мл), получая продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 700 мг, 2,79 ммоль, 78%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,82 (ш с, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,90-4,88 (ш с, 2H), 4,87-4,85 (м, 2H), 3,58

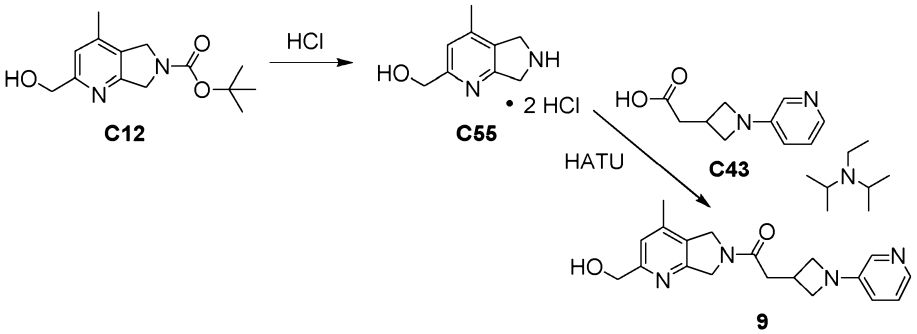
(с, 3H), 2,63 (ш с, 3H).

Стадия 2. Синтез 2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанона (8).

Смесь из C54 (120 мг, 0,478 ммоль), C50 (160 мг, 0,559 ммоль) и 1,3,4,6,7,8-гексагидро-2H-пиримидо[1,2-a]пиримидина (311 мг, 2,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 25% до 55% B), с последующей сверхкритической жидкостной хроматографией [Колонка: Chiral Technologies Chiralpak AS, 5 мкм; мобильная фаза: 3:1 углерода диоксид/(метанол, содержащий 0,1% аммония гидроксид)], получая продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 31,5 мг, 75,3 мкмоль, 16%. ЖХМС m/z 419,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,80 (д, J=5,8 Гц, 1H), [7,42 (т, J_{HF}=73,7 Гц) и 7,42 (т, J_{HF}=73,8 Гц), всего 1H], 7,17 (с, 1H), 6,11-6,06 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 4,83-4,73 (м, 4H), [4,56 (с) и 4,54 (с), всего 2H], [4,22 (дд, J=8,0, 8,0 Гц) и 4,21 (дд, J=8,2, 8,0 Гц), всего 2H], 3,73-3,65 (м, 2H), [3,49 (с) и 3,49 (с), всего 3H], 3,34-3,22 (м, 1H), [2,82 (д, J=7,8 Гц) и 2,79 (д, J=7,8 Гц), всего 2H], [2,32 (с) и 2,31 (с), всего 3H].

Пример 9.

1-[2-(Гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон (9)



Стадия 1. Синтез (4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)метанола, дигидрохлоридной соли (C55).

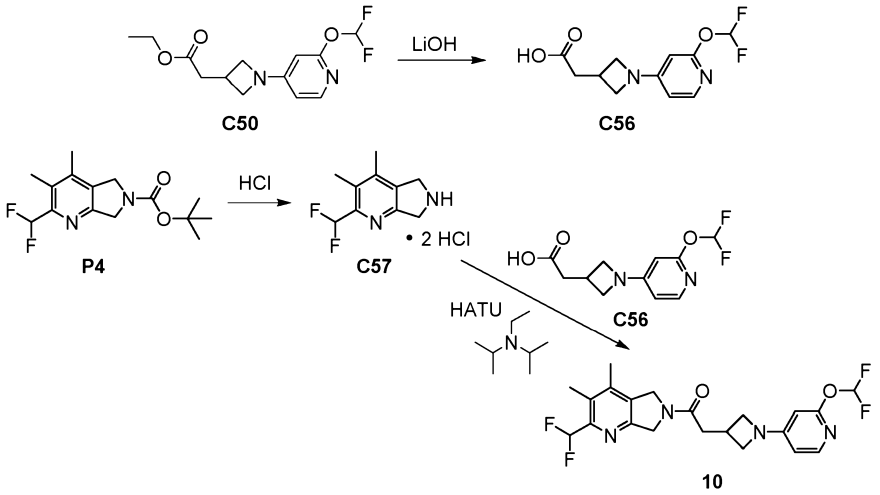
Раствор хлороводорода в метаноле (4 M; 2 мл, 8 ммоль) добавляли по каплям к раствору при 0°C C12 (200 мг, 0,757 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали в вакууме, получая продукт в виде темного красного твердого вещества. Выход: 123 мг, 0,519 ммоль, 69%.

Стадия 2. Синтез 1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона (9).

N,N-Диизопропилэтиламин (0,62 мл, 3,56 ммоль) добавляли к раствору при 0°C C55 (123 мг, 0,519 ммоль), C43 (144 мг, 0,749 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (427 мг, 1,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при от 0°C до комнатной температуры в течение 1 ч. Затем непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 18 до 48% B), с последующим сверхкритической жидкостной хроматографией [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AS, 5 мкм; мобильная фаза A: 7:3 углерода диоксид/(метанол, содержащий 0,1% аммония гидроксид]. Продукт выделяли в виде почти белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 33,4 мг, 98,6 мкмоль, 19%. ЖХМС m/z 339,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), характеристичные пики: δ 7,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,75 (ш с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (дд, J=8,3, 4,5 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 4,92 (с, 1H), [4,74 (с) и 4,71 (с), всего 2H], 4,66 (с, 2H), 4,16 (ш дд, J=8,8 Гц, 2H), 3,68 (дд, J=7,3, 5,8 Гц, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 2,93 (дд, J=7,3, 7,0 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 10.

2-{1-[2-(Дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанон (10)



Стадия 1. Синтез {1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}уксусной кислоты (C56). Лития гидроксид (50,2 мг, 2,10 ммоль) добавляли к раствору C50 (300 мг, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего охлаждали до 0°C и pH регулировали до <7 путем добавления концентрированной гидрохлоридной кислоты. Полученную в результате смесь разбавляли тетрагидрофураном (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 271 мг, 1,05 ммоль, 100%. ЖХМС m/z 258,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,75 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,61 (т, J_{HF}=73,8 Гц, 1H), 6,18 (ш д, J=5,5 Гц, 1H), 5,81 (ш с, 1H), 4,00 (дд, J=8,0, 7,5 Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,02-2,87 (м, 1H), 2,29 (д, J=8,0 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез 2-(дифторметил)-3,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридина, дигидрохлоридной соли (C57).

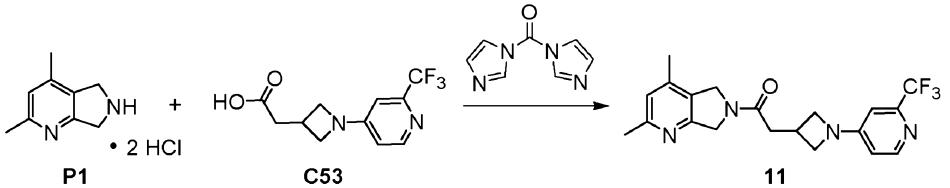
Раствор хлороводорода в метаноле (4M, 2 мл, 8 ммоль) добавляли к раствору P4 (300 мг, 1,01 ммоль) в метаноле (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Удаление растворителей в вакууме обеспечивало продукт в виде коричневого масла, который использовали без дополнительной очистки. Выход: 275 мг. 1,01 ммоль, 100%.

Стадия 3. Синтез 2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]этанона (10).

К смеси из C57 (90 мг, 0,33 ммоль), C56 (103 мг, 0,399 ммоль) и O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (151 мг, 0,397 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (172 мг, 1,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 33 до 63% B). Продукт выделяли в виде белого твердого вещества; из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 84,2 мг, 0,192 ммоль, 58%. ЖХМС m/z 439,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [7,75 (д, J=5,9 Гц) и 7,75 (д, J=5,9 Гц), всего 1H], [7,36 (т, J_{HF}=73,8 Гц) и 7,36 (т, J_{HF}=73,8 Гц), всего 1H], [6,84 (т, JHF=54,4 Гц) и 6,83 (т, J_{HF}=54,5 Гц), всего 1H], [6,22 (дд, J=5,9, 2 Гц) и 6,21 (дд, J=5,9, 2 Гц), всего 1H], 5,84-5,82 (м, 1H), 4,98-4,95 (ш с, 1H), 4,89-4,86 (м, 1H, предполагается; большая часть затеняется пиком воды), 4,80-4,77 (ш с, 1H), 4,73-4,71 (ш с, 1H), 4,23-4,16 (м, 2H), 3,73 (дд, J=8,1, 5,5 Гц, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), [2,94 (д, J=7,8 Гц) и 2,92 (д, J=7,8 Гц), всего 2H], 2,42 (ш с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Пример 11.

1-(2,4-Диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон (11)

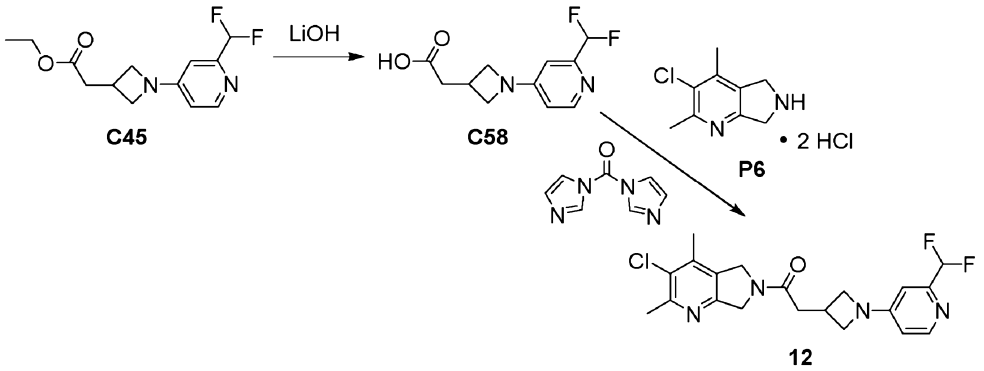


Смесь из C53 (462 мг, 1,78 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (332 мг, 2,05 ммоль) в тетрагидрофуране (6,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, после чего вводили дополнительный 1,1'-карбонилдиимидазол (10 мг, 62 мкмоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли P1 (360 мг, 1,63 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали три раза водой, один раз насыщенным водным раствором натрия бикарбоната и один раз насыщенным водным раствором натрия хлорида. Ор-

ганический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; полученную в результате пену разбавляли горячим 2-пропанолом (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор затем перемешивали с активированным углем (Darco) в течение 3 мин и фильтровали через диатомитовую землю, используя метанол. После этого фильтрат концентрировали в вакууме, разбавляли горячим 2-пропанолом (8 мл) и давали перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация с использованием диэтилового эфира обеспечивала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 353 мг, 0,904 ммоль, 55%. ЖХМС m/z 391,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,29 (д, J=5,7 Гц, 1H), [6,93 (с) и 6,91 (с), всего 1H], 6,61-6,57 (м, 1H), 6,34 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 4,81-4,71 (м, 4H), [4,29 (дд, J=8,2, 8,2 Гц) и 4,28 (дд, J=8,2, 8,2 Гц), всего 2H], 3,80-3,72 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 2H), [2,54 (с) и 2,53 (с), всего 3H], [2,28 (с) и 2,27 (с), всего 3H].

Пример 12.

1-(3-Хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон (12)



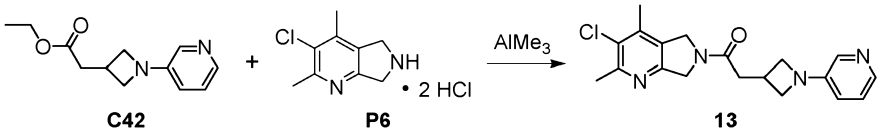
Стадия 1. Синтез {1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}уксусной кислоты (C58). Превращение C45 в продукт осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C56 из C50 в примере 10. Продукт получали в виде белого твердого вещества. Выход: 890 мг, 3,67 ммоль, 50%. Данные ЯМР получали из прохождения реакции C45 в аналогичных условиях. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,57 (т, JHF=55,2 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=5,9, 2,4 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=8,5, 8,3 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,72 (д, J=7,8 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез 1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона (12).

Смесь из C58 (558 мг, 2,30 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (373 мг, 2,30 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 75 мин и затем добавляли к P6 (575 мг, 2,25 ммоль). После добавления ацетонитрил (2 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,25 ч, после чего разбавляли дихлорметаном (30 мл) и насыщенным водным раствором натрия карбоната (20 мл) и перемешивание продолжали в течение 2 мин. Органический слой промывали последовательно насыщенным водным раствором натрия карбоната (2×15 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (15 мл), затем обрабатывали активированным углем (Darco G-60; 35 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли натрия сульфат и диатомитовую землю и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 мин и фильтровали через слой диатомитовой земли, используя дихлорметан. Фильтрат концентрировали в вакууме, обрабатывали 2-пропанолом (12 мл) и нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 мин. При охлаждении до комнатной температуры, смесь перемешивали в течение 30 мин, после чего фильтровали и собранное твердое вещество промывали 2-пропанолом (2×12 мл) и диэтиловым эфиром (12 мл), получая продукт в виде почти белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 651 мг, 1,60 ммоль, 71%. ЖХМС m/z 407,2 (наблюдается картина изотопа хлора) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,22 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,51 (т, J_{HF}=55,8 Гц, 1H), 6,29 (дд, J=5,7, 2,2 Гц, 1H), 4,79-4,73 (м, 4H), [4,27 (дд, J=8,1, 8,1 Гц) и 4,26 (дд, J=8,1, 8,1 Гц), всего 2H], 3,77-3,70 (м, 2H), 3,37-3,24 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 2H), [2,64 (с) и 2,63 (с), всего 3H], [2,34 (с) и 2,33 (с), всего 3H].

Пример 13.

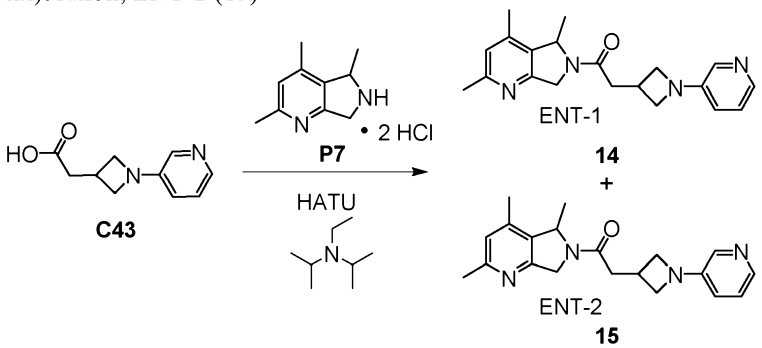
1-(3-Хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон (13)



К суспензии при комнатной температуре (14°C) P6 (44,8 мг, 0,175 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл) добавляли раствор триметилалюминия (2,0М в толуоле; 0,25 мл, 0,5 ммоль) одной порцией. После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (14°C) в течение 20 мин, раствор C42 (30 мг, 0,14 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,5 мл) добавляли одной порцией и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 4 ч, после чего охлаждали и давали постоять при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор аммония хлорида (1 мл), с последующим добавлением воды (5 мл) и дихлорметана (15 мл) и водный слой экстрагировали последовательно дихлорметаном (2×15 мл) и смесью дихлорметана и метанола (10:1, 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agela Durashell, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,05% аммония гидроксид в воде; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 29 до 49% B) обеспечивала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 33 мг, 92 мкмоль, 66%. ЖХМС m/z 357,1 (наблюдается картина изотопа хлора) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (ш д, J=4,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 6,76-6,70 (м, 1H), 4,82-4,73 (м, 4H), [4,20 (дд, J=7,5, 7,5 Гц) и 4,19 (дд, J=7,5, 7,5 Гц), всего 2H], 3,70-3,63 (м, 2H), 3,34-3,22 (м, 1H), [2,84 (д, J=7,5 Гц) и 2,81 (д, J=7,5 Гц), всего 2H], [2,65 (с) и 2,64 (с), всего 3H], [2,34 (с) и 2,34 (с), всего 3H].

Примеры 14 и 15.

2-[1-(Пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон, ENT-1 (14) и 2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон, ENT-2 (15)



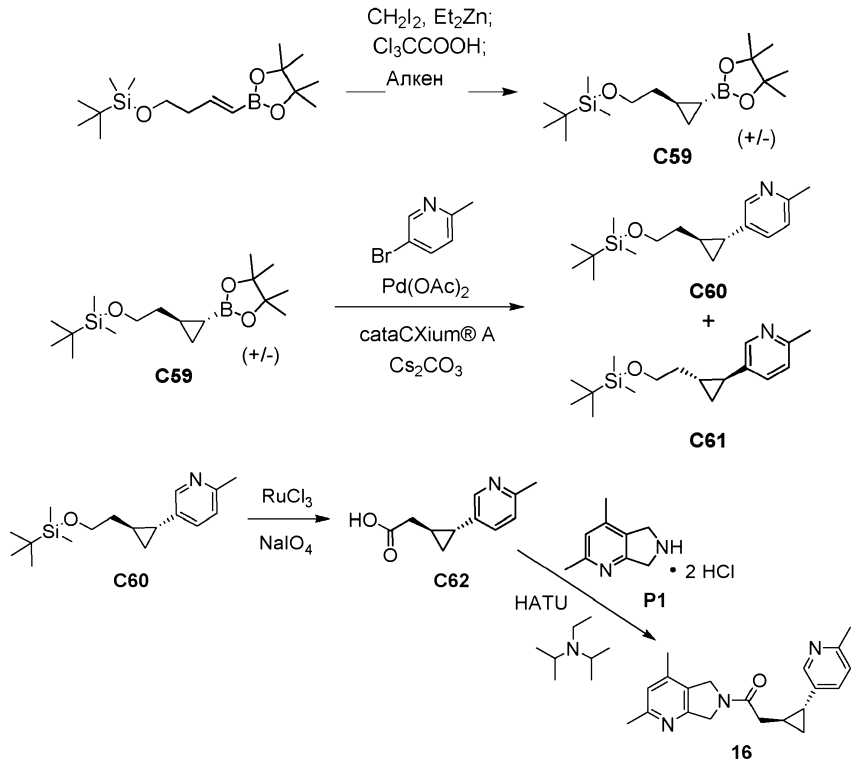
К суспензии C43 (98,1 мг, 0,510 ммоль) в N,N-диметилформамида (3 мл) добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (194 мг, 0,510 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (176 мг, 1,36 ммоль), с последующим добавлением P7 (80,0 мг, 0,340 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 16 ч, в течение этого времени реакционную смесь концентрировали в вакууме и непосредственно чистили с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 28 до 58% B), получая рацемический продукт в виде коричневого твердого вещества. Выход: 30,0 мг, 89,1 мкмоль, 26%. Часть данного вещество (25 мг) разделяли на его компоненты энантиомеры с использованием сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiral Technologies Chiralpak AS, 5 мкм; мобильная фаза A: углерода диоксид; мобильная фаза B: метанол, содержащий 0,05% диэтиламина; градиент: от 5% до 40% B). Первый энантиомер элюирования обозначали как 14 и второй энантиомер элюирования - как 15; оба были получены в виде коричневых твердых веществ. Из анализа ^{1}H ЯМР спектров, оба соединения существуют в виде смеси ротамеров.

14 - Выход: 9,0 мг, 36% для разделения. ЖХМС m/z 337,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05-7,95 (м, 1H), 7,92-7,81 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), [6,89 (с) и 6,88 (с), всего 1H], 6,76-6,70 (м, 1H), [5,45-5,36 (м) и 5,24-5,16 (м), всего 1H], [4,73 (ш AB квартет, J_{AB}=14,8 Гц, Δv_{AB}=30 Гц), 4,93 (д, J=17,1 Гц) и 4,62 (д, J=17,6 Гц), всего 2H], 4,23-4,13 (м, 2H), 3,73-3,60 (м, 2H), 3,33-3,20 (м, 1H), [2,97-2,80 (м) и 2,78 (д, J=8,0 Гц), всего 2H], [2,53 (с) и 2,52 (с), всего 3H], 2,30 (с, 3H), 1,53-1,46 (м, 3H).

15 - Выход: 7,5 мг, 30% для разделения. ЖХМС m/z 337,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04-7,96 (м, 1H), 7,87 (ш с, 1H), 7,11 (ш дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), [6,89 (ш с) и 6,88 (ш с), всего 1H], 6,76-6,70 (м, 1H), [5,40 (ш кв, J=6 Гц) и 5,20 (ш кв, J=6 Гц), всего 1H], [4,73 (ш AB квартет, J_{AB}=14,6 Гц, Δv_{AB}=30 Гц), 4,93 (д, J=17 Гц) и 4,62 (д, J=17 Гц), всего 2H], 4,23-4,14 (м, 2H), 3,72-3,60 (м, 2H), 3,33-3,20 (м, 1H), [2,96-2,80 (м) и 2,78 (д, J=7,8 Гц), всего 2H], [2,53 (с) и 2,52 (с), всего 3H], 2,30 (с, 3H), [1,51 (д, J=6,5 Гц) и 1,49 (д, J=6,5 Гц), всего 3H].

Пример 16.

1-(2,4-Диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1S,2R)-2-(6-метилпиридин-3-ил) циклопропил]этанон (16)



Стадия 1. Синтез трет-бутил(диметил){2-[транс-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопропил]этокси}силан (C59).

Дийодметан (2,1 кг, 7,8 моль) добавляли по каплям к раствору при -40°C диэтилцинка (1 М, 3,85 л, 3,85 моль) в дихлорметане (8 л).

После этого смесь перемешивали в течение 2 ч, по каплям добавляли раствор трихлоруксусной кислоты (0,628 кг, 3,84 моль) в дихлорметане (1 л) и реакционную смесь нагревали до -10°C и давали перемешиваться в течение дополнительных 2 ч. Раствор трет-бутил(диметил){[(3E)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил]окси}силана (400 г, 1,28 моль) в дихлорметане (1 л) медленно добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего гасили путем добавления холодного водного раствора лимонной кислоты (10%, 10 л). Органический слой промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида и концентрировали в вакууме; очистка остатка с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 7% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт в виде светло-желтого масла. Выход: 260 г, 797 ммоль, 62%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,71-3,64 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 2H), 1,22 (с, 12H), 1,04-0,95 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,71-0,65 (м, 1H), 0,46-0,39 (м, 1H), 0,06 (с, 6H), -0,35 to -0,42 (м, 1H).

Стадия 2. Синтез 5-[(1R,2S)-2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)циклопропил]-2-метилпиридин (C60) и 5-[(1S,2R)-2-(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)циклопропил]-2-метилпиридина (C61).

Палладия(II) ацетат (251 мг, 1,12 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (cataCXium® A; 667 мг, 1,86 ммоль) растворяли в дегазированном 2-метилбутан-2-оле (150 мл) и реакционный сосуд откачивали и заполняли азотом. Данный цикл откачки повторяли дважды и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа, после чего добавляли дегазированную воду (10 мл), с последующим добавлением цезия карбоната (18,2 г, 55,9 ммоль) и 5-бром-2-метилпиридина (3,20 г, 18,6 ммоль). Раствор C59 (6,70 г, 20,5 ммоль) в 2-метилбутан-2-оле (40 мл) добавляли с помощью шприца и циклы откачки/наполнения азотом повторяли. Реакционную смесь затем нагревали при 75°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через диатомитовую землю. Слой на фильтре промывали метанолом до тех пор пока никакой дополнительной окраски не элюировалось и объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли этилацетатом (250 мл) и органический слой промывали водой (150 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×250 мл) и объединенные органические слои сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 50% этилацетат в гептане) обеспечивала рацемический продукт в виде светло-рыжевато-коричневого масла. Выход рацемического продукта: 3,00 г, 10,3 ммоль, 55%. Компонентные энантиомеры разделяли с применением сверхкритической жидкостной хроматографии [Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-1, 5 мкм; мобильная фаза: 95:5 углерода диоксид/(ацетонитрил, содержащий 0,2% аммония гидроксида)]. Первый энантиомер элюирования обозначали как C60 и второй энантиомер элюирования - как C61; оба были получены в виде масел. Указанные абсолютные стереохимии устанавливали, применяя определение кристаллической структуры ренгеноструктурным анализом,

который осуществляли на 18, который получали из C61 посредством C63.

C60 - Выход: 1,20 г, 40% для разделения. ЖХМС m/z 292,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,0, 2,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,73 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,68-1,56 (м, 3H), 1,14-1,07 (м, 1H), 0,90-0,81 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

C61 - Выход: 1,30 г, 43% для разделения. ЖХМС m/z 292,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,73 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,68-1,56 (м, 3H), 1,15-1,07 (м, 1H), 0,92-0,82 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 3H), 0,04 (с, 3H).

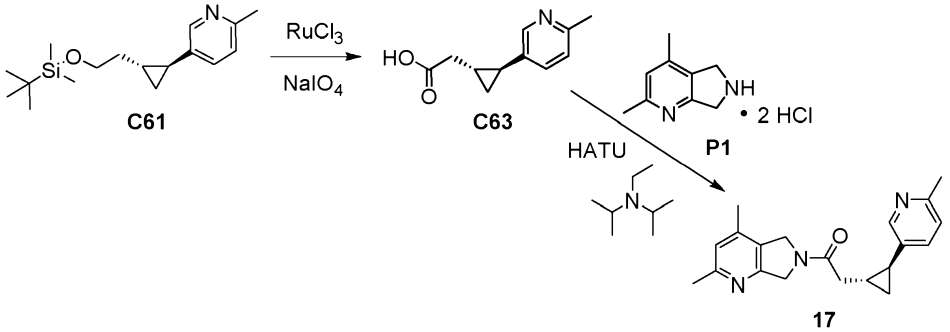
Стадия 3. Синтез [(1S,2R)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]уксусной кислоты (C62). Рутения (III) хлорид (11 мг, 53 мкмоль) добавляли к раствору C60 (500 мг, 1,72 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при комнатной температуре. Раствор натрия перйодата (1,10 г, 5,14 ммоль) в воде (7,5 мл) затем добавляли к перемешиваемой реакционной смеси и перемешивание продолжали в течение 4 ч. После добавления водной гидрохлоридной кислоты (1M, 5 мл), смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли. Слой на фильтре промывали дополнительным ацетонитрилом (60 мл) и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении, получая продукт в виде смолы. Выход: 310 мг, 1,62 ммоль, 94%. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), характеристичные пики: δ 8,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,61 (дд, половина от картины ABX, J=16,9, 5,9 Гц, 1H), 2,36 (дд, половина от картины ABX, J=16,9, 8,1 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез 1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1S,2R)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанона (16).

Соединение C62 (130 мг, 0,680 ммоль) и P1 (115 мг, 0,520 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (6 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (0,43 мл, 2,47 ммоль). Добавляли O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (284 мг, 0,747 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После добавления полунасыщенного водного раствора натрия хлорида (10 мл), смесь экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали три раза насыщенным водным раствором натрия хлорида, сушили над магния сульфатом, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,03% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил, содержащий 0,03% аммония гидроксида; градиент: от 20 до 40% B) давала продукт в виде стекла. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 15,0 мг, 46,6 мкмоль, 9%. ЖХМС m/z 322,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (ш с, 1H), 7,44 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), [4,87 (с), 4,82 (с), 4,71 (с) и 4,70 (с), всего 4H], 2,69-2,56 (м, 2H), [2,49 (с) и 2,49 (с), всего 3H], 2,47 (с, 3H), [2,31 (с) и 2,30 (с), всего 3H], 1,89-1,83 (м, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,08-0,98 (м, 2H).

Пример 17.

1-(2,4-Диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанон (17)



Стадия 1. Синтез [(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]уксусной кислоты (C63).

Превращение C61 в продукт осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C62 из C60 в примере 16. В данном случае, очистка проводилась с использованием силикагелевой хроматографии (градиент: от 0 до 10% метанола в дихлорметане), получая продукт в виде масла. Выход: 210 мг, 1,10 ммоль, 64%. ЖХМС m/z 192,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (ш с, 1H), 7,92 (дд, J=8,2, 2 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,51 (дд, половина от картины ABX, J=16,8, 6,2 Гц, 1H), 2,33 (дд, половина от картины ABX, J=16,8, 7,8 Гц, 1H), 1,96-1,89 (м, 1H), 1,46-1,36 (м, 1H), 1,16-1,09 (м, 1H), 1,07-0,99 (м, 1H).

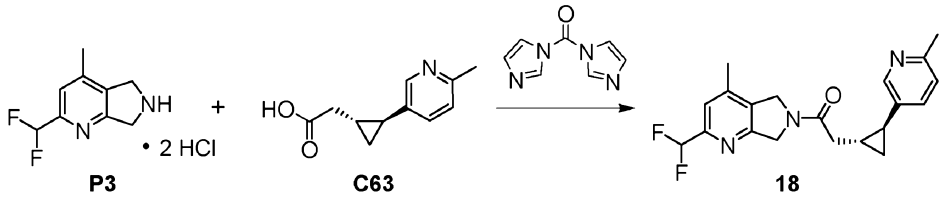
Стадия 2. Синтез 1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанона (17).

Реакцию C63 с P1 осуществляли, используя способ, описанный для синтеза 16 из C62 в примере 16. Очистка проводилась с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,03% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил, со-

держащий 0,03% аммония гидроксида; градиент: 2 от 0 до 30% B), получая продукт в виде светло-рыжевато-коричневого стекла. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 35 мг, 0,11 ммоль, 16%. ЖХМС m/z 322,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8,26 (ш с, 1H), 7,44 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), [4,87 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,82 (с), 4,71 (с) и 4,70 (с), всего 4H], 2,70-2,56 (м, 2H), [2,49 (с) и 2,49 (с), всего 3H], 2,47 (с, 3H), [2,31 (с) и 2,30 (с), всего 3H], 1,89-1,84 (м, 1H), 1,50-1,42 (м, 1H), 1,08-0,98 (м, 2H).

Пример 18.

1-[2-(Дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-[(1R,2S)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанон (18)



P3 **C63** **18**

1,1'-Карбонилдиимидазол (17,8 мг, 0,110 ммоль) и C63 (15,0 мг, 78,4 мкмоль) смешивали с ацетонитрилом (0,8 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего добавляли P3 (33,0 мг, 0,128 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Затем разбавляли этилацетатом и промывали три раза водным раствором натрия бикарбоната; органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (градиент: от 0 до 7% метанола в дихлорметане) давала продукт в виде твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что продукт существует в виде смеси ротамеров. Определение кристаллической структуры проводили путем рентгеноструктурного анализа (см. ниже), где кристалл получали путем перекристаллизации из этанола. Выход: 12 мг, 34 ммоль, 43%. ЖХМС m/z 358,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,34 (ш с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,07-7,02 (м, 1H), [6,61 (т, J_{HF}=55,4 Гц) и 6,60 (т, J_{HF}=55,6 Гц), всего 1H], 4,89-4,79 (м, 4H), 2,68-2,46 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), [2,38 (с) и 2,37 (с), всего 3H], 1,84-1,76 (м, 1H), 1,55-1,44 (м, 1H), 1,11-1,03 (м, 1H), 1,00-0,93 (м, 1H).

Рентгеноструктурный анализ монокристалла соединения 18.

Рентгеноструктурный анализ монокристалла.

Сбор данных осуществляли на дифрактометре Bruker-AXS X8 Kappa при 100°K, используя излучение CuK_α (λ=1,54178 Å) из IμS микроисточника. Сбор данных состоял из омега и фи сканов.

Восстановление данных осуществляли с использованием программы SAINT[1] и полуэмпирическая коррекция поглощения на основе эквивалентов была выполнена с помощью программы SADABS[2].

Структуру определяли прямыми способами с использованием программного обеспечения SHELX[3] и уточняется по F^2 для всех данных с использованием SHELXL[4] с применением установленных методов уточнения[5]. Все неводородные атомы были определены анизотропно. Все атомы водорода располагали в геометрически рассчитанные положения и давали наскакивать на их атомы носители и уточняли, используя модель "наездника" при этом ограничивая их U_{iso} до 1,2 раз U_{eq} атомов, к которым они присоединены (1,5 раз для метильных групп). Никаких ограничений не было использовано при уточнении структуры 18.

Соединение кристаллизуется в ромбической хиральной пространственной группе $P2_12_12_1$ с одной целевой молекулой на асимметрическую единицу.

Молекула является хиральной и абсолютную структуру определяли по обоим способам Parsons[6] и Hooft[7].

Соответствующий кристалл, сбор данных и уточнение информации приведены в табл. 1. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры смещения приведены в табл. 2-5.

Программное обеспечение и ссылки

1. Bruker (2011). SAINT, Bruker-AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.

2. Sheldrick, G. M., (2009). SADABS, University of Göttingen, Germany.

3. Sheldrick, G. M., *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3-8.

4. Sheldrick, G. M., *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3-8.

5. Müller, P., *Crystallography Reviews* **2009**, *15*, 57-83.

6. Parsons, S. & Flack, H. D., *Acta Cryst.* **2004**, *A60*, s61.

7. Hooft, R. W. W., Straver, L. H., Spek, A. L., *J. Appl. Cryst.* **2008**, *41*, 96-103.

Таблица 1. Данные кристалла и уточнение структуры для 18

Эмпирическая формула	$C_{20}H_{21}F_2N_3O$	
Масса согласно формуле	357,40	
Температура	100(2) K	
Длина волны	1,54178 Å	
Сингония	Ромбическая	
Пространственная группа	$P2_12_12_1$	
Параметры элементарной ячейки	a = 9,6591(2) Å	α = 90°
	b = 10,2245(2) Å	β = 90°
	c = 17,3206(4) Å	γ = 90°
Объем	1710,57(6) $Å^3$	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,388 $Мг/м^3$	
Коэффициент поглощения	0,849 $мм^{-1}$	
F(000)	752	
Размер кристалла	0,340 x 0,300 x 0,200 $мм^3$	
Тета диапазон для сбора данных	5,023 до 68,184°	
Диапазоны индекса	-11<=h<=11, -10<=k<=12, -20<=l<=20	
Собранные отражения	18544	
Независимые отражения	3126 [R_{int} = 0,0314]	
Заполненность к тета = 67,679°	100,0%	
Коррекция поглощения	Полуэмпирический из эквивалентов	
Способ уточнения	Полно-матричные наименьшие квадраты на F^2	
Данные / ограничения / параметры	3126 / 0 / 237	
Критерий согласованности по F^2	1,030	
Конечные R индексы [I>2σ(I)]	R1 = 0,0281, wR2 = 0,0755	
R индексы (все данные)	R1 = 0,0285, wR2 = 0,0759	
Наибольший диф. пик и яма	0,255 и -0,135 e.$Å^{-3}$	

Таблица 2. Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры замещения ($Å^2 \times 10^3$) для 18. U(экв) определен как одна третья следа ортогонализированного тензора U^{ij}

	x	y	z	U(экв.)
F(1)	1635(1)	-1567(1)	5371(1)	34(1)
F(2)	3530(1)	-2097(1)	5968(1)	36(1)
O(1)	5050(1)	5192(1)	3195(1)	25(1)
N(1)	310(2)	11243(2)	3712(1)	29(1)
N(2)	4222(2)	3741(2)	4050(1)	21(1)
N(3)	3072(2)	1086(2)	5251(1)	22(1)
C(1)	4252(2)	4940(2)	3725(1)	20(1)
C(2)	3268(2)	5957(2)	4053(1)	21(1)
C(3)	3060(2)	7090(2)	3506(1)	21(1)
C(4)	2024(2)	6948(2)	2865(1)	26(1)
C(5)	1702(2)	7827(2)	3550(1)	21(1)
C(6)	1597(2)	9267(2)	3436(1)	20(1)
C(7)	556(2)	9966(2)	3802(1)	25(1)
C(8)	2465(2)	9972(2)	2948(1)	23(1)
C(9)	2238(2)	11295(2)	2852(1)	25(1)
C(10)	1148(2)	11904(2)	3234(1)	26(1)
C(11)	851(3)	13338(2)	3123(1)	35(1)
C(12)	3329(2)	3320(2)	4689(1)	22(1)
C(13)	3700(2)	1900(2)	4763(1)	20(1)
C(14)	4753(2)	1564(2)	4258(1)	21(1)
C(15)	5176(2)	2712(2)	3779(1)	22(1)
C(16)	5242(2)	282(2)	4244(1)	22(1)
C(17)	4607(2)	-579(2)	4758(1)	22(1)
C(18)	3542(2)	-146(2)	5233(1)	22(1)
C(19)	2750(2)	-1052(2)	5756(1)	24(1)
C(20)	6349(2)	-136(2)	3686(1)	27(1)

Таблица 3. Длина связи [Å] и углы [°] для 18

F(1)-C(19)	1,373(2)
F(2)-C(19)	1,358(2)
O(1)-C(1)	1,227(2)
N(1)-C(7)	1,337(3)
N(1)-C(10)	1,340(3)
N(2)-C(1)	1,350(2)
N(2)-C(12)	1,468(2)
N(2)-C(15)	1,475(2)
N(3)-C(13)	1,332(3)
N(3)-C(18)	1,339(3)
C(1)-C(2)	1,518(3)
C(2)-C(3)	1,509(3)
C(2)-H(2A)	0,9900
C(2)-H(2B)	0,9900
C(3)-C(4)	1,503(3)
C(3)-C(5)	1,514(3)
C(3)-H(3)	1,0000
C(4)-C(5)	1,520(3)
C(4)-H(4A)	0,9900
C(4)-H(4B)	0,9900
C(5)-C(6)	1,488(3)
C(5)-H(5)	1,0000
C(6)-C(7)	1,386(3)
C(6)-C(8)	1,392(3)
C(7)-H(7)	0,9500
C(8)-C(9)	1,381(3)
C(8)-H(8)	0,9500
C(9)-C(10)	1,391(3)
C(9)-H(9)	0,9500
C(10)-C(11)	1,507(3)
C(11)-H(11A)	0,9800
C(11)-H(11B)	0,9800
C(11)-H(11C)	0,9800

C(12)-C(13)	1,501(3)
C(12)-H(12A)	0,9900
C(12)-H(12B)	0,9900
C(13)-C(14)	1,385(3)
C(14)-C(16)	1,393(3)
C(14)-C(15)	1,495(3)
C(15)-H(15A)	0,9900
C(15)-H(15B)	0,9900
C(16)-C(17)	1,395(3)
C(16)-C(20)	1,504(3)
C(17)-C(18)	1,389(3)
C(17)-H(17)	0,9500
C(18)-C(19)	1,505(3)
C(19)-H(19)	1,0000
C(20)-H(20A)	0,9800
C(20)-H(20B)	0,9800
C(20)-H(20C)	0,9800
C(7)-N(1)-C(10)	117,20(18)
C(1)-N(2)-C(12)	126,41(16)
C(1)-N(2)-C(15)	120,09(16)
C(12)-N(2)-C(15)	113,48(15)
C(13)-N(3)-C(18)	114,76(17)
O(1)-C(1)-N(2)	121,10(17)
O(1)-C(1)-C(2)	121,95(18)
N(2)-C(1)-C(2)	116,94(16)
C(3)-C(2)-C(1)	112,03(15)
C(3)-C(2)-H(2A)	109,2
C(1)-C(2)-H(2A)	109,2
C(3)-C(2)-H(2B)	109,2
C(1)-C(2)-H(2B)	109,2
H(2A)-C(2)-H(2B)	107,9
C(4)-C(3)-C(2)	118,62(16)
C(4)-C(3)-C(5)	60,52(13)
C(2)-C(3)-C(5)	117,83(16)
C(4)-C(3)-H(3)	116,1
C(2)-C(3)-H(3)	116,1

C(5)-C(3)-H(3)	116,1
C(3)-C(4)-C(5)	60,12(13)
C(3)-C(4)-H(4A)	117,8
C(5)-C(4)-H(4A)	117,8
C(3)-C(4)-H(4B)	117,8
C(5)-C(4)-H(4B)	117,8
H(4A)-C(4)-H(4B)	114,9
C(6)-C(5)-C(3)	123,05(17)
C(6)-C(5)-C(4)	119,72(17)
C(3)-C(5)-C(4)	59,36(13)
C(6)-C(5)-H(5)	114,5
C(3)-C(5)-H(5)	114,5
C(4)-C(5)-H(5)	114,5
C(7)-C(6)-C(8)	116,56(17)
C(7)-C(6)-C(5)	119,94(18)
C(8)-C(6)-C(5)	123,45(18)
N(1)-C(7)-C(6)	125,40(19)
N(1)-C(7)-H(7)	117,3
C(6)-C(7)-H(7)	117,3
C(9)-C(8)-C(6)	119,08(19)
C(9)-C(8)-H(8)	120,5
C(6)-C(8)-H(8)	120,5
C(8)-C(9)-C(10)	120,03(19)
C(8)-C(9)-H(9)	120,0
C(10)-C(9)-H(9)	120,0
N(1)-C(10)-C(9)	121,73(19)
N(1)-C(10)-C(11)	117,0(2)
C(9)-C(10)-C(11)	121,3(2)
C(10)-C(11)-H(11A)	109,5
C(10)-C(11)-H(11B)	109,5
H(11A)-C(11)-H(11B)	109,5
C(10)-C(11)-H(11C)	109,5
H(11A)-C(11)-H(11C)	109,5
H(11B)-C(11)-H(11C)	109,5
N(2)-C(12)-C(13)	101,99(15)
N(2)-C(12)-H(12A)	111,4

C(13)-C(12)-H(12A)	111,4
N(2)-C(12)-H(12B)	111,4
C(13)-C(12)-H(12B)	111,4
H(12A)-C(12)-H(12B)	109,2
N(3)-C(13)-C(14)	125,46(18)
N(3)-C(13)-C(12)	123,37(17)
C(14)-C(13)-C(12)	111,17(17)
C(13)-C(14)-C(16)	119,56(18)
C(13)-C(14)-C(15)	110,91(16)
C(16)-C(14)-C(15)	129,52(18)
N(2)-C(15)-C(14)	102,26(15)
N(2)-C(15)-H(15A)	111,3
C(14)-C(15)-H(15A)	111,3
N(2)-C(15)-H(15B)	111,3
C(14)-C(15)-H(15B)	111,3
H(15A)-C(15)-H(15B)	109,2
C(14)-C(16)-C(17)	115,69(18)
C(14)-C(16)-C(20)	121,33(18)
C(17)-C(16)-C(20)	122,94(18)
C(18)-C(17)-C(16)	120,16(17)
C(18)-C(17)-H(17)	119,9
C(16)-C(17)-H(17)	119,9
N(3)-C(18)-C(17)	124,36(17)
N(3)-C(18)-C(19)	113,12(17)
C(17)-C(18)-C(19)	122,46(17)
F(2)-C(19)-F(1)	105,38(16)
F(2)-C(19)-C(18)	111,40(16)
F(1)-C(19)-C(18)	109,98(16)
F(2)-C(19)-H(19)	110,0
F(1)-C(19)-H(19)	110,0
C(18)-C(19)-H(19)	110,0
C(16)-C(20)-H(20A)	109,5
C(16)-C(20)-H(20B)	109,5
H(20A)-C(20)-H(20B)	109,5
C(16)-C(20)-H(20C)	109,5
H(20A)-C(20)-H(20C)	109,5
H(20B)-C(20)-H(20C)	109,5

Преобразование симметрии, использованное для генерирования эквивалентных атомов.

Таблица 4. Анизотропные параметры замещения ($Å^2 \times 10^3$) для 18. Экспонента анизотропного коэффициента смещения принимает вид: $-2\pi^2[h^2 a \times^2 U^{11} + ... + 2hka \times b \times U^{12}]$

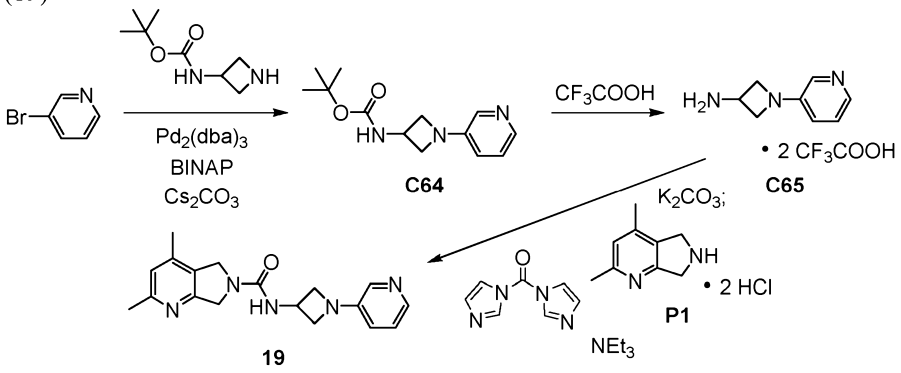
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
F(1)	30(1)	37(1)	35(1)	3(1)	-3(1)	-12(1)
F(2)	29(1)	28(1)	51(1)	17(1)	6(1)	5(1)
O(1)	23(1)	25(1)	27(1)	3(1)	4(1)	4(1)
N(1)	34(1)	24(1)	29(1)	0(1)	0(1)	7(1)
N(2)	19(1)	19(1)	24(1)	0(1)	2(1)	3(1)
N(3)	22(1)	21(1)	22(1)	0(1)	-1(1)	2(1)
C(1)	16(1)	22(1)	22(1)	-2(1)	-3(1)	-1(1)
C(2)	21(1)	18(1)	24(1)	1(1)	2(1)	1(1)
C(3)	21(1)	19(1)	23(1)	-1(1)	1(1)	1(1)
C(4)	31(1)	20(1)	28(1)	-1(1)	-5(1)	2(1)
C(5)	21(1)	20(1)	23(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(6)	19(1)	19(1)	21(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(7)	27(1)	23(1)	26(1)	4(1)	3(1)	2(1)
C(8)	22(1)	24(1)	23(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C(9)	28(1)	24(1)	24(1)	4(1)	-5(1)	-6(1)
C(10)	31(1)	20(1)	26(1)	0(1)	-11(1)	0(1)
C(11)	41(1)	21(1)	43(1)	3(1)	-14(1)	0(1)
C(12)	24(1)	20(1)	23(1)	0(1)	2(1)	3(1)
C(13)	21(1)	20(1)	20(1)	-1(1)	-4(1)	1(1)
C(14)	20(1)	22(1)	20(1)	-1(1)	-4(1)	1(1)
C(15)	20(1)	21(1)	25(1)	0(1)	0(1)	3(1)
C(16)	22(1)	22(1)	22(1)	-1(1)	-5(1)	2(1)
C(17)	23(1)	19(1)	23(1)	0(1)	-6(1)	2(1)
C(18)	22(1)	21(1)	22(1)	0(1)	-6(1)	1(1)
C(19)	23(1)	22(1)	28(1)	2(1)	-2(1)	0(1)
C(20)	28(1)	24(1)	29(1)	2(1)	2(1)	7(1)

Таблица 5. Координаты водорода ($\times 10^4$) и изотропные параметры замещения ($Å^2 \times 10^3$) для 18

	x	y	z	U(экв.)
H(2A)	2363	5542	4160	25
H(2B)	3642	6289	4547	25
H(3)	3900	7624	3387	25
H(4A)	1515	6110	2824	31
H(4B)	2237	7373	2365	31
H(5)	1018	7456	3923	25
H(7)	-30	9498	4145	30
H(8)	3203	9549	2685	28
H(9)	2827	11790	2524	30
H(11A)	228	13454	2682	53
H(11B)	1719	13806	3026	53
H(11C)	412	13689	3589	53
H(12A)	2337	3434	4561	27
H(12B)	3540	3806	5169	27
H(15A)	6153	2955	3876	26
H(15B)	5048	2535	3222	26
H(17)	4903	-1464	4784	26
H(19)	2430	-568	6225	29
H(20A)	6603	-1048	3787	41
H(20B)	7165	423	3750	41
H(20C)	6000	-56	3156	41

Пример 19.

2,4-Диметил-N-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксамид (19)



Стадия 1. Синтез трет-бутил[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]карбамата (C64).

Смесь трет-бутилазетидин-3-илкарбамата (6,0 г, 35 ммоль), 3-бромпиридина (3,8 г, 24 ммоль), цезия карбоната (25,0 г, 76,7 ммоль), 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис(дифенилфосфана (BINAP; 900 мг, 1,45 ммоль) и три(дибензилиденацетон)дипалладия (450 мг, 0491 ммоль) в толуоле (150 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и отфильтрованный корж промывали этилацетатом (100 мл). Объединенные фильтраты промывали последовательно водой (200 мл) и насыщенным водным раствором натрия хлорида (200 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (градиент: от 17 до 50% этилацетата в петролейном эфире) обеспечивала продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 4,98 г, 20,0 ммоль, 83%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,04 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 6,77-6,71 (м, 1H), 5,12-4,95 (ш с, 1H), 4,74-4,59 (ш с, 1H), 4,26 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 3,67 (дд, J=7,5, 5,5 Гц, 2H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-амина, дитрифторацетатная соль (C65).

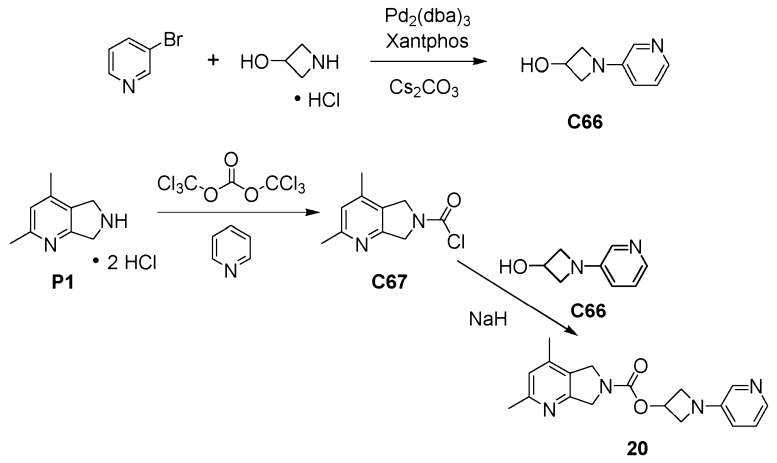
Трифторуксусную кислоту (30 мл) добавляли к раствору C64 (9,9 г, 40 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь перемешивали прикомнатной температуре при 25°C в течение 4 ч, после чего концентрировали в вакууме и растирали с трет-бутилметиловым простым эфиром, получая продукт в виде светло-желтого твердого вещества. Выход: 13,9 г, 36,8 ммоль, 92%. ЖХМС m/z 150,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=8,7, 5,5 Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 4,44 (дд, J=8,5, 7,8 Гц, 2H), 4,35-4,27 (м, 1H), 4,13 (дд, J=9,5, 4,0 Гц, 2H).

Стадия 3. Синтез 2,4-диметил-N-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксамида (19).

Калия карбонат (91,6 мг, 0,663 ммоль) добавляли к смеси C65 (100 мг, 0,265 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали и промывали тетрагидрофураном (2 мл) и объединенные фильтраты добавляли по каплям к суспензии P1 (49,0 мг, 0,222 ммоль), триэтиламина (80,5 мг, 0,796 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (86,0 мг, 0,530 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, после чего выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали последовательно водой (10 мл) и насыщенного водного раствора натрия хлорида (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18, 5 мкм; мобильная фаза A: вода, содержащая 0,05% аммония гидроксида; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 25 до 40% B) обеспечивала продукт в виде белого твердого вещества. Выход: 34,9 мг, 0,108 ммоль, 49%. ЖХМС m/z 323,9 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,92 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,86 (ддд, J=8,2, 2,9, 1,2 Гц, 1H), 4,74-4,63 (м, 1H), 4,55 (ш с, 2H), 4,52 (ш с, 2H), 4,19 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 3,76 (дд, J=7,3, 6,5 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

Пример 20.

1-(Пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат (20)



Стадия 1. Синтез 1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ола (C66).

Смесь из азетидин-3-ола, гидрохлоридной соли (347 мг, 3,17 ммоль), 3-бромпиридина (500 мг, 3,16 ммоль), три(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (86,9 мг, 94,9 мкмоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos; 110 мг, 0,190 ммоль) и цезия карбоната (3,09 г, 9,48 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при от 95 до 100°C в течение 18 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (50 мл) и полученную в результате смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Силикагелевая хроматография (элюент: 30:1 дихлорметан/метанол) обеспечивала продукт в виде желтого твердого вещества. Выход: 249 мг, 1,66 ммоль, 52%. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,01 (дд, J=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=8,2, 4,6 Гц, 1H), 6,75 (ддд, J=8,3, 2,8, 1,3 Гц, 1H), 4,82 (tt, J=6,4, 4,6 Гц, 1H), 4,26-4,20 (м, 2H), 3,74 (ш дд, J=8,7, 4,6 Гц, 2H).

Стадия 2. Синтез 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонилхлорида (C67).

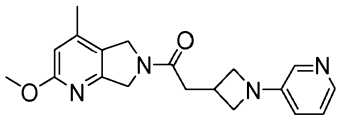
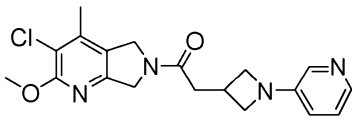
К раствору P1 (125 мг, 0,565 ммоль) и пиридина (214 мг, 2,71 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (71 мг, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (~7°C) в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, получая сырой продукт (440 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

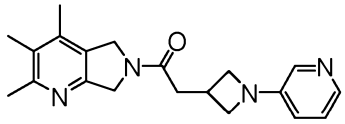
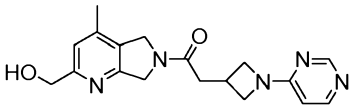
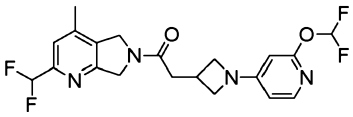
Стадия 3. Синтез 1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилата (20).

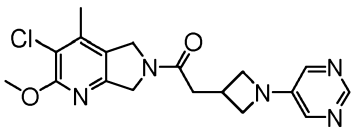
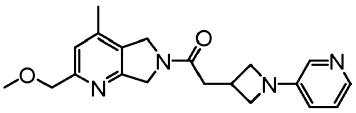
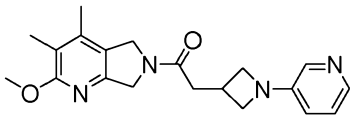
Натрия гидрид (60% суспензия в минеральном масле; 80 мг, 2 ммоль) добавляли к раствору при 0°C раствор C66 (100 мг, 0,666 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (~7°C) в течение 1 ч. Сырой C67 (с предыдущей стадии; ≤0,565 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь затем обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл); объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором натрия хлорида (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка с применением ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,05% аммония гидроксид в воде; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: от 26 до 46% B) давала продукт в виде белого твердого вещества. Из анализа ^{1}H ЯМР предполагалось, что данное вещество существует в виде смеси ротамеров. Выход: 112 мг, 0,345 ммоль, 61% за 2 стадии. ЖХМС m/z 324,8 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,05 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,91 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,3, 4,8 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80-6,74 (м, 1H), 5,49-5,39 (м, 1H), 4,77-4,64 (м, 4H), 4,34 (дд, J=8,0, 7,0 Гц, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H), [2,52 (с) и 2,51 (с), всего 3H], [2,25 (с) и 2,24 (с), всего 3H].

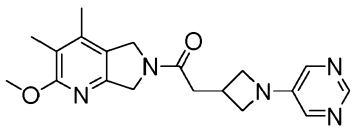
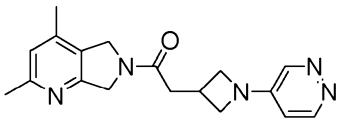
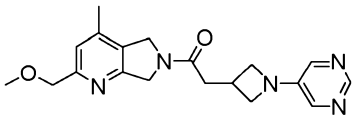
Используя методологию, описанную выше для примеров 1-20, синтезировали примеры 21-78. См. табл. 6 для конкретных использованных способов, а также характеристические данные для этих примеров.

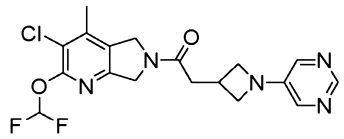
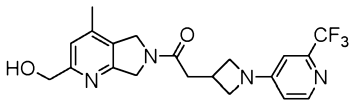
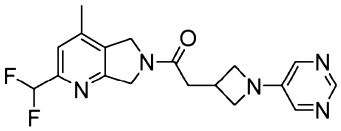
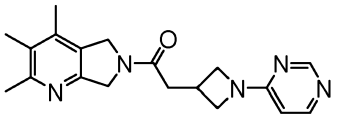
Таблица 6. Способ получения, структура и физикохимические данные для примеров 21-78

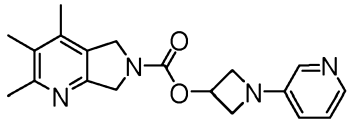
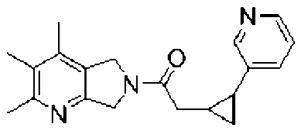
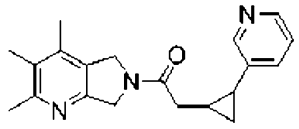
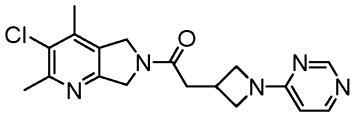
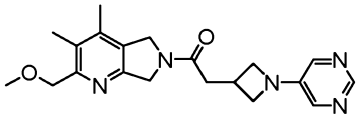
Номер примера	Способ синтеза; некоммерческие исходные материалы	Структура	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ; Мас-спектр, наблюдаемый ион *m/z* $[M+H]^+$ или ВЭЖХ время удерживания; Мас-спектр *m/z* $[M+H]^+$ (если не указано другое)[1]
21	Пример 1; **P8**, **C43**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,86 (д, *J*=5 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=8, 5 Гц, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 6,56 (ш с, 1H), 4,69-4,51 (м, 4H), 4,16 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц, 2H), [3,88 (с) и 3,88 (с), всего 3H], 3,68 (ш дд, *J*=6,5, 6,5 Гц, 2H), 3,3-3,15 (м, 1H), 2,95-2,88 (м, 2H), 2,28 (с, 3H); 339,1
22	Пример 1[2]; **C38**, **C43**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,77-7,71 (ш с, 1H), 7,20 (дд, *J*=8,0, 4,5 Гц, 1H), 6,89 (ш д, *J*=8,0 Гц, 1H), [4,81 (с) и 4,76 (с), всего 2H], [4,65 (с) и 4,59 (с), всего 2H], 4,14 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц, 2H), [3,97 (с) и 3,96 (с), всего 3H], 3,67 (дд, *J*=7,0, 6,0 Гц, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,31 (с, 3H); 373,0 (наблюдается картина изотопа хлора)

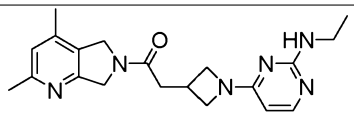
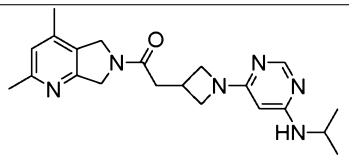
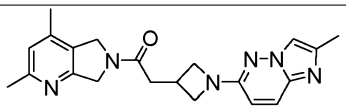
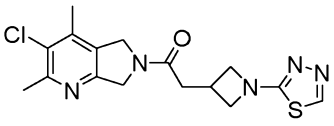
23	Пример 1; **P2**, **C43**		7,99 (ш д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,10 (дд, *J*=8,3, 4,5 Гц, 1H), 6,72 (ддд, *J*=8,3, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 4,78-4,71 (м, 4H), [4,19 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц) и 4,18 (дд, *J*=7,8, 7,5 Гц), всего 2H], 3,69-3,63 (м, 2H), 3,34-3,21 (м, 1H), [2,83 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,80 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], [2,53 (с) и 2,52 (с), всего 3H], [2,22 (с) и 2,21 (с), всего 6H]; 337,2
24	Пример 3[3]		^{1}H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d_6), характеристичные пики: δ 8,12 (ш д, *J*=6 Гц, 1H), 7,22-7,19 (м, 1H), [6,37 (д, *J*=6 Гц) и 6,37 (д, *J*=6 Гц), всего 1H], [4,84 (с) и 4,78 (с), всего 2H], [4,61 (с) и 4,56 (с), всего 2H], 4,53-4,50 (ш с, 2H), 4,18 (дд, *J*=8,5, 8,5 Гц, 2H), 3,75-3,71 (м, 2H), [2,86 (д, *J*=7,5 Гц) и 2,85 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], [2,28 (с) и 2,27 (с), всего 3H]; 340,2
25	Пример 2; **P3**, **C50**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,75 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35 (т, J_{HF}=73,8 Гц, 1H), 6,69 (т, J_{HF}=55,5 Гц, 1H), 6,20 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), [4,96 (с), 4,91 (с), 4,79 (с), и 4,75 (с), всего 4H], 4,19 (дд, *J*=8,0, 7,5 Гц, 2H), 3,73 (дд, *J*=7,0, 6,5 Гц, 2H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,97-2,89 (м, 2H), 2,41 (с, 3H); 425,1

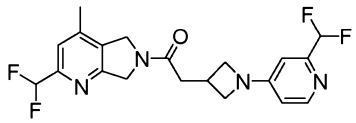
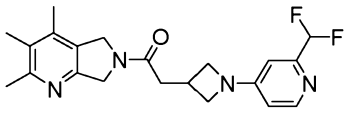
26	Пример 1[2,4]; **C41**		8,64 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 4,77-4,66 (м, 4H), 4,30-4,21 (м, 2H), [4,02 (с) и 4,00 (с), всего 3H], 3,77-3,67 (м, 2H), 3,41-3,27 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 2H), [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H]; 373,9 (наблюдается картина изотопа хлора)
27	Пример 1; **C54**, **C43**		8,01 (ш д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,87 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,18 (ш с, 1H), 7,11 (дд, *J*=8,3, 4,5 Гц, 1H), 6,73 (ддд, *J*=8,3, 3,0, 1,2 Гц, 1H), 4,84-4,75 (м, 4H), [4,56 (с) и 4,55 (с), всего 2H], [4,20 (дд, *J*=7,8, 7,3 Гц) и 4,19 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц), всего 2H], 3,70-3,64 (м, 2H), [3,50 (с) и 3,49 (с), всего 3H], 3,34-3,22 (м, 1H), [2,85 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,82 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H]; 353,0
28	Пример 1[5]; **C38**, **C43**		^{1}H ЯМР (**4**00 МГц, CD_3OD) δ 7,85 (ш д, *J*=4,3 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=2,3 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=8,3, 4,8 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), [4,80 (с) и 4,75 (с), всего 2H], [4,63 (с) и 4,60 (с), всего 2H], 4,15 (дд, *J*=7,8, 7,5 Гц, 2H), [3,91 (с) и 3,91 (с), всего 3H], 3,68 (дд, *J*=7,3, 5,8 Гц, 2H), 3,27-3,15 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); 353,0

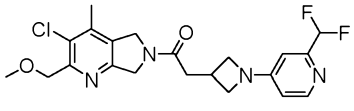
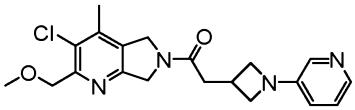
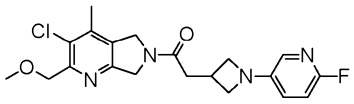
29	Пример 1[4,5]		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), [4,82 (с) и 4,76 (с), всего 2H], [4,65 (с) и 4,60 (с), всего 2H], 4,23 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц, 2H), [3,91 (с) и 3,91 (с), всего 3H], 3,77 (дд, *J*=7,0, 6,0 Гц, 2H), 3,3-3,21 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,97-2,89 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,13 (с, 3H); 354,2
30	Пример 1[6]; **P1**, **C41**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52-8,49 (м, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,07 (ш с, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 4,9-4,83 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), [4,71 (с) и 4,70 (с), всего 2H], 4,32 (ш дд, *J*=8, 8 Гц, 2H), 3,89-3,83 (м, 2H), 3,35-3,24 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); 323,9
31	Пример 1[4]; **C54**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 1H), 8,01 (ш с, 2H), 7,26 (с, 1H), 4,95-4,85 (м, 2H, предполагается; частично затеняется пиком воды), [4,75 (с) и 4,72 (с), всего 2H], 4,51 (с, 2H), 4,24 (ш дд, *J*=8, 8 Гц, 2H), 3,77 (ш дд, *J*=7, 6 Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,3-3,23 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), 2,99-2,92 (м, 2H), 2,36 (с, 3H); 353,9

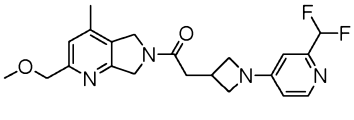
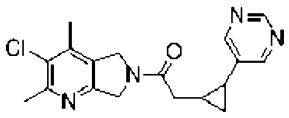
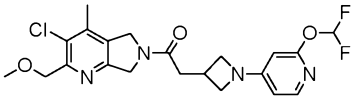
32	Пример 1[4,7]; **C38**		8,63 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), [7,45 (т, J_{HF}=72,3 Гц) и 7,39 (т, J_{HF}=72,4 Гц), всего 1H], 4,80-4,68 (м, 4H), [4,25 (дд, *J*=7,8, 7,5 Гц) и 4,24 (дд, *J*=7,8, 7,5 Гц), всего 2H], 3,71 (дд, *J*=6,8, 5,8 Гц, 2H), 3,39-3,26 (м, 1H), [2,84 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,81 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], [2,37 (с) и 2,36 (с), всего 3H]; 409,9 (наблюдается картина изотопа хлора)
33	Пример 1[8]; **C54**, **C53**		8,29 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), [7,04 (с) и 7,03 (с), всего 1H], 6,61-6,58 (м, 1H), 6,34 (дд, *J*=5,7, 2,3 Гц, 1H), 4,85-4,73 (м, 6H), [4,30 (дд, *J*=8,2, 8,2 Гц) и 4,29 (дд, *J*=8,2, 8,2 Гц), всего 2H], 3,80-3,73 (м, 2H), 3,43-3,23 (м, 2H), [2,85 (д, *J*=7,6 Гц) и 2,83 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H]; 407,3
34	Пример 1[4]; **P3**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 1H), 8,01 (д, *J*=1,5 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 6,69 (т, J_{HF}=55 Гц, 1H), [4,98 (с), 4,92 (с), 4,80 (с), и 4,76 (с), всего 4H], 4,28-4,21 (м, 2H), 3,80-3,74 (м, 2H), 3,3-3,24 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), [2,96 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,95 (д, *J*=7,3 Гц), всего 2H], 2,42 (с, 3H); 359,9
35	Пример 1[9]; **P2**, **C41**		8,59 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,18 (ш д, *J*=6 Гц, 1H), 4,79-4,72 (м, 4H), 4,40-4,32 (м, 2H), 3,88-3,81 (м, 2H), 3,36-3,25 (м, 1H), [2,83 (д, *J*=8,0 Гц) и 2,80 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], [2,54 (с) и 2,53 (с), всего 3H], [2,23 (с) и 2,22 (с), всего 6H]; 337,9

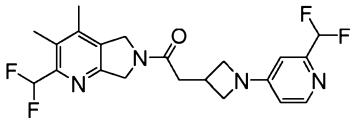
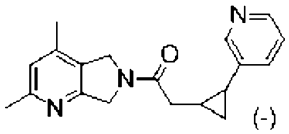
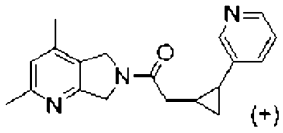
36	**P2**, **C66**[10]		^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,08-8,04 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,14 (дд, *J*=8,2, 4,7 Гц, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 5,49-5,40 (м, 1H), 4,73-4,68 (м, 4H), 4,38-4,33 (м, 2H), 3,98-3,93 (м, 2H), [2,53 (с) и 2,52 (с), всего 3H], [2,22 (с), 2,21 (с), и 2,20 (с), всего 6H], 339,0
37	Пример 13[11,12]; **P2**	 *транс*, ENT-1	2,52 минут[13]; 322,6
38	Пример 13[11,12]; **P2**	 *транс*, ENT-2	3,58 минут[13]; 322,3
39	Пример 13[14]; **P6**		8,58 (с, 1H), 8,17 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,18 (ш д, *J*=6,0 Гц, 1H), 4,81-4,73 (м, 4H), [4,36 (дд, *J*=9,0, 8,0 Гц) и 4,35 (дд, *J*=8,5, 8,5 Гц), всего 2H], 3,88-3,79 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 1H), 2,85-2,77 (м, 2H), [2,65 (с) и 2,64 (с), всего 3H], 2,34 (ш с, 3H); 358,1 (наблюдается картина изотопа хлора)
40	Пример 1[4,15]; **C9**		8,64 (с, 1H), 7,96 (с, 2H), 4,83-4,73 (м, 4H), [4,62 (с) и 4,61 (с), всего 2H], [4,26 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц) и 4,25 (дд, *J*=8,0, 7,5 Гц), всего 2H], 3,78-3,70 (м, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,40-3,29 (м, 1H), [2,85 (д, *J*=8,0 Гц) и 2,82 (д, *J*=8,0 Гц), всего 2H], 2,31 (с, 3H), [2,25 (с) и 2,24 (с), всего 3H]; 367,9

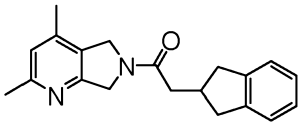
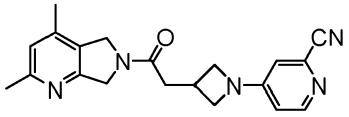
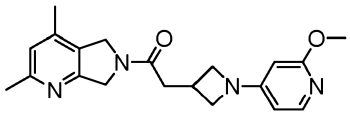
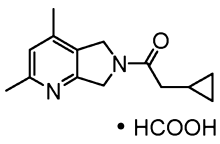
41	Пример 1[16]; **C41**, **P1**		1,96 минут[17]; 367
42	Пример 1[18]; **C41**, **P1**		1,98 минут[17]; 381
43	Пример 1[19]; **C41**, **P1**		1,88 минут[17]; 377
44	Пример 2[20]; **C41**, **P6**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [8,64 (с) и 8,63 (с), всего 1H], [4,92 (с), 4,85 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,74 (с), и 4,68 (с), всего 4H], [4,36 (дд, *J*=8, 8 Гц) и 4,36 (дд, *J*=8, 8 Гц), всего 2H], 3,96-3,90 (м, 2H), 3,37-3,3 (м, 1H, предполагается; сильно затеняется пиком растворителя), [2,96 (д, *J*=7,5 Гц) и 2,95 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], 2,61 (с, 3H), [2,38 (с) и 2,38 (с), всего 3H]; 363,8 (наблюдается картина изотопа хлора)

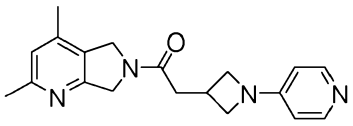
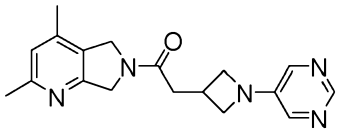
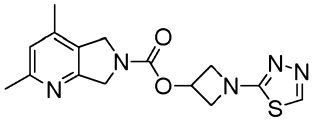
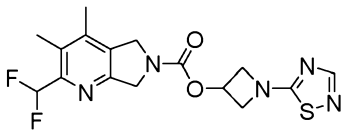
45	Пример 2; **P3**, **C45**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,69 (т, J_{HF}=55,2 Гц, 1H), 6,62-6,59 (м, 1H), 6,54 (т, J_{HF}=55,5 Гц, 1H), 6,47-6,42 (м, 1H), [4,97 (с), 4,92 (с), 4,80 (с), и 4,77 (с), всего 4H], [4,26 (дд, *J*=8,5, 8,3 Гц) и 4,26 (дд, *J*=8,3, 8,3 Гц), всего 2H], 3,83-3,77 (м, 2H), 3,3-3,22 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), [2,96 (д, *J*=7 Гц) и 2,95 (д, *J*=8 Гц), всего 2H], 2,42 (с, 3H); 409,0
46	Пример 2; **P2**, **C45**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 6,61-6,58 (м, 1H), 6,53 (т, J_{HF}=55,5 Гц, 1H), 6,44 (ш д, *J*=6 Гц, 1H), [4,81 (с), 4,72 (с), 4,67 (с), и 4,59 (с), всего 4H], [4,25 (дд, *J*=8,3, 8,3 Гц) и 4,25 (дд, *J*=8,3, 8,3 Гц), всего 2H], 3,82-3,76 (м, 2H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,26 (с, 3H); 387,1

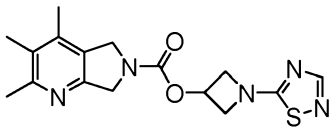
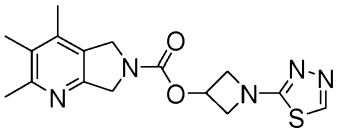
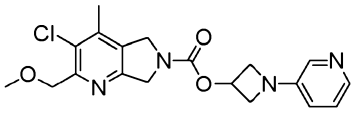
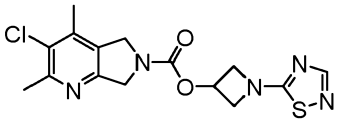
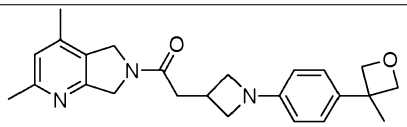
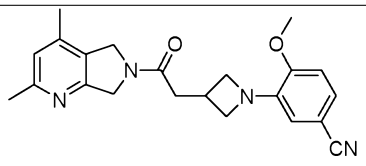
47	Пример 1[21]; **C26**, **C45**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,62-6,58 (ш с, 1H), 6,53 (т, J_{HF}=55,5 Гц, 1H), 6,44 (ш д, *J*=5,5 Гц, 1H), [4,95 (с), 4,87 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,78 (с), и 4,72 (с), всего 4H], 4,68 (с, 2H), 4,25 (ш дд, *J*=8,5, 8,0 Гц, 2H), 3,79 (ш дд, *J*=7,0, 6,5 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), [2,95 (д, *J*=7 Гц) и 2,93 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], 2,40 (с, 3H); 437,1 (наблюдается картина изотопа хлора)
48	Пример 1[21]; **C43**		8,01 (дд, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,87 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,11 (дд, *J*=8,3, 4,8 Гц, 1H), 6,73 (ддд, *J*=8,3, 3,0, 1,5 Гц, 1H), 4,86-4,77 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), [4,19 (дд, *J*=7,8, 7,5 Гц) и 4,19 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц), всего 2H], 3,69-3,63 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,33-3,21 (м, 1H), [2,84 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,81 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], [2,37 (с) и 2,36 (с), всего 3H]; 386,9 (наблюдается картина изотопа хлора)
49	Пример 1[21,22]; **C41**		7,37-7,32 (м, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,76 (дд, половина от картины ABX, *J*=8,5, 3,0 Гц, 1H), 4,85-4,76 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), [4,15 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц) и 4,14 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц), всего 2H], 3,66-3,59 (м, 2H), 3,53 (с, 3H), 3,31-3,19 (м, 1H), [2,83 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,80 (д, *J*=7,5 Гц), всего 2H], [2,36 (с) и 2,35 (с), всего 3H]; 404,9 (наблюдается картина изотопа хлора)

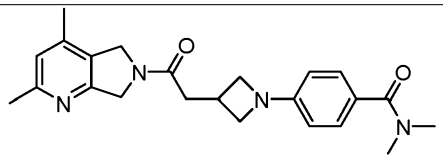
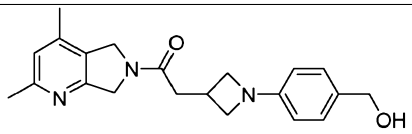
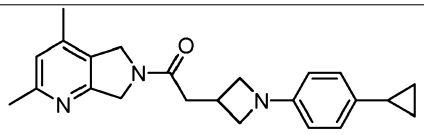
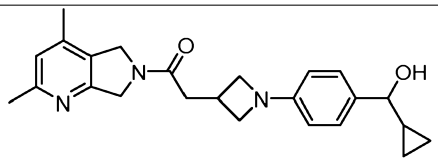
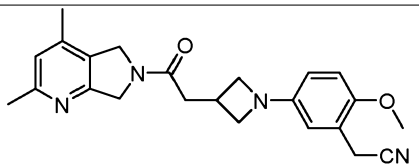
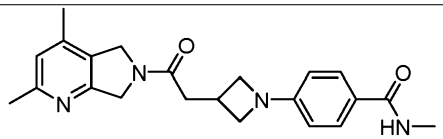
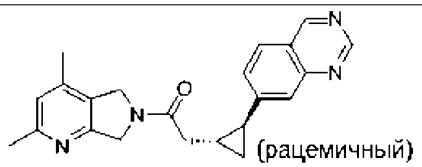
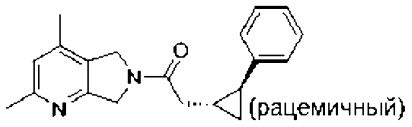
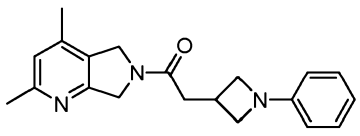
50	Пример 2; **C54**, **C45**		8,22 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,56 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,51 (т, J_{HF}=55,8 Гц, 1H), 6,29 (дд, *J*=5,6, 2,1 Гц, 1H), 4,83-4,74 (м, 4H), [4,56 (с) и 4,54 (с), всего 2H], [4,27 (дд, *J*=8,3, 8,0 Гц) и 4,27 (дд, *J*=8,3, 8,0 Гц), всего 2H], 3,78-3,71 (м, 2H), [3,49 (с) и 3,49 (с), всего 3H], 3,37-3,26 (м, 1H), [2,83 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,81 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H], 403,1
51	Пример 7[23]; **C59**, **P6**	 *транс*, ENT-2 в примечании 23	9,03 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 2,68-2,58 (м, 1H), [2,64 (с) и 2,63 (с), всего 3H], 2,54-2,43 (м, 1H), [2,33 (с) и 2,32 (с), всего 3H], 1,83-1,76 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 1H); 343,3 (наблюдается картина изотопа хлора)
52	Пример 1[21]; **C56**		7,81 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), [7,43 (т, J_{HF}=73,5 Гц) и 7,43 (т, J_{HF}=73,8 Гц), всего 1H], 6,11-6,07 (м, 1H), 5,78-5,75 (м, 1H), 4,85-4,76 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), [4,23 (дд, *J*=8,3, 8,3 Гц) и 4,22 (дд, *J*=8,3, 8,0 Гц), всего 2H], 3,73-3,66 (м, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,33-3,23 (м, 1H), [2,82 (д, *J*=8 Гц) и 2,79 (д, *J*=8,0 Гц), всего 2H], [2,37 (с) и 2,36 (с), всего 3H]; 453,0 (наблюдается картина изотопа хлора)

53	Пример 1; **C57**, **C58**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), [6,84 (т, J_{HF}=54,2 Гц) и 6,83 (т, J_{HF}=54,5 Гц), всего 1H], 6,62-6,58 (ш с, 1H), 6,53 (т, J_{HF}=54,5 Гц, 1H), 6,44 (ш д, *J*=5,5 Гц, 1H), [4,96 (с), 4,87 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,79 (с), и 4,72 (с), всего 4H], [4,26 (дд, *J*=8,5, 8,0 Гц) и 4,25 (дд, *J*=8,5, 8,0 Гц), всего 2H], 3,79 (дд, *J*=8,0, 6,0 Гц, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 2,98-2,91 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,33 (с, 3H); 423,0
54	Пример 16[24]; **C59**, **P1**	 *транс*, ENT-1	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43-8,39 (ш с, 1H), 8,30 (ш д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,56 (ддд, *J*=8,0, 2,0, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J*=8,0, 5,0 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), [4,88 (с), 4,85 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,73 (с), и 4,71 (с), всего 4H], 2,73-2,57 (м, 2H), [2,50 (с) и 2,49 (с), всего 3H], 2,31 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,14-1,02 (м, 2H); 308,0
55	Пример 16[24]; **C59**, **P1**	 *транс*, ENT-2	^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43-8,39 (ш с, 1H), 8,30 (ш д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,56 (ддд, *J*=8,0, 2, 2 Гц, 1H), 7,32 (дд, *J*=8,0, 4,5 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), [4,88 (с), 4,84 (с), 4,73 (с) и 4,71 (с), всего 4H], 2,73-2,57 (м, 2H), [2,50 (с) и 2,49 (с), всего 3H], 2,31 (с, 3H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,56-1,46 (м, 1H), 1,14-1,02 (м, 2H); 308,1

56	Пример 1; **P1**		7,25-7,18 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), [6,91 (с) и 6,89 (с), всего 1H], 4,84-4,68 (м, 4H), 3,30-3,19 (м, 2H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 2H), 2,57 (ш д, *J*=7,0 Гц, 2H), [2,54 (с) и 2,52 (с), всего 3H], [2,27 (с) и 2,23 (с), всего 3H]; 306,9
57	Пример 4[25]; **C41**, **P1**		^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,16 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), [7,00 (с) и 7,00 (с), всего 1H], 6,97 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,55 (дд, *J*=5,8, 2,5 Гц, 1H), [4,81 (с) и 4,76 (с), всего 2H], [4,58 (с) и 4,54 (с), всего 2H], 4,15 (дд, *J*=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,69 (дд, *J*=8,4, 5,6 Гц, 2H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,85 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), [2,23 (с) и 2,22 (с), всего 3H]; 347,9
58	Пример 2[26]; **P1**, **C41**		^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,74 (д, *J*=5,5 Гц, 1H), [7,00 (с) и 6,99 (с), всего 1H], 6,06 (дд, *J*=6,0, 2,0 Гц, 1H), 5,62 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), [4,81 (с) и 4,76 (с), всего 2H], [4,58 (с) и 4,53 (с), всего 2H], 4,04 (дд, *J*=8,0, 8,0 Гц, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60-3,54 (м, 2H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,82 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), [2,23 (с) и 2,21 (с), всего 3H]; 353,0
59	Пример 1; **P1**		8,14 (с, 1H), [6,95 (с) и 6,92 (с), всего 1H], [4,82 (с), 4,76 (с), и 4,73 (с), всего 4H], 2,54 (ш с, 3H), [2,37 (д, *J*=6,5 Гц) и 2,36 (д, *J*=6,5 Гц), всего 2H], [2,29 (с) и 2,27 (с), всего 3H], 1,23-1,10 (м, 1H), 0,66-0,57 (м, 2H), 0,27-0,19 (м, 2H); 230,8

60	Пример 1[27]; **P1**, **C41**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06-8,02 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,39-6,35 (м, 2H), [4,89 (с, предполагается; затеняется пиком воды), 4,84 (с), 4,72 (с), и 4,70 (с), всего 4H], 4,21 (дд, *J*=8,0, 7,5 Гц, 2H), 3,78-3,71 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 1H), [2,94 (д, *J*=7,8 Гц) и 2,93 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], 2,50 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); 322,9
61	Пример 1[4]; **P1**, **C41**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,07 (с, 1H), [4,89 (с), 4,85 (с), 4,71 (с), и 4,70 (с), всего 4H], 4,24 (дд, *J*=7,8, 7,8 Гц, 2H), 3,80-3,73 (м, 2H), 3,33-3,23 (м, 1H, предполагается; частично затеняется пиком растворителя), [2,95 (д, *J*=7,5 Гц) и 2,94 (д, *J*=7,8 Гц), всего 2H], 2,50 (с, 3H), 2,32 (с, 3H); 324,0
62	Пример 36[28]; **P1**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,48-5,40 (м, 1H), [4,76 (с), 4,71 (с), 4,66 (с), и 4,63 (с), всего 4H], 4,55-4,48 (м, 2H), 4,23 (ш дд, *J*=9,4, 4,1 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), [2,29 (с) и 2,28 (с), всего 3H]; 331,8
63	Пример 36[29]; **C57**		7,98 (с, 1H), [6,71 (т, J_{HF}=54,7 Гц) и 6,70 (т, J_{HF}=54,5 Гц), всего 1H], 5,56-5,47 (м, 1H), 4,81-4,74 (м, 4H), 4,59-4,51 (м, 2H), 4,26 (дд, *J*=10,0, 4,0 Гц, 2H), 2,43 (ш с, 3H), 2,27 (с, 3H); 381,9

64	Пример 36[29]; **P2**		7,97 (с, 1H), 5,55-5,45 (м, 1H), 4,75-4,67 (м, 4H), 4,58-4,50 (м, 2H), 4,26 (ш дд, *J*=10, 4 Гц, 2H), [2,53 (с) и 2,53 (с), всего 3H], 2,22 (с, 3H), 2,21 (ш с, 3H); 345,9
65	Пример 36[28]; **P2**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,69 (с, 1H), 5,48-5,41 (м, 1H), [4,80 (с), 4,72 (с), 4,70 (с), и 4,64 (с), всего 4H], 4,56-4,49 (м, 2H), 4,24 (дд, *J*=9,5, 4,0 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), [2,27 (с) и 2,26 (с), всего 6H]; 345,9
66	Пример 36[21]; **C66**		8,07 (ш д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,15 (дд, *J*=8,5, 5,0 Гц, 1H), 6,81-6,76 (м, 1H), 5,50-5,39 (м, 1H), 4,81-4,73 (м, 4H), 4,71 (с, 2H), 4,35 (дд, *J*=7,5, 7,5 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 2H), [3,53 (с) и 3,53 (с) всего 3H], [2,36 (с) и 2,34 (с), всего 3H]; 388,8 (наблюдается картина изотопа хлора)
67	Пример 36[29]; **P6**		7,98 (ш с, 1H), 5,55-5,46 (м, 1H), 4,76-4,70 (м, 4H), 4,58-4,51 (м, 2H), 4,29-4,23 (м, 2H), [2,64 (с) и 2,63 (с), всего 3H], 2,33 (с, 3H); 365,9 (наблюдается картина изотопа хлора)
68	Пример 4[30]; **C48**		1,51 минут[31], 392,1
69	Пример 4[30]; **C48**		1,82 минут[31], 377,1

70	Пример 4[30]; **C48**		1,55 минут[31], 393,1
71	Пример 4[30]; **C48**		1,12 минут[31], 352,2
72	Пример 4[30]; **C48**		1,68 минут[31], 362,2
73	Пример 4[30]; **C48**		1,40 минут[31], 392,2
74	Пример 4[30]; **C48**		1,40 минут[31], 392,2
75	Пример 4[30]; **C48**		1,43 минут[31], 378,1
76	Пример 16[32]; **P1**, **C59**		2,20 минут[33], 359,3
77	Пример 16[34]; **P1**, **C59**		2,70 минут[33], 307,3
78	Пример 4[30]; **C48**		^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 2,31 (с, 3 H) 2,49 (с, 3 H) 2,89 (т, *J*=7,03 Гц, 2 H) 3,12 (м, 1 H) 3,55 - 3,60 (м, 2 H) 4,06 (т, *J*=7,53 Гц, 2 H) 4,70 (д, *J*=4,52 Гц, 2 H) 4,81-4,88 (м, 2 H) 6,48 (д, *J*=8,53 Гц, 2 H) 6,70 (т, *J*=7,28 Гц, 1 H) 7,06 (с, 1 H) 7,16 (т, *J*=7,78 Гц, 2 H)

1. Анализ ^{1}H ЯМР спектров показал, что данные примеры могут существовать в виде смеси ротамеров в растворе.

2. Реакция C38 с N-хлорсукцинимидом с последующим удалением трет-бутоксикарбонильной группы хлороводородом давала требуемый 3-хлор-2-метокси-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин.

3. Пример 3 (800 нмоль) инкубировали с микросомами печени (от самок кроликов; 2,0 мг/мл), хлоридом магния (3,3 мМ) и NADPH (1,3 мМ), в 0,1М калийфосфатном буфере (pH 7,4; общий объем раствора для инкубирования, 40 мл). Реакционную смесь встряхивали при 37°C на водяной бане в течение

45 мин, после чего добавляли ацетонитрил (40 мл) и смесь центрифугировали при 1700 г в течение 5 мин. Супернатант подвергали вакуумному центрифугированию до объема приблизительно 15 мл, в который добавляли муравьиную кислоту (0,5 мл), ацетонитрил (0,5 мл) и воду (достаточно, чтобы достичь общего объема 50 мл). Данную смесь центрифугировали при 40000 г в течение 30 мин. Супернатант чистили с применением хроматографии с обращенной фазой (колонка: Agilent Polaris C18, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,1% водной муравьиной кислоты; мобильная фаза B: ацетонитрил; градиент: 2% B от 0 до 5 мин; от 2% B до 20% B на 65 мин; от 20% B до 95% B при 75 мин), получая пример 24. Выход: 17 мкг, 11 нмоль, 1%.

4. [1-(Пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту синтезировали из C41, используя общий способ, описанный для превращения C41 в C43 в примере 1.

5. Взаимодействие C38 с N-хлорсукцинимидом обеспечивало трет-бутил 3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат, который подвергался взаимодействию с триметилбороксином в присутствии палладия(II) ацетата, трициклогексилфосфина и цезия карбонат, получая трет-бутил 2-метокси-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат. Удаление защитной группы хлороводородом давало требуемый 2-метокси-3,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин.

6. Взаимодействие C41 с 3,5-дихлорпиридазином осуществляли, используя цезия бромид и триэтиламин, получая этил [1-(6-хлорпиридазин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетат. Восстановительное удаление хлора путем гидрогенизирования над палладием на угле, с последующим гидролизом сложного эфира с гидроксидом лития, давала [1-(пиридазин-4-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту.

7. Взаимодействие C38 с N-хлорсукцинимидом обеспечивало трет-бутил 3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат, который подвергали отщеплению метилового простого эфира хлороводородом, с последующим повторным введением трет-бутоксикарбонильной защитной группы, получая трет-бутил 3-хлор-4-метил-2-оксо-1,2,5,7-тетрагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат. Взаимодействие с натрия хлор(дифтор)ацетатом и калия карбонатом обеспечивало трет-бутил 3-хлор-2-(дифторметокси)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат; удаление защитной группы хлороводородом давало требуемый 3-хлор-2-(дифторметокси)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин.

8. На конечной стадии синтеза метиловый простой эфир расщепляли путем воздействия бора трихлорида, получая пример 33.

9. Взаимодействие C41 с 4-хлорпиримидином осуществляли, используя цезия бромид и триэтиламин, получая этил [1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетат; гидролиз сложного эфира лития гидроксидом давал [1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту.

10. Взаимодействие P2 и C66 с бис(пентафторфенил)карбонатом и триэтиламином обеспечивало Пример 36.

11. Циклопропанирование этил (2E)-3-(пиридин-3-ил)проп-2-еноата осуществляли путем реакции с триметилсульфоксонию йодидом и натрия гидридом, получая этил транс-2-(пиридин-3-ил)циклопропанкарбоксилат. Данное вещество восстанавливали лития алюмогидридом и полученный в результате первичный спирт превращали в хлорид путем обработки тионилхлоридом; последующее замещение, используя калия цианид, обеспечивало [транс-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]ацетонитрил, который гидролизовали до кислоты путем обработки гидрохлоридной кислотой. Воздействие серной кислоты и метанола затем давало требуемый метил [транс-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]ацетат.

12. Рацемическую смесь из примеров 37 и 38 разделяли на ее компоненты энантиомеры с применением сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 мкм; мобильная фаза: 9:1 углерода диоксид/метанол). Пример 37 представлял собой первый энантиомер элюирования и пример 38 представлял собой второй энантиомер элюирования.

13. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 4,6×100 мм, 5 мкм; мобильная фаза: 85:15 углерода диоксид/метанол; скорость потока: 1,5 мл/мин.

14. Использовали этил[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетат; см. примечание 9.

15. Превращение C9 в трет-бутил 2-(гидроксиметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C12 из C3 в получении P3. Взаимодействие с йодметаном и натрия гидридом затем обеспечивало метиловый простой эфир и последующее снятие защиты хлороводородом давало требуемый 2-(метоксиметил)-3,4-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин.

16. Взаимодействие C41 с 4-хлор-N-этилпиримидин-2-амином и цезия карбонатом, с последующим гидролизом сложного эфира лития гидроксидом, давало {1-[2-(этиламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}уксусную кислоту.

17. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1× 50 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,0375% трифторуксусная кислота в воде; мобильная фаза B: 0,01875% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% B в течение 0,6 мин; от 5 до 100% B в течение 3,4 мин; скорость потока: 0,8 мл/мин.

18. Реакция по Бухвальду с использованием RuPhos между C41 и 6-хлор-N-(пропан-2-ил)пиримидин-4-амином с последующим гидролизом сложного эфира лития гидроксидом обеспечивала {1-[6-(пропан-2-иламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}уксусную кислоту.

19. Взаимодействие C41 с 6-хлор-2-метилимидазо[1,2-b]пиридазином, цезия карбонатом и калия фторидом с последующим гидролизом сложного эфира лития гидроксидом обеспечивало [1-(2-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту.

20. Взаимодействие C41 с 2-бром-1,3,4-тиадиазолом осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C42 из C41 в примере 1, получая этил [1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил]ацетат.

21. Требуемый 3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин синтезировали следующим образом: C26 превращался в трет-бутил 3-хлор-2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбоксилат, используя способ, описанный для синтеза C12 из C3 в получении P3. Образование метилового простого эфира с использованием йодметана и натрия гидрида затем с последующим удалением защитной группы хлороводородом.

22. Взаимодействие C41 с 5-бром-2-фторпиридином проводилось с использованием способа, описанного для синтеза C50 из C41 и C49 в примере 4; гидролиза сложного эфира лития гидроксидом, затем давало требуемую [1-(6-фторпиридин-3-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту.

23. 5-Бромпиримидин подвергался взаимодействию с C59, используя способ, описанный для синтеза C60 и C61 в Примере 16. Компонентные энантиомеры продукта разделяли с применением сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2, 5 мкм; мобильная фаза: 9:1 углерода диоксид/(ацетонитрил, содержащий 0,2% аммония гидроксида)]. Второй энантиомер элюирования (ENT-2) окисляли до соответствующей карбоновой кислоты, используя процедуру, описанную в примере 16 для превращения C60 в C62, получая единичный энантиомер [транс-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил]уксусной кислоты из ENT-2.

24. В данном случае 3-бромпиридин использовали и промежуточное соединение [транс-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]уксусную кислоту применяли в виде рацемата. Рацемическую смесь конечного продукта разделяли на его компоненты энантиомеры с применением сверхкритической жидкостной хроматографии [колонка: Chiral Technologies Chiralpak AD, 10 мкм; мобильная фаза: 55:45 углерода диоксид/(метанол, содержащий 0,1% аммония гидроксида)]. Первый энантиомер элюирования, который демонстрировал отрицательное (-) вращение, обозначали как пример 54 (ENT-1); второй энантиомер элюирования, который демонстрировал положительное (+) вращение, обозначали как пример 55 (ENT-2).

25. Промежуточное соединение этил [1-(2-цианопиридин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетат синтезировали путем взаимодействия C41 с 4-хлорпиридин-2-карбонитрилом в присутствии аминного основания.

26. Взаимодействие C41 с 4-йод-2-метоксипиридином осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C42 из C41 в примере 1, получая этил [1-(2-метоксипиридин-4-ил)азетидин-3-ил]ацетат.

27. Взаимодействие C41 с 4-йодпиридином осуществляли, используя способ, описанный для синтеза C50 из C49 в примере 4; гидролиз сложного эфира лития гидроксидом затем давал [1-(пиридин-4-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту.

28. Требуемый 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ол синтезировали из азетидин-3-ола и 2-бром-1,3,4-тиадиазола в присутствии три(дибензилиденацетон)дипалладия(0), 1,1'-бинафталин-2-ил(ди-трет-бутил)фосфана (TrixiePhos) и цезия карбоната.

29. Взаимодействие азетидин-3-ола и 5-бром-1,2,4-тиадиазола в присутствии калия карбоната обеспечивало 1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ол.

30. Темплат посредованный C48 синтезировали как показано в примере 3. Примеры 68-75 и пример 78 синтезировали путем взаимодействия промежуточного соединения C48 с соответствующими арилбромидами, используя условия конденсации, описанные в примере 4, стадия 2 [Pd2(dba)3, Xantphos, Cs_2CO_3, 1,4-диоксан].

31. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6× 50 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,05% трифторуксусная кислота в воде; мобильная фаза B: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 5 до 95% B в течение 4 мин; затем удерживали 95% до 5 мин; скорость потока: 2 мл/мин.

32. Желаемое соединение получали, следуя такой же процедуре, как и в примере 16, причем конденсацию промежуточного соединения C59 осуществляли с 7-бромхиназолином.

33. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6× 50 мм, 5 мкм; мобильная фаза A: 0,05% трифторуксусная кислота в воде; мобильная фаза B: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: удерживали 5% B до 1 мин, затем от 5 до 95% B до 4 мин, затем удерживали при 95% B до 5 мин; скорость потока: 2 мл/мин.

34. Желаемое соединение получали, следуя такой же процедуре, как и в примере 16, причем конденсацию промежуточного соединения C59 осуществляли с бромбензолом.

Аффинность связывания PAM M4 для соединений согласно представленному изобретению определяли с использованием следующего(их) биологического(их) анализа(ов).

Биологические анализы.

Анализ M4 Pam цАМФ.

Анализ цАМФ M4 был разработан для определения продуктивности и эффективности мускариновых положительных аллостерических модуляторов (PAM). Человеческие рецепторы M4 стабильно экспрессировались в клетках человеческой эмбриональной почки (HEK293), экспрессированных с помощью технологии цАМФ Promega GloSensor™.

Клетки: клетки HEK293 GloSensor, экспрессирующие клетки hM4, культивировали в питательной среде, содержащей DMEM с 10% FBS, 1% пенициллина/стрептомицина, 500 мкг/мл G418, 200 мкг/мл гигромицина B и 1% Glutamax. Когда клетки выросли до слияния на 80-90%, клетки собирали и высевали с плотностью 25000 клеток на 40 мкл в 384 лунковые планшеты с белыми стенками (Becton Dickinson 356661). Планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO_2 для использования через 24 ч.

Получение соединения для скрининга агониста: Исследованные соединения первоначально готовили в виде 100% исходных растворов ДМСО, затем переносили и серийно разбавляли в 384-луночных планшетах для соединений (Matrix # 4325). Каждое соединение тестировалось в 10 концентрациях в двух экземплярах на эксперимент. На планшеты с соединениями наносят 0,2 мкл/лунку агониста при 400-кратной конечной концентрации анализа.

Положительный и отрицательный контроли для ответа агониста одного соединения составляли 10 мкМ ацетилхолина (Sigma # A2661) и ДМСО соответственно. EC_{20} ацетилхолина также использовали для определения активностей PAM.

Анализ цАМФ: реагент Promega GloSensor™ (Promega # E1291) предварительно был аликвотирован. Для каждого эксперимента исходный раствор GloSensor™ оттаивали и готовили уравновешивающую среду с 88% CO_2-независимой средой (Invitrogen # 18045088), 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 2%-ным исходным раствором реагента GloSensor™ цАМФ. Исходный раствор был смешанным. Культуральные среды в клеточных планшетах отбрасывали, затем заменяли на 40 мкл/лунку предварительно нагретой уравновешивающей среды, затем инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 2 ч. Во время инкубирования готовили стимулирующую среду, содержащую агонист и EC_{20} ацетилхолин. CO_2-независимая среда, содержащая 50 нМ (нано вместо милли) изопротеренола, представляющего собой EC_{80} активности b-адренергического рецептора (Sigma # 16504, 400-кратная конечная концентрация) и EC_{20} ацетилхолин в 1,25% ДМСО, добавляли во все колонки планшета соединений, за исключением столбца 12 для того, чтобы обеспечить контроль EC_0. Контрольные лунки EC_0 получали стимулирующую среду, которая не содержала EC_{20} ацетилхолина. Соединения теперь в 5 раз превышают конечную концентрацию анализа. Планшет перемешивали с использованием планшетной мешалки. В конце 2-часового инкубирования GloSensor™, добавляют 10 мкл CO_2-независимой среды, содержащей агонист, EC_{20} ацетилхолин и изопротеренол, в планшет с клетками. Планшет с клетками затем инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем считывали с использованием планшетного ридера EnVision (Perkin Elmer).

Анализ данных: данные были экспортированы из планшет-ридера EnVision. Эффект в процентах для каждой лунки определяли, используя средние значения для положительного и отрицательного контролей в каждом планшете для каждого считывания, в частности

100×(соединение - отрицательный контроль)/(положительный контроль - отрицательный контроль).

Кривые доза-ответ были подобраны к данным о процентном эффекте соединения с использованием четырехпараметрической модели логистического соответствия. Данные были представлены как EC_{50} и E_{max}, причем E_{max} представляет собой максимальную асимптотику кривой зависимости от дозы.

Таблица 7. Биологическая активность примеров 1-78

Номер примера	M4 GloSensor EC_{50} Серединный асимптотический максимум (%)[a]	M4 GloSensor EC_{50} (нМ)[a]	Название по IUPAC
1	89,5[b]	24,9[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
2	94,4	19,8	2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
3	95,1[b]	36,3[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон
4	100	24,2	2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
5	98,2	8,88	2-[1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
6	92,4	9,75	1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон

7	99,8[b]	17,4[b]	1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
8	99,1	22,7	2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанон
9	86,5[b]	17,2[b]	1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
10	99,5[c]	28,9[c]	2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанон
11	104[b]	12,3[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
12	119[b]	7,10[b]	1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
13	101[b]	2,04[b]	1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
14	62,5	9080	2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон, ENT-1
15	106	28,0	2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,4,5-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон, ENT-2

16	N.D.[d]	>10000[c]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[(1*S*,2*R*)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанон
17	107[c]	71,9[c]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[(1*R*,2*S*)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанон
18	89,0[c]	37,7[c]	1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[(1*R*,2*S*)-2-(6-метилпиридин-3-ил)циклопропил]этанон
19	87,5	178	2,4-диметил-*N*-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксамид
20	58,0	51,1	1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
21	86,6[b]	23,9[b]	1-(2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
22	109[b]	4,82[b]	1-(3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
23	92,2[b]	6,23[b]	2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
24	93,8	31,0	1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон

25	78,7[c]	25,7[c]	2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанон
26	117	13,9	1-(3-хлор-2-метокси-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
27	94,4	16,8	1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
28	116	21,6	1-(2-метокси-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
29	99,8	26,1	1-(2-метокси-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
30	103	30,3	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридазин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон
31	89,3	17,8	1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
32	109	11,0	1-[3-хлор-2-(дифторметокси)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
33	100[c]	14,0[c]	1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон

34	86,0[c]	18,0[c]	1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
35	87,9	2,56	2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
36	93,0	10,4	1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
37	85,8	1790	2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон, ENT-1
38	111	15,9	2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон, ENT-2
39	96,4[b]	<1,39[b]	1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон
40	97,9[c]	23,6[c]	1-[2-(метоксиметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
41	95,6[b]	7,35[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(этиламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
42	93,9[b]	5,05[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[6-(пропан-2-иламино)пиримидин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон

43	88,6[c]	25,2[c]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-ил)азетидин-3-ил]этанон
44	112	16,8	1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил]этанон
45	93,5[c]	15,6[c]	1-[2-(дифторметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
46	106	9,53	2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-(2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
47	110	2,19	1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
48	105	2,99	1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
49	101[c]	11,2[c]	1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-[1-(6-фторпиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанон
50	99,2[c]	14,3[c]	2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}-1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]этанон

51	102[c]	4,75[c]	1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил]этанон, из ENT-2 в примечании 23, Таблица 6
52	111[c]	4,68[c]	1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметокси)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
53	104[c]	38,6[c]	1-[2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанон
54	80,0[c]	8650[c]	(-)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]этанон, ENT-1
55	99,5	40,5	(+)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(пиридин-3-ил)циклопропил]этанон, ENT-2
56	71,8[c]	209[c]	2-(2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
57	96,1	94,2	4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}пиридин-2-карбонитрил
58	98,8	88,8	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон
59	93,5	816	2-циклопропил-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон, формиатная соль

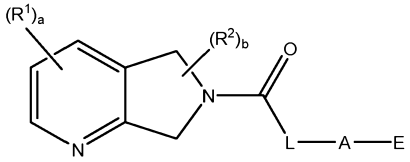
60	96,0	102	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-4-ил)азетидин-3-ил]этанон
61	90,8[b]	60,5[b]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиримидин-5-ил)азетидин-3-ил]этанон
62	47,0	95,7	1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил 2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
63	51,8[c]	42,4[c]	1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 2-(дифторметил)-3,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
64	88,5[c]	40,2[c]	1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
65	88,2[c]	62,6[c]	1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)азетидин-3-ил 2,3,4-триметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
66	163[c]	52,3[c]	1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил 3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
67	98,6[c]	18,5[c]	1-(1,2,4-тиадиазол-5-ил)азетидин-3-ил 3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-карбоксилат
68	99,4	485	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[4-(3-метилоксетан-3-ил)фенил]азетидин-3-ил}этанон

69	41,5	1356	3-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-4-метоксибензонитрил
70	95,0	184	4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-N,N-диметилбензамид
71	90,5	195	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-{1-[4-(гидроксиметил)фенил]азетидин-3-ил}этанон
72	90,6	537	2-[1-(4-циклопропилфенил)азетидин-3-ил]-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
73	95,3	90,5	2-(1-{4-[циклопропил(гидрокси)метил]фенил}азетидин-3-ил)-1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этанон
74	84,4	460	(5-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-2-метоксифенил)ацетонитрил
75	89,2	105	4-{3-[2-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-оксоэтил]азетидин-1-ил}-*N*-метилбензамид
76	45	1397	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-(хиназолин-7-ил)циклопропил]этанон
77	176[c]	2884[c]	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-[*транс*-2-фенилциклопропил]этанон
78	97,3	88,1	1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-2-(1-фенилазетидин-3-ил)этанон

a. Значение представляет собой среднее геометрическое 2-4 определений, если не указано другое.
b. Значение представляет собой среднее геометрическое ≥5 определений.
c. Значение представляет собой одно определение.
d. Не определялось.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где

каждый R^1, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси, при этом (C_1-C_6)алкил необязательно замещен 1-2 галогенами или гидрокси, (C_1-C_6)алкилтио и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещены 1-2 галогенами;

a представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2 и 3;

каждый R^2, когда присутствует, представляет собой (C_1-C_6)алкил;

b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

L выбирают из -$(CH_2)_m$-, -O-, или -NH-, где m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2;

A отсутствует или выбирают из группы, состоящей из (C_3-C_6)циклоалкила и (4-6-членного) гетероциклоалкила, причем гетероциклоалкил содержит 1 атом азота, при условии, что, когда L представляет собой -NH-, A представляет собой (C_3-C_6)циклоалкил или (4-6-членный) гетероциклоалкил;

E выбирают из (C_3-C_{10})циклоалкила, (C_6-C_{10})арила и (5-10-членного) гетероарила, содержащего 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O или S, причем указанный циклоалкил, арил и гетероарил замещены от 0 до 3 заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси, (C_3-C_6)циклоалкила, метилоксетанила, -$N(R^3)(R^4)$ и -$C(=O)N(R^3)(R^4)$, при этом (C_1-C_6)алкил, (C_1-C_6)алкилтио, (C_1-C_6)алкокси и (C_3-C_6)циклоалкил необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и (C_3-C_6)циклоалкила, при условии, что, когда L представляет собой -NH-, E представляет собой (5-10-членный) гетероарил; и

R^3 и R^4 в каждом случае каждый независимо выбирают из водорода или (C_1-C_6)алкила.

2. Соединение по п.1, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где L представляет собой -$(CH_2)_m$- и m представляет собой целое число, выбранное из 1 и 2.

3. Соединение по какому-либо одному из пп.1, 2, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где A представляет собой (C_3-C_6)циклоалкил, выбранный из группы, состоящей из циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

4. Соединение по п.3, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где A представляет собой циклопропил.

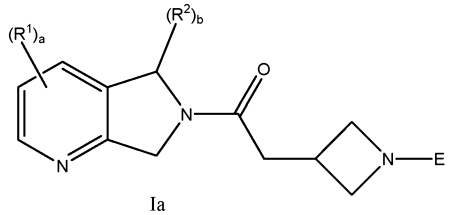
5. Соединение по какому-либо одному из пп.1, 2, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где A представляет собой (4-6-членный) гетероциклоалкил, выбранный из группы, состоящей из азетидинила, пирролидинила, пиперидинила.

6. Соединение по п.5, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где A представляет собой (4-6-членный) гетероциклоалкил и гетероциклоалкил представляет собой азетидинил.

7. Соединение по какому-либо одному из пп.1-6, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где E представляет собой (5-10-членный) гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из триазолила, имидазолила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- или 1,3,4-оксадиазолила, оксазолила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, индолила, индазолила, бензофуранила, бензимидазолила, бензотиенила, бензоксадиазолила, бензотиазолила, изобензотиофуранила, бензотиофуранила, бензизоксазолила, бензоксазолила, фуранопиридинила, имидазопиридинила, пирролопиридинила, пиразолопиридинила, тиенопиридинила, хинолинила, изохинолинила, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -$N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

8. Соединение по п.7, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где гетероарил представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из триазолила, имидазолила, пиразолила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила и пиридазинила, причем указанный азотсодержащий гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, -$N(R^3)(R^4)$, необязательно замещенного (C_1-C_6)алкила и необязательно замещенного (C_1-C_6)алкокси.

9. Соединение формулы Ia



Ia

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где

каждый R^1 независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)алкила и (C_1-C_6)алкокси, причем (C_1-C_6)алкил необязательно замещен 1-2 галогенами или гидрокси и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещен 1-2 галогенами;

a представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

R^2, когда присутствует, представляет собой (C_1-C_6)алкил;

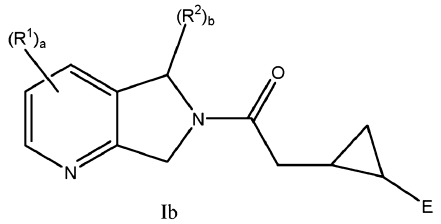
b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

E представляет собой (5-6-членный) гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, N, O или S, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси и $-N(R^3)(R^4)$, причем (C_1-C_6)алкил и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и (C_3-C_6)циклоалкила, и

R^3 и R^4 в каждом случае каждый независимо выбирают из водорода и (C_1-C_6)алкила.

10. Соединение по п.9, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где E представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, который выбирают из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинил.

11. Соединение формулы Ib



Ib

или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где

каждый R^1, независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_6)алкила и (C_1-C_6)алкокси, причем (C_1-C_6)алкил необязательно замещен 1-2 галогенами или гидрокси и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещен 1-2 галогенами;

a представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

R^2, когда присутствует, представляет собой (C_1-C_6)алкил;

b представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

E представляет собой (5-6-членный) гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, N, O или S, причем указанный гетероарил необязательно замещен от одного до трех заместителями, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси и $-N(R^3)(R^4)$, причем (C_1-C_6)алкил и (C_1-C_6)алкокси необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, циано и (C_3-C_6)циклоалкила, и

R^3 и R^4 в каждом случае каждый независимо выбирают из водорода и (C_1-C_6)алкила.

12. Соединение по п.11, или его N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль соединения или N-оксида, где E представляет собой (5-6-членный) азотсодержащий гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила, тиадиазолила, пиридинила, пиримидинила и пиразинила.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из 1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[1-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ил]этанона,

1-[2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-[3-хлор-2-(метоксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(дифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона,

1-(3-хлор-2,4-диметил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-[транс-2-(пиримидин-5-ил)циклопропил]этанона и

1-[2-(гидроксиметил)-4-метил-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил]-2-{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]азетидин-3-ил}этанона, или его N-оксид, или его фармацевтически приемлемая соль,

или фармацевтически приемлемая соль N-оксида.

14. Фармацевтическая композиция для лечения M4-опосредованного заболевания или расстройства, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, или N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо одному из пп.1-13, и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Способ лечения M4-опосредованного заболевания или расстройства у пациента, где указанный способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения, или N-оксида, или фармацевтически приемлемой соли по какому-либо одному из пп.1-13.

16. Способ по п.15, где M4-опосредованное заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, которое выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, шизофрении или психоза, боли, зависимости, расстройства сна, когнитивного расстройства, болезни Паркинсона, дискинезии, индуцированной леводопой при болезни Паркинсона, болезни Хантингтона и дискинезии.

17. Способ по п.15, где M4-опосредованное заболевание или расстройство представляет собой заболевание или расстройство, которое выбирают из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, шизофрении или психоза, боли, зависимости и расстройства сна.

18. Способ по п.16, где M4-опосредованное заболевание или расстройство представляет собой когнитивное расстройство, при этом когнитивное расстройство представляет собой легкое когнитивное нарушение функции.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2