



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **100459**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 239/88 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2011 07595**

(22) Дата подання заявки: **19.11.2009**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.12.2012**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **61/199,740**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **20.11.2008**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **26.09.2011, Бюл.№ 18**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.12.2012, Бюл.№ 24**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/US2009/065060,
19.11.2009**

(72) Винахідник(и):

**Кудук Скотт Д. (US),
Бішор Дуглас С. (US),
Ді Марко Крістіна Нг (US),
Грішок Томас Дж. (US)**

(73) Власник(и):

**МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП.,
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-
0907, United States of America (US)**

(74) Представник:

**Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр.
№115**

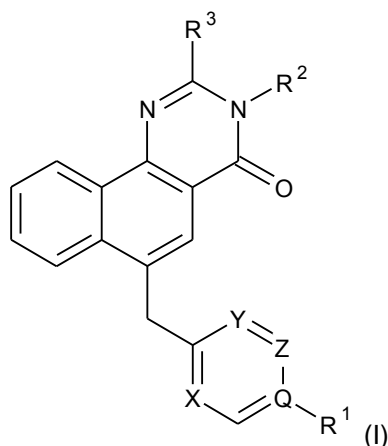
(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

**WO 2008/002621 A (MERCK & CO INC [US];
LINDSLEY CRAIG [US]; SHIPE WILLIAM D
[US]; YANG F), 03.01.2008
EP 1122253 A (SUMITOMO PHARMA [JP]),
08.08.2001
US 5753663 A (FLIPPIN LEE ALLEN [US] ET
AL), 19.05.1998**

**(54) АРИЛМЕТИЛБЕНЗОХІНАЗОЛІНОНИ ЯК ПОЗИТИВНІ АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРА
M1**

(57) Реферат:

UA 100459 C2



Даний винахід стосується похідних бензохіназолінону формули (I), які є позитивними алостеричними модуляторами рецептора M1 і які є застосовними при лікуванні захворювань, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, шизофренія, болісні порушення або порушення сну.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і застосування сполук і композицій при лікуванні захворювань, опосередковуваних рецептором M1.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Винахід стосується класу похідних арилметилбензохіназолінонів, їх солей, фармацевтичних композицій, що їх містять, і їх застосування для лікування людини. Зокрема, винахід стосується класу похідних бензохіназолінону, які є позитивними алостеричними модуляторами мускаринового рецептора M1 і тому є застосовними при лікуванні хвороби Альцгеймера й інших захворювань, опосередковуваних мускариновим рецептором M1.

Рівень техніки винаходу

Хвороба Альцгеймера є поширеним нейродегенеративним захворюванням, що уражує людей похилого віку і приводить до прогресуючого ослаблення пам'яті, втрати мови і зорово-просторового сприйняття і порушень поведінки. Характеристики захворювання включають дегенерацію холінергічних нейронів у корі головного мозку, гіпокампі, базальному передньому мозку й інших областях головного мозку, нейрофібрилярних клубків і акумуляцію амілоїдного β -пептиду (A β). A β є пептидом з 39-43 амінокислотами, продукованим у головному мозку процесуванням бета-амілоїдного білка-попередника (APP) ферментом, що розщеплює бета-амілоїдний білок (бета-секретазою або BACI) і гамма-секретазою. Процесинг приводить до акумуляції A β у головному мозку.

Холінергічна нейропередача включає зв'язування ацетилхоліну або з нікотинним рецептором ацетилхоліну (nAChR), або з мускариновим рецептором ацетилхоліну (mAChR). Була запропонована гіпотеза, що холінергічна гіпофункція сприяє порушенням пізнавальної здатності у пацієнтів, які страждають на хворобу Альцгеймера. Тому інгібітори ацетилхолінестерази, які інгібують гідроліз ацетилхоліну, були схвалені в Сполучених Штатах для застосування при лікуванні когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Хоча інгібітори ацетилхолінестерази забезпечують деяке когнітивне поліпшення у пацієнтів із хворобою Альцгеймера, було показано, що терапія не змінює патологію, що лежить в основі захворювання.

Другою потенційною фармакотерапевтичною мішенню для протидії холінергічній гіпофункції є активація мускаринових рецепторів. Мускаринові рецептори превалюють у всьому організмі. П'ять різних мускаринових рецепторів (M1-M5) ідентифіковано у ссавців. У центральній нервовій системі мускаринові рецептори беруть участь у когнітивній, поведінковій, сенсорній, руховій і автономній функціях. Виявлено, що мускариновий рецептор M1, що превалює в корі головного мозку, гіпокампі і смугастому тілі, відіграє основну роль у пізнавальному процесі і, вважається, що відіграє роль у патофізіології хвороби Альцгеймера. Див. Eglen et al., *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 2001, 22:8, 409-414. Крім того, на відміну від інгібіторів ацетилхолінестерази, які, як відомо, забезпечують тільки симптоматичне лікування, агоністи M1 мають також потенціал для лікування механізму хвороби Альцгеймера, що лежить в основі захворювання. Холінергічна гіпотеза хвороби Альцгеймера пов'язана як з β -амілоїдом, так і гіперфосфорилованим тау-білком. Утворення β -амілоїду може зменшувати сполучення мускаринового рецептора з G-білками. Виявлено, що стимуляція мускаринового рецептора M1 збільшує утворення нейропротективного фрагмента α APPs, тим самим запобігаючи утворенню пептиду A β . Таким чином, агоністи M1 можуть змінювати процесинг APP і збільшувати секрецію α APPs. Див. Fisher, *Jpn J Pharmacol*, 2000, 84:101-112.

Однак, ліганди M1, які були розроблені і досліджені для лікування хвороби Альцгеймера, викликають побічні дії, звичайні для інших лігандів мускаринових рецепторів, такі як пітливість, нудота і діарея. Див. Spalding et al., *Mol Pharmacol*, 2002, 61:6, 1297-1302.

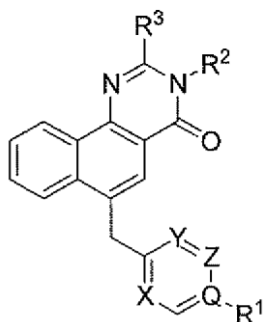
Відомо, що мускаринові рецептори містять один або декілька алостеричних сайтів, які можуть змінювати афінність, з якою мускаринові ліганди зв'язуються з основними зв'язувальними або ортостеричними сайтами. Див., наприклад, Lazareno S. et al., *Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505; Lazareno S. et al., *Mol Pharmacol*, 2000, 58, 194-207.

Таким чином, вважається, що сполуки винаходу, які є позитивними алостеричними модуляторами мускаринового рецептора M1, є застосовними при лікуванні хвороби Альцгеймера й інших захворювань, опосередковуваних мускариновим рецептором M1.

Суть винаходу

Даний винахід стосується нових похідних арилметилбензохіназолінонів загальної формули

(I)

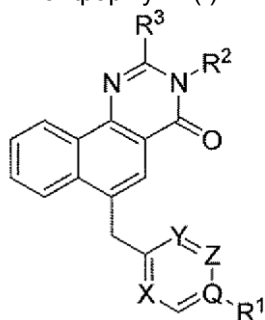


і їх фармацевтично прийнятних солей, які є застосовними як позитивний алостеричний модулятор рецептора M1.

Винахід далі стосується способів лікування пацієнта (переважно людини), що страждає на захворювання або порушення, у яких бере участь рецептор M1, такі як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, введенням пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Винахід стосується також фармацевтичних композицій, які включають ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій, і застосування сполук і фармацевтичних композицій винаходу при лікуванні таких захворювань.

Докладний опис винаходу

В одному варіанті здійснення винахід стосується похідних арилметилбензохіназолінону загальної формули (I)



(I)

і їх фармацевтично прийнятних солей, де кожний з X, Y і Z являє собою CH і Q являє собою C, або один з X, Y, Q і Z являє собою N і інші являють собою CH або C, або X і Y являють собою CH і Q, R¹ і Z зв'язані разом з утворенням нафтильної групи;

R¹ вибраний із групи, яка складається з

(1) водню,

(2) арилу,

(3) гетероарильної групи, що є циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, причому атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,

(4) галогену,

(5) -CN,

(6) -O-C₁₋₆алкілу,

(7) -C₁₋₆алкілу,

(8) -C₂₋₆алкенілу,

(9) -S(=O)_n-R⁴,

(10) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

(a) галогеном,

(b) гідрокси,

(c) -O-C₁₋₆алкілом,

(d) -C₁₋₆алкілом,

(e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,

(f) -N(R^{5A}R^{5B}),

- (g) $-S(=O)_n-R^8$ або
 (h) оксо,
 за умови, що, коли Q являє собою N, то R^1 відсутній;
 R^2 вибраний із групи, яка складається з
- 5 (1) водню,
 (2) арилу,
 (3) гетероарильної групи, що є циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, причому зазначені атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,
- 10 (4) гетероциклічної групи, що є неароматичною циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, вибраних з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,
 (5) $-O-C_{1-6}$ алкілу,
 (6) $-C_{1-6}$ алкілу,
 15 (7) $-C_{2-6}$ алкенілу,
 (8) $-S(=O)_n-R^4$,
 (9) $-C_{3-8}$ циклоалкілу,
 (10) $-C_{5-8}$ циклоакенілу,
 (11) $-NR^{5A}R^{5B}$,
- 20 де зазначена арильна, гетероарильна, гетероциклічна, алкільна, алкенільна, циклоалкільна і циклоалкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше
 (a) галогеном,
 (b) гідрокси,
 (c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,
 25 (d) $-C_{1-6}$ алкілом,
 (e) $-S(=O)_n-R^8$,
 (f) $-C_{2-6}$ алкенілом,
 (g) $-CN$,
 (h) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
 30 (i) $-NR^{5A}R^{5B}$,
 (j) оксо,
 (k) арилом,
 (l) гетероарильною групою, що є циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів вуглецю, причому зазначені атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,
- 35 (m) гетероциклічною групою, що є неароматичною циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, вибраних з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,
 (n) $-OC(=O)-R^6$,
- 40 де алкільна, алкенільна, арильна, гетероарильна або гетероциклічна частина необов'язково є заміщеною одним або більше
 (i) галогеном,
 (ii) $-C_{1-6}$ алкілом або
 (iii) $-OC_{1-6}$ алкілом;
 R^3 вибраний із групи, яка складається з
- 45 (1) водню,
 (2) $-C_{1-6}$ алкілу і
 (3) $-S(O)_n-R^4$,
 де зазначена алкільна частина R^3 необов'язково є заміщеною одним або більше
- 50 (a) галогеном,
 (b) ціано і
 (c) $-O-C_{1-6}$ алкілом, де алкільна група необов'язково заміщена одним або декількома атомами галогену;
 R^4 , R^6 і R^8 незалежно вибрані з групи, яка складається з
- 55 (1) водню,
 (2) $-C_{1-6}$ алкілу і
 (3) $-(CH_2)_n$ -арилу,
 де зазначена алкільна або арильна частина R^4 , R^6 і R^8 необов'язково є заміщеною одним або більше
- 60 (a) галогеном,

(b) ціано і

(c) C_{1-6} алкілом, де зазначений алкіл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;

R^{5A} і R^{5B} вибрані з групи, яка складається з

- (1) водню,
- (2) $-C_{1-6}$ алкілу,
- (3) $-C_{3-6}$ циклоалкілу,
- (4) $-C(=O)-O-R^6$,
- (5) $-S(O)_2-R^6$,

або R^{5A} і R^{5B} зв'язані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 2-6-членного карбоциклічного кільця, у якому один або два атоми вуглецю необов'язково замінені на атом азоту, кисню або сірки;

m дорівнює 0 або 1 і

n дорівнює 0, 1 або 2.

У конкретному варіанті здійснення Q являє собою C, кожний з X і Y являє собою CH і Z являє собою N.

В іншому варіанті здійснення кожний з X, Y, Z являє собою CH і Q являє собою C.

В іншому варіанті здійснення кожний з X і Z являють собою CH, Q являє собою C і Y являє собою N.

В іншому варіанті здійснення X і Y являють собою CH і Q, R^1 і Z зв'язані разом з утворенням нафтильної групи.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (I) R^1 вибраний із групи, яка складається

з

(1) галогену (прийнятним є фтор або хлор),

(2) -CN,

(3) $-O-C_{1-6}$ алкілу або

(4) $-C_{1-6}$ алкілу,

де зазначений алкіл необов'язково є заміщеним одним або більше

(a) галогеном,

(b) гідрокси,

(c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,

(d) $-C_{1-6}$ алкілом,

(e) $-C(=O)-O_m-R^6$,

(f) $-NR^{5A}R^{5B}$ або

(g) оксо.

В інших варіантах здійснення сполук формули (I) R^1 вибраний із групи, яка складається з

(1) арилу або

(2) гетероарилу, описуваного вище,

де зазначений арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище.

Прийнятною арильною групою R^1 є феніл. Прийнятні гетероарильні групи R^1 включають піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл. У деяких варіантах здійснення арильна або гетероарильна частина R^1 необов'язково є заміщеною одним або більше

(a) галогеном,

(b) гідрокси,

(c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,

(d) $-C_{1-6}$ алкілом або

(e) $-S(=O)_n-R^8$.

Зразкові групи R^1 включають водень, метил, ізопропіл, 1-гідрокси-1-метилетил, гідроксиметил, ціано, метилсульфоніл, оксо, хлор, метокси, феніл, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-1-іл, 1-ізобутил-1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-4-іл, 3-піридил, 6-фторпіридил-3-іл, 6-метоксипіридил-3-іл, 6-метилпіридил-3-іл, 5-фторпіридил-3-іл, 5-метилпіридил-3-іл, 5-метилпіридил-3-іл, 5-хлорпіридил-3-іл, 5-метоксипіридил-3-іл, 1-метил-1H-імідазоліл і диметиламіно.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (I) R^2 являє собою $-C_{3-8}$ циклоалкіл, такий як цикlopентил або циклогексил, необов'язково заміщений, як описано вище. C_{3-8} циклоалкільна група є прийнятним чином заміщеною одним або більше

(a) гідрокси,

(b) $-O-C_{1-6}$ алкілом або

(c) оксо.

В інших варіантах здійснення R^2 вибраний із групи, яка складається з

(1) арилу або

(2) гетероарилу (описуваного вище), або

(3) $-C_{1-6}$ алкілу, де зазначені арил, гетероарил або алкіл необов'язково заміщені, як описано вище. Прийнятною арильною групою R^2 є феніл. Прийнятні гетероарильні групи R^2 включають

(a) галогеном,

(b) гідрокси,

(c) $-O-C_{1-6}$ алкілом

(d) $-C_{1-6}$ алкілом,

(e) $-CN$,

(f) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,

(g) $-NR^{5A}R^{5B}$,

(h) оксо,

(i) арилом і

(j) гетероарилом.

Зразкові групи R^2 включають 2-гідроксициклогексил (прийнятним є 1S,2S-2-гідроксициклогексил), 2-метоксициклогексил, 2-метил-2-гідроксициклогексил, 2-аміноциклогексил, 2-метиламіноциклогексил, 2-ацетиламіноциклогексил, 2-диметиламіноциклогексил, 2-оксициклогексил, 2-ацетилциклогексил, 2-ацетоксициклогексил, 2-мезиламіноциклогексил, 2-ацетамідоциклогексил, 2-гідроксициклопентил, 5-метил-1H-піразол-3-іл, 1H-піразол-3-іл, 4-(2-тієніл)-1H-піразол-3-іл, 4-(2-піридил)-1H-піразол-3-іл, 4-ціано-2-метил-1H-піразол-3-іл, 4-карбоксietил-2-метил-1H-піразол-3-іл, 3-фторфеніл-1H-піразол-3-іл, (1-етилпіперидин-4-іл)-1H-піразол-4-іл, 3-піридил, 4-піридил, феніл, 2-фторфеніл, 2-метилфеніл, водень, ізобутил, 2-гідроксietил, 2-ціаноетил, метил, аліл, тетрагідропіраніл, циклоалкеніл, 1,2,4-триазол-3-іл, 5-фуран-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл, 5-піридин-2-іл-1,2,4-триазол-3-іл, 1-феніл-1,2,4-триазол-3-іл, 1-метил-1,2,3-триазол-4-іл, 2-метил-1,2,3-триазол-4-іл, індазол-3-іл, азаіндолізін і тетрагідропіразоліпримідин.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (I) R^3 являє собою водень.

В альтернативних варіантах здійснення сполук формули (I) R^3 вибраний з $-C_{1-6}$ алкілу (звичайно метилу або етилу) і $-S(O)_n-R^4$, де R^4 являє собою звичайно $-C_{1-6}$ алкіл, такий як метил або етил.

Зразкові групи R^3 включають водень, метил і метилтіо.

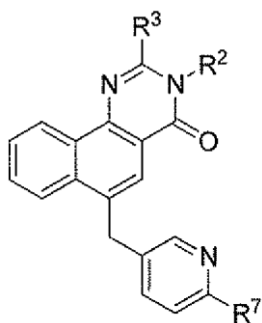
В одному варіанті здійснення винахід стосується способів лікування пацієнта (переважно людини) із захворюваннями, у яких бере участь рецептор M1, такими як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, введенням пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I).

Винахід стосується також застосування сполуки формули (I) для лікування захворювань і порушень, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну.

Винахід стосується також лікарських засобів або фармацевтичних композицій для лікування захворювань або порушень, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, які містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід далі стосується способу виготовлення лікарського засобу або композиції для лікування захворювань або порушень, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, який включає змішування сполуки формули (I) з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями.

У межах групи сполук формули (I) є підгрупа сполук формули (II)



(II)

і їх фармацевтично прийнятних солей, де R^2 і R^3 мають значення, зазначені вище, і R^7 вибраний із групи, яка складається з

- (1) водню,
- (2) арилу,
- (3) гетероарилу (має значення, описані вище),
- (4) галогену,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆алкілу,
- (7) -C₁₋₆алкілу,
- (8) -C₂₋₆алкенілу,
- (9) -S(=O)_n-R⁴ і
- (10) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R^{5A}R^{5B})₂,
- (g) -S(=O)_n-R⁸ і
- (h) оксо.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (II) R^7 вибраний із групи, яка складається з

- (1) галогену (прийнятним є фтор або хлор),
- (2) -CN,
- (3) -O-C₁₋₆алкілу або
- (4) -C₁₋₆алкілу,

де зазначений алкіл необов'язково є заміщеним одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -NR^{5A}R^{5B} і
- (g) оксо.

В інших варіантах здійснення сполук формули (II) R^7 вибраний із групи, яка складається з

- (1) арилу або
- (2) гетероарилу (має значення, описані вище),

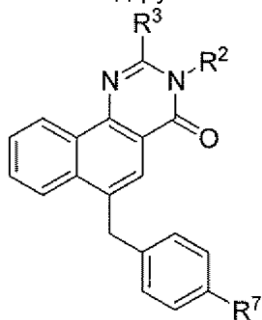
де зазначений арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище.

Прийнятною арильною групою R^7 є феніл. Прийнятні гетероарильні групи R^7 включають піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл. У деяких варіантах здійснення арил або гетероарил R^7 є заміщеним одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом або
- (d) -C₁₋₆алкілом.

Зразкові групи R^7 для сполук формули (II) включають метил, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-1-іл, ціано, метилсульфоніл, хлор, ізопропіл, 1-гідрокси-1-метилетил, гідроксиметил, оксо, 3-піридил, 1-метил-1H-імідазоліл, диметиламіно, ціано, 1-ізобутил-1H-піразол-4-іл, 1H-піразол-4-іл, 6-фторпіридил-3-іл, 6-метоксипіридил-3-іл, 6-метилпіридил-3-іл, 5-фторпіридил-3-іл, 5-метилпіридил-3-іл, 5-метилпіридил-3-іл, 5-хлорпіридил-3-іл і 5-метоксипіридил-3-іл.

В іншій підгрупі в межах групи сполук формули (I) є сполуки формули (III)



(III)

і їх фармацевтично прийнятні солі, де

R^2 і R^3 мають значення, зазначені вище, і R^7 вибраний із групи, яка складається з

- (1) водню,
- (2) арилу,
- (3) гетероарилу (має значення, описані вище),
- (4) галогену,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆алкілу,
- (7) -C₁₋₆алкілу,
- (8) -C₂₋₆алкенілу,
- (9) -S(=O)_n-R⁸ і
- (10) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R^{5A}R^{5B}),
- (g) -S(=O)_n-R⁴ і
- (h) оксо.

У конкретних варіантах здійснення сполук формули (III) R^7 вибраний із групи, яка складається з

- (1) галогену (прийнятним є фтор або хлор),
- (2) -CN,
- (3) -O-C₁₋₆алкілу або
- (4) -C₁₋₆алкілу,

де зазначений алкіл необов'язково заміщений, як описано вище.

В інших варіантах здійснення сполук формули (III) R^7 вибраний із групи, яка складається з

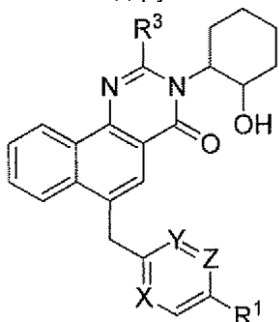
- (1) арилу або
- (2) гетероарилу (має значення, описані вище),

де зазначений арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище. Прийнятна арильна група R^7 являє собою феніл. Прийнятні гетероарильні групи R^7 включають піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл. У деяких варіантах здійснення арил або гетероарил R^7 є заміщеним одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом або
- (d) -C₁₋₆алкілом.

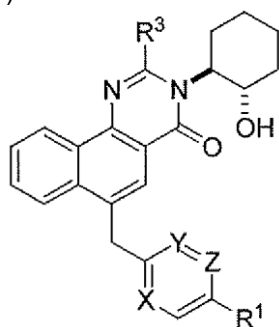
Зразкові групи R^7 для сполуки формули (III) включають метокси, хлор, 1-метил-1H-піразол-4-іл, 3-піридил, феніл, 1H-піразол-1-іл і водень.

В іншій підгрупі в межах групи сполук формули (I) є сполуки формули (IV)



(IV)

- і їх фармацевтично прийнятні солі, де X, Y, Z, R¹ і R³ мають значення, описані вище. У конкретних варіантах здійснення сполуки формули (IV) мають конкретну відносну стереохімію. У цьому варіанті здійснення зв'язки між азотом бензохіназоліну і 1-м атомом вуглецю кільця циклогексилу і зв'язок між гідроксильом і 2-м атомом вуглецю кільця циклогексилу мають транс-конфігурацію (тобто мають протилежні стереохімічні конфігурації), як показано нижче у формулі (IVA)



(IVA)

- Сполуки формули (IVA) мають абсолютну стереохімію або (1S,2S), або (1R,2R).
У конкретних варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) кожний з X і Y являє собою CH і Z являє собою N.
В інших варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) кожний з X, Y і Z являє собою CH.
В інших варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) кожний з X і Z являє собою CH і Y являє собою N. В інших варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) кожний з X і Y являє собою CH і Q, R¹ і Z зв'язані разом з утворенням нафтильної групи.
У конкретних варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) R¹ вибраний із групи, яка складається з
- (1) галогену (прийнятним є фтор або хлор),
 - (2) -CN,
 - (3) -O-C₁₋₆алкілу або
 - (4) -C₁₋₆алкілу,
- де зазначений алкіл необов'язково заміщений, як зазначено вище. Прийнятна алкільна частина R¹ необов'язково є заміщеною одним або більше
- (a) галогеном,
 - (b) гідрокси,
 - (c) -O-C₁₋₆алкілом,
 - (d) -C₁₋₆алкілом,
 - (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
 - (f) -N(R^{5A})(R^{5B}),
 - (g) -S(=O)_n-R⁸ або
 - (h) оксо.
- В інших варіантах здійснення сполук формул (IV) і (IVA) R¹ вибраний із групи, яка складається з
- (1) арилу або

(2) гетероарилу,

де зазначений арил або гетероарил необов'язково заміщений, як описано вище. Прийнятна арильна група R^1 являє собою феніл. Прийнятні гетероарильні групи R^1 включають піридил, піразоліл, піримідиніл і імідазоліл. У деяких варіантах здійснення арильна або гетероарильна

5 частина R^1 є заміщеною одним або більше

- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом або
- (d) -C₁₋₆алкілом.

10 У контексті описані конкретні варіанти здійснення сполук формули (I) прикладів 1-131, такі як рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 1);

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 2);

15 6-(4-метоксибензил)-3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 3);

6-(4-метоксибензил)-3-піридин-3-ілбензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 4);

рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 5);

20 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 6);

рац-5-({3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[*h*]хіназолін-6-іл)метил}піридин-2-карбонітрил (приклад 7);

рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилсульфоніл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 8);

25 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 9);

6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-(2-оксициклогексил)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 10);

транс-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил-рац-ацетат (приклад 11);

30 N-({(1S,2S)-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил}ацетамід (приклад 12);

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропілпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 13);

35 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 14);

рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 15);

рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 16);

40 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метил-1-оксидопіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 17);

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-(піридин-2-ілметил)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 18);

45 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-2-метилбензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он (приклад 19)

і їх фармацевтично прийнятні солі. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі включають сіль амонію, натрію, калію, гідрохлорид, гідробромід і фумарат.

Винахід стосується також способів лікування пацієнта (переважно людини), що страждає на захворювання або порушення, у яких бере участь рецептор M1, такі як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, введенням пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (II), (III), (IV) або (IVA) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід стосується також застосування сполуки формул (II), (III), (IV) або (IVA) для лікування захворювання або порушення, у якому бере участь рецептор M1, такого як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, введенням пацієнту сполуки формули (II), (III), (IV) або (IVA) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід стосується також лікарських засобів або фармацевтичних препаратів для лікування у пацієнта (переважно у людини) захворювань або порушень, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і

порушення сну, які містять сполуку формули (II), (III), (IV) або (IVA) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Винахід стосується також способу виготовлення лікарського засобу або фармацевтичної композиції для лікування захворювань, у яких бере участь рецептор M1, таких як хвороба Альцгеймера, когнітивне порушення, шизофренія, болісні порушення і порушення сну, який включає змішування сполуки формули (II), (III), (IV) або (IVA) або її фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятним носієм.

Коли наявний більше ніж один змінюваний символ у кожній з формул (II), (III), (IV) і (IVA) або в її заміснику, окремі випадки такого символу є незалежними один від одного, якщо не зазначене інакше.

Застосовуваний у контексті термін "алкіл", сам по собі або як частина іншого замісника, означає насичений вуглеводневий радикал з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що має зазначене число атомів вуглецю (наприклад, C_{1-10} алкіл означає алкільну групу, що має від одного до десяти атомів вуглецю). Переважними алкільними групами для застосування у винаході є C_{1-6} алкільні групи, що мають від одного до шести атомів вуглецю. Зразкові алкільні групи включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, гексил і т. д. C_0 алкіл означає (прямий) зв'язок.

Застосовуваний у контексті термін "циклоалкіл", сам по собі або як частина іншого замісника, означає насичений циклічний вуглеводневий радикал, що має зазначене число атомів вуглецю (наприклад, C_{3-12} циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю). Термін "циклоалкіл", застосовуваний у контексті, включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, спіроцикли, містчкові карбоцикли і карбоцикли з конденсованими кільцями.

Переважаючими циклоалкільними групами для застосування у винаході є моноциклічні C_{3-8} циклоалкільні групи, що мають від трьох до восьми атомів вуглецю. Зразкові моноциклічні циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Зразкові містчкові циклоалкільні групи включають адамантил і норборніл. Зразкові конденсовані циклоалкільні групи включають декагідронафталін.

Застосовуваний у контексті термін "алкеніл", сам по собі або як частина іншого замісника, означає вуглеводневий радикал з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що має один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і зазначене число атомів вуглецю (наприклад, C_{2-10} алкеніл означає алкенільну групу, що має від двох до десяти атомів вуглецю). Переважаючими алкенільними групами для застосування у винаході є C_{2-6} алкенільні групи, що мають від двох до шести атомів вуглецю. Зразкові алкенільні групи включають етеніл і пропеніл.

Застосовуваний у контексті термін "циклоалкіл", сам по собі або як частина іншого замісника, означає насичений циклічний вуглеводневий радикал, що має зазначене число атомів вуглецю (наприклад, C_{3-12} циклоалкіл означає циклоалкільну групу, що має від трьох до дванадцяти атомів вуглецю). Термін "циклоалкіл", застосовуваний у контексті, включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, спіроцикли, містчкові карбоцикли і карбоцикли з конденсованими кільцями.

Переважаючими циклоалкільними групами для застосування у винаході є моноциклічні C_{3-8} циклоалкільні групи, що мають від трьох до восьми атомів вуглецю. Зразкові моноциклічні циклоалкільні групи включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Зразкові містчкові циклоалкільні групи включають адамантил і норборніл. Зразкові конденсовані циклоалкільні групи включають декагідронафталін.

Застосовуваний у контексті термін "арил", сам по собі або як частина іншого замісника, означає ароматичний циклічний вуглеводневий радикал. Переважні арильні групи мають від шести до десяти атомів вуглецю. Термін "арил" включає системи з декількома кільцями, а також системи з одним кільцем. Переважні арильні групи для застосування у винаході включають феніл і нафтил.

Термін "арил" включає також конденсовані циклічні вуглеводні, що є частково ароматичними (тобто одне з конденсованих кілець є ароматичним і інше є неароматичним). Зразковою арильною групою, що є частково ароматичною, є інданіл.

Застосовуваний у контексті термін "гетероарил", сам по собі або як частина іншого замісника, означає циклічну або поліциклічну групу, що має в кільці від п'яти до дванадцяти атомів, вибраних із C, N, O і S, у якій щонайменше один атом кільця є атомом O, N або S і в якій щонайменше одне з кілець, що її складають, є ароматичним. Зразкові гетероарильні групи для застосування у винаході включають карбазоліл, карболініл, хроменіл, цинолініл, фураніл, бензофураніл, бензофуразаніл, ізобензофураніл, імідазоліл, бензімідазоліл, бензімідазолоніл, індазоліл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, індолазиніл, індиніл, оксадіазоліл, оксазоліл,

бензоксазоліл, ізоксазоліл, піраніл, піразиніл, піразоліл, бензопіразоліл, піридазиніл, піридил, піримідиніл, піроліл, хіноліл, ізохіноліл, тетразоліл, тiazоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, тієніл, бензотієніл, бензотіазоліл, хіноксалініл, триазиніл і триазоліл і їх N-оксиди.

В одному такому варіанті здійснення гетероарильні групи мають 5 або 6 атомів у кільці.

Наприклад, одна підгрупа гетероарильних груп має в кільці 5 або 6 атомів і один гетероатом, що є атомом азоту. Зразковими гетероарильними групами в даному варіанті здійснення є піридил і піроліл.

Інша підгрупа гетероарильних груп має в кільці 5 або 6 атомів і два гетероатоми, що вибрані з атомів сірки й азоту. Зразковими гетероарильними групами в даному варіанті здійснення є піразоліл, імідазоліл і тієніл.

Інша підгрупа гетероарильних груп має в кільці 5 або 6 атомів і три гетероатоми, що вибрані з атомів сірки й азоту. Зразкові гетероарильні групи в даному варіанті здійснення включають триазоліл.

Інша підгрупа гетероарильних груп має в кільці 7, 8 або 9 атомів і два гетероатоми, що вибрані з атомів кисню, сірки й азоту. Зразковими гетероарильними групами в даному варіанті здійснення є індазол і азаіндолізін.

Термін "гетероарил" включає також конденсовані гетероциклічні кільця, що є частково ароматичними (тобто одне з конденсованих кілець є ароматичним і інше є неароматичним). Прикладом гетероарильної групи, що є частково ароматичною, є бензодіоксол.

Коли гетероарильна група, що вказується в контексті, є заміщеною, замісник може бути зв'язаний з атомом вуглецю кільця гетероарильної групи або гетероатомом кільця (тобто атомом азоту, кисню або сірки), що має валентність, яка дозволяє йому мати таке заміщення. Замісник переважно зв'язаний з атомом вуглецю кільця. Аналогічно цьому, коли гетероарильна група вказується в контексті як замісник, місцем приєднання може бути атом вуглецю кільця гетероарильної групи або гетероатом кільця (тобто атом азоту, кисню або сірки), що має валентність, яка дозволяє таке приєднання. Місцем приєднання переважно є атом вуглецю кільця.

Застосовуваний у контексті термін "гетероциклічна група", сама по собі або як частина іншого замісника, означає циклоалкільну групу, визначувану вище, у якій один або декілька атомів вуглецю замінені на гетероатом (такий як N, S або O). Прийнятні неароматичні гетероциклічні групи для застосування у винаході включають піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідрофураніл і тетрагідропіразолопіримідин. Переважні гетероциклічні групи для застосування у винаході мають від чотирьох до восьми атомів у кільці й один атом азоту або кисню як гетероатом.

Коли гетероциклічна група, що вказується в контексті, є заміщеною, замісник може бути зв'язаний з атомом вуглецю кільця гетероциклічної групи або гетероатомом кільця (тобто атомом азоту, кисню або сірки), що має валентність, яка дозволяє таке заміщення. Замісник переважно зв'язаний з атомом вуглецю кільця. Аналогічно цьому, коли гетероциклічна група зазначена в контексті як замісник, місцем приєднання може бути атом вуглецю кільця гетероциклічної групи або гетероатом кільця (тобто атом азоту, кисню або сірки), що має валентність, яка дозволяє таке приєднання. Місцем приєднання переважно є атом вуглецю кільця.

Застосовуваний у контексті термін "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Сполука винаходу може мати один або декілька асиметричних центрів. Асиметричні центри таких сполук обумовлюють утворення енантіомерів (оптичних ізомерів), діастереомерів (конфігураційних ізомерів) або тих і інших, і передбачається, що всі можливі енантіомери і діастереомери в сумішах і у вигляді чистих або частково очищених ізомерів сполук включені в обсяг даного винаходу. Передбачається, що даний винахід включає всі такі ізомерні форми сполук формул (I), (II), (III), (IV) і (IVA).

Формули (I), (II), (III), (IV) і (IVA) показані вище без указання стереохімії. Даний винахід включає всі стереоізомери формул (I), (II), (III), (IV) і (IVA) і їх фармацевтично прийнятні солі.

Незалежний синтез енантіомерно або діастереомерно збагачених сполук або їх хроматографічні розділення можна проводити, як відомо в даній галузі, прийнятною модифікацією описаної в даному контексті методології. Їх абсолютну стереохімію можна визначити рентгенівською кристалографією кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які перетворюють у похідні, якщо необхідно, реагентом, що містить асиметричний центр відомої абсолютної конфігурації.

При бажанні рацемічні суміші сполук можна розділити так, щоб виділити індивідуальні енантіомери або діастереомери. Розділення можна проводити способами, добре відомими в даній галузі, такими як сполучення рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою з

утворенням діастереомерної суміші з наступним розділенням її на індивідуальні діастереомери стандартними способами, такими як фракційна кристалізація або хроматографія. Реакцією сполучення часто є утворення солей із застосуванням енантімерно чистої кислоти або основи. Діастереомерні похідні можна потім перетворити в чисті енантіомери відщипленням приєднаного хірального залишку. Рацемічну суміш сполук можна також розділити безпосередньо хроматографічними способами з застосуванням хіральных стаціонарних фаз, ці способи добре відомі в даній галузі.

Альтернативно, будь-який енантіомер або діастереомер сполуки можна одержати стереоселективним синтезом із застосуванням оптично чистих вихідних сполук або реагентів з відомою конфігурацією способами, добре відомими в даній галузі.

Сполуки винаходу можна одержати відповідно до нижченаведених схем реакцій, у яких символи мають значення, зазначені вище, або перетворенням у похідні з застосуванням легкодоступних вихідних речовин, реагентів і загальноприйнятих синтетичних методик. Можна також застосовувати варіанти, які самі відомі середньому фахівцю в галузі органічного синтезу, але не вказуються більш докладно.

Даний винахід стосується також способу синтезу сполук, застосованих як проміжні продукти при одержанні сполук винаходу.

Під час одержання будь-якої з вищевказаних синтетичних послідовностей може бути необхідно або бажано захистити чутливі або реакційноздатні групи будь-якої з молекул, що розглядаються. Цього можна досягти за допомогою загальноприйнятих захисних груп, таких як групи, описані в *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973, and *Greene T.W. & Wuts P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999. Захисні групи можна видалити на прийнятній наступній стадії з застосуванням способів, відомих у даній галузі.

Конкретні варіанти сполук винаходу і способи їх одержання описані в прикладах даного винаходу.

Термін "по суті чистий" означає, що виділена речовина має чистоту щонайменше 90%, переважно має чистоту 95% і ще більш переважно має чистоту 99%, визначувану аналітичними методиками, відомими в даній галузі.

Застосовуваний у контексті термін "мускариновий рецептор M1" стосується одного з п'яти підтипів мускаринових рецепторів ацетилхоліну, який є членом суперсімейства зв'язаних з G-білком рецепторів. Сімейство мускаринових рецепторів описане, наприклад, у *Pharmacol Ther*, 1993, 58:319-379; *Eur J Pharmacol*, 1996, 295:93-102, і *Mol Pharmacol*, 2002, 61 :1297-1302. Відомо, що мускаринові рецептори містять один або декілька алостеричних сайтів, що можуть змінювати афінність, з якою мускаринові ліганди зв'язуються з основними зв'язувальними або ортостеричними сайтами. Див., наприклад, *Lazareno S. et al., Mol Pharmacol*, 2002, 62:6, 1491-1505.

Застосовувані в контексті терміни "позитивний алостеричний модулятор" і "алостеричний потенціюючий засіб" застосовують взаємозамінним чином, вони стосуються ліганду, який взаємодіє з алостеричним сайтом рецептора, активуючи тим самим основний зв'язувальний сайт. Сполуки винаходу є позитивними алостеричними модуляторами мускаринового рецептора M1. Наприклад, модулятор або потенціюючий засіб може безпосередньо або опосередковано підсилювати реакцію відповіді, викликану ендogenousним лігандом (таким як ацетилхолін або ксантомелін) в ортостеричному сайті мускаринового рецептора M1 тварини, зокрема людини.

Дії лігандів на алостеричні сайти рецепторів можна також передбачати згідно з "алостеричною потрійною комплексною моделлю", що відома фахівцю в даній галузі. Алостерична потрійна комплексна модель описана для сімейства мускаринових рецепторів у публікації *Birdsall et al., Life Sciences*, 2001, 68:2517-2524. Загальний опис ролі алостеричних сайтів зв'язування див. у публікації *Christopoulos, Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1:198-210.

Вважається, що сполуки винаходу зв'язуються з алостеричним сайтом зв'язування, який відрізняється від ортостеричного ацетилхолінового сайту мускаринового рецептора M1, тим самим підсилюючи реакцію, викликану ендogenousним лігандом ацетилхоліном в ортостеричному сайті рецептора M1. Вважається також, що сполуки винаходу зв'язуються з алостеричним сайтом, який відрізняється від ксантомелінового сайту мускаринового рецептора M1, тим самим підсилюючи реакцію, викликану ендogenousним лігандом ксантомеліном в ортостеричному сайті рецептора M1.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" стосується солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, у тому числі неорганічних або органічних основ і неорганічних і органічних кислот. Сполуками винаходу можуть бути моно-, ди- або трисолі,

залежно від числа кислотних функціональних груп, що є присутніми у сполуці у формі вільної основи. Вільні основи і солі, одержані з неорганічних основ, включають вільні основи і солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза(III), заліза(II), літію, магнію, марганцю(III), марганцю(II), калію, натрію, цинку і т. д.

Солі у твердій формі можуть існувати у вигляді більше ніж однієї кристалічної структури і можуть бути також у формі гідратів. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, що включають існуючі в природі заміщені аміни, циклічних амінів і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-добензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін і т. д.

Коли сполука даного винаходу є основною, солі можна одержувати з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, що включають неорганічні й органічні кислоти. Такі кислоти включають оцтову, трифтороцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глютамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфонову, слизову, азотну, памоеву, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, пара-толуолсульфонову кислоту і т. д.

Даний винахід стосується застосування сполук формул (I), (II), (III), (IV) і (IVA), описаних у контексті, як алостеричних модуляторів M1 для пацієнта або суб'єкта, такого як ссавець, що потребує такої активності, що включає введення ефективної кількості сполуки. Спосіб даного винаходу крім людей можна лікувати різних інших ссавців.

Сполуки даного винаходу є застосовними при лікуванні або ослабленні симптомів хвороби Альцгеймера. Сполуки можуть бути також застосовними при лікуванні або ослабленні симптомів інших захворювань, опосередковуваних мускариновим рецептором, таких як шизофренія, порушення сну, болісні стани (що включають гострий біль, запальний біль і невропатичний біль) і розлади пізнавальної здатності (у тому числі помірне погіршення пізнавальної здатності). Інші стани, які можна лікувати сполуками винаходу, включають хворобу Паркінсона, легеневу гіпертензію, хронічне обструктивне захворювання легень (CORD), астму, нетримання сечі, глаукому, шизофренію, трисомію 21 (синдром Дауна), церебральну амілоїдну ангіопатію, дегенеративну деменцію, спадковий крововилив у головний мозок з амілоїдозом нідерландського типу (HCHWA-D), хворобу Крейтцфельда-Якоба, пріонні інфекції, бічний аміотрофічний склероз, прогресуючий супрануклеарний параліч, травму голови, удар, панкреатит, міозит із внутрішньоклітинними вірусними включеннями, інші периферичні амілоїдози, діабет, аутизм і атеросклероз.

У переважних варіантах здійснення сполуки винаходу є застосовними при лікуванні хвороби Альцгеймера, розладу пізнавальної здатності, шизофренії, болісних порушень і порушень сну. Наприклад, сполуки можуть бути застосовними для попередження деменції типу Альцгеймера, а також для лікування ранньої стадії, проміжної стадії і пізньої стадії деменції типу Альцгеймера.

Потенційними шизофренічними станами або порушеннями, для яких можуть бути застосовні сполуки винаходу, включають один або декілька наступних станів або захворювань: шизофренія або психоз, що включає шизофренію (параноїдну шизофренію, важку форму шизофренії з перевагою незв'язності, притупленими, парадоксальними емоціями і відсутністю систематизованого марення, кататонічну або недиференційовану шизофренію), шизофреноформне захворювання, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, поділюваний психотичний розлад, психотичний розлад унаслідок загального болісного стану й індукований речовиною або індукований лікарським засобом (фенциклідіном, кетаніном і іншими дисоціативними анестетиками, амфетаміном і іншими психостимуляторами і кокаїном) психоз, психотичний розлад, психоз, пов'язаний з афективними розладами, короткочасний реактивний психоз, шизоафективний психоз, розлади "спектра шизофренії", такі як шизоїдні або шизотипічні розлади особистості або захворювання, пов'язані з психозом (такі як важка депресія, маніакальний депресивний (біполярний) стан, хвороба Альцгеймера і посттравматичний стрес-синдром), що включають як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, і інші психози; розлади пізнавальної здатності, що включають деменцію (деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, ішемією, деменцію внаслідок множинних інфарктів, деменцію, пов'язану з травмою, васкулярними проблемами або ударом, хворобою, викликану ВІЛ, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба, перинатальною гіпоксією, іншими загальними болісними станами або

зловживанням речовиною); делірій, порушення пам'яті або пов'язане з віком зниження пізнавальної здатності.

В іншому конкретному варіанті здійснення даний винахід стосується способу лікування шизофренії або психозу, який включає введення пацієнту, що потребує цього, ефективного кількості сполуки даного винаходу. Конкретними патологіями шизофренії і психозу є параноїдна шизофренія, важка форма шизофренії з перевагою незв'язності, притупленими, парадоксальними емоціями і відсутністю систематизованого марення, кататонічна або недиференційована шизофренія і викликаний речовиною психотичний розлад. Перегляд у даний час тексту четвертого видання публікації the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) дозволяє одержати діагностичний спосіб, який включає діагностування параноїдної шизофренії, важкої форми шизофренії з перевагою незв'язності, притупленими, парадоксальними емоціями і відсутністю систематизованого марення, кататонічної або недиференційованої шизофренії й індукованого речовиною психотичного розладу. Застосовуваний у контексті термін "шизофренія або психоз" включає лікування таких психічних розладів, які описуються в DSV-IV-TR. Фахівець у даній галузі повинен розуміти, що є альтернативні номенклатури, нозології і системи класифікації для психічних розладів і що ці системи розвиваються разом з медичним (лікарським) і науковим прогресом. Таким чином, передбачається, що термін "шизофренія або психоз" включає подібні порушення, що описані в інших діагностичних джерелах.

Приклади комбінацій сполук винаходу включають комбінації з засобами для лікування шизофренії, наприклад комбінацію із седативними, снодійними, анксиолітичними, антипсихотичними, заспокійливими засобами, циклопіролонами, імідазопіридинами, піразолопіримідинами, малими транквілізаторами, агоністами й антагоністами мелатоніну, мелатонергічними агентами, бензодіазепінами, барбітуратами, антагоністами 5HT-2 і т. д., такими як адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолам, амисулприд, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, арипіпразол, бентазепам, бензоктамін, бротизолам, бупропіон, буспріон, бутабарбітал, буталбітал, капурид, карбоклорал, хлоралбетаїн, хлоралгідрат, кломіпрамін, клоназепам, клоперидон, клоразепат, хлордіазепоксид, клоретан, хлорпромазин, клозапін, ципразепам, дезипрамін, декскламом, діазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгідрамін, доксіпін, екстазолам, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флупентиксол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, глутетимід, галазепам, галоперидол, гідроксизин, іміпрамін, літій, лоразепам, лорметазепам, мапротилін, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метаквазон, мідафлур, мідазолам, нефазодон, нізобамат, нітразепам, нортриптилін, оланзапін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзин, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропифол, протриптилін, квазепам, кветіапін, реклазепам, рисперидон, ролетамід, секобарбітал, сертралін, супроелон, темазепам, тіоридазин, тіотиксен, траказолат, транілципромаїн, тразодон, триазолам, трепіпам, трицетамід, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, триміпрамін, улдазепам, венлафаксин, залеплон, зипразидон, золазепам, золпідем і їх солі і їх комбінації і т. д., або розглянуту сполуку можна вводити в сполученні з застосуванням фізичних способів, таких як світлова терапія або електрична стимуляція.

В іншому варіанті здійснення розглянуту сполуку можна застосовувати в комбінації з леводопою (із селективним інгібітором позамозкової декарбоксилази, таким як карбідопа або бензеразид, або без такого інгібітору), антихолінергічними агентами, такими як біпериден (необов'язково у вигляді його гідрохлоридної або лактатної солі) і тригексилфенідилу (бензгексол) гідрохлорид, інгібіторами COMT, такими як ентакапон, інгібіторами MOA-B, антиоксидантами, антагоністами рецептора аденозину A2a, холінергічними агоністами, антагоністами рецептора NMDA, антагоністами рецептора серотоніну й антагоністами рецептора допаміну, такими як алентемол, бромкриптин, фенолдопам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Повинно бути зрозуміло, що агоніст допаміну може бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад алентемолу гідроброміду, бромкриптину мезилату, фенолдопаму мезилату, наксадоліду гідрохлориду і перголіду мезилату.

В іншому варіанті здійснення розглянуту сполуку можна застосовувати в комбінації зі сполукою класів нейролептичних засобів фенотіазину, тіоксантену, гетероциклічного дибензазепіну, бутирофенону, дифенілбутилпіперидину і індолону. Прийнятні приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезоридазин, тіоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і трифлуоперазин. Прийнятні приклади тіоксантенів включають хлорпротиксен і тіотиксен. Прикладом дибензазепіну є клозапін. Прикладом бутирофенону є галоперидол. Прикладом дифенілбутилпіперидину є пімозид. Прикладом індолону є моліндолон. Інші нейролептичні агенти включають локсапін, сулпірид і рисперидон. Повинно бути зрозуміло, що

нейролептичні агенти при застосуванні в комбінації з розглянутою сполукою можуть бути у формі фармацевтично прийнятної солі, наприклад хлорпромазину гідрохлориду, мезоридазину безилату, тіоридазину гідрохлориду, ацетофеназину малеату, флуфеназину гідрохлориду, флурфеназину енатату, флуфеназину деканоату, трифлуоперазину гідрохлориду, тіотиксену гідрохлориду, галоперидолу деканоату, локсапіну сукцинату і моліндону гідрохлориду. Перфеназин, хлорпротиксен, клозапін, галоперидол, пімозид і рисперидон звичайно застосовують не у формі солі. Так, сполуку, що розглядається, можна застосовувати в комбінації з ацетофеназином, алентемолом, арипіпразолом, амисулпридом, бензгексолом, бромкриптином, біпериденом, хлорпромазином, хлорпротиксеном, клозапіном, діазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперидолом, леводопою, леводопою з бензеразидом, леводопою з карбідопою, лізуридом, локсапіном, мезоридазиним, моліндолоном, наксаголідом, оланзапіном, перголідом, перфеназином, пімозидом, праміпексолом, кветіапіном, рисперидоном, сулпіридом, тетрабеназином, фригексифенідилом, тіоридазиним, тіотиксеном, трифлуоперазином або зипразидоном.

Дії, спрямовані на потенційні стани або порушення сну, для яких можуть бути застосовні сполуки винаходу, включають підвищення якості сну; поліпшення якості сну; стимуляцію підтримання процесу сну; збільшення величини, яку обчислюють з часу, що суб'єкт спить, ділений на час, протягом якого суб'єкт намагається заснути; зменшення часу прихованого стану або настання початку сну (час, необхідний для засипання); зменшення труднощів при засипанні; збільшення безперервності сну; зменшення числа прокидань під час сну; зменшення нічного неспання; зменшення часу, витраченого на прокидання після початку сну; збільшення загального часу сну; зменшення фрагментації сну; зміну часу, частоти або тривалості фаз сну REM; зміну часу, частоти або тривалості стадій повільнохвильового сну (тобто стадій 3 або 4); збільшення тривалості і відсотка стадії 2 сну; стимулювання стадії повільнохвильового сну; збільшення активності EEG-дельта під час сну; збільшення неспання в денний час; зменшення сонливості в денний час; лікування або зменшення надлишкової сонливості в денний час; сполуки винаходу можна застосовувати для лікування інсомнії; гіперсомнії; нарколепсії; переривчастого сну; нападів апное уві сні; безсоння; здригання при засипанні; переривань фаз сну REM; порушень добового ритму в зв'язку з перельотом через декілька годинних поясів; розладу сну у працівників з чергуванням денних і нічних змін; дисомній; нічних страхів; інсомній, пов'язаних з депресією, емоційних/афективних розладів, а також сомнамбулізму і енурезу, і порушень сну, що супроводжують старіння; нічної сплутаності Альцгеймера; станів, пов'язаних з циркадною ритмічністю, а також когнітивних і психічних порушень, пов'язаних з пересуванням через годинні зони і з графіком чергування денних і нічних змін у працівників; станів, обумовлених лікарськими засобами, що викликають скорочення фази сну REM як побічну дію; синдромів, які виявляються сном, що не відновлює сили, і м'язовим болем або нападом апное уві сні, що пов'язаний з порушенням дихання під час сну; і станів, що є результатом зниження якості сну.

Болісні порушення, для яких можуть бути застосовні сполуки винаходу, включають невропатичний біль (такий як постгерпетична невралгія, нервові ушкодження, "динії", наприклад вульфодинія, фантомний біль кінцівок, авульсії коренів зуба, болісна діабетична невропатія, болісна травматична мононевропатія, болісна поліневропатія); синдроми болю центральної нервової системи (потенційно викликані віртуально будь-яким ушкодженням на будь-якому рівні нервової системи); синдромів постхірургічного болю (наприклад, синдрому після екстирпації молочної залози, синдром після торактомії, біль кукси), біль кісток і суглобів (остеоартрит), повторювані болі при русі, зубний біль, біль при раковому захворюванні, міофасцилярний біль (м'язове ушкодження, фіброміалгія), біль при хірургічній операції (загальній хірургії, гінекології), хронічний біль, дисменорею, а також біль, пов'язаний зі стенокардією, і запальний біль різного походження (наприклад, остеоартрит, ревматоїдний артрит, ревматичне захворювання, теносиновіт і подагра), головний біль, мігрень і кластерний головний біль, головний біль, первинну гіпералгію, вторинну гіпералгію, первинну алодинію, вторинну алодинію або інший біль, викликаний сенсibiliзацією центральної нервової системи.

Сполуки винаходу можна також застосовувати для лікування або попередження дискінезії. Крім того, сполуки винаходу можна застосовувати для зменшення толерантності і/або залежності від опіоїдного лікування болю або для лікування синдрому відміни прийому алкоголю, опіоїдів і кокаїну.

Суб'єктом або пацієнтом, якому вводять сполуки даного винаходу, звичайно є людина, чоловік або жінка, для якої бажаною є алостерична модуляція M1, але можуть бути включені також інші ссавці, такі як собаки, кішки, миші, щури, велика рогата худоба, коні, вівці, кролики,

мавпи, шимпанзе або інші мавпи або примати, для яких бажаним є лікування зазначених вище порушень.

Сполуки даного винаходу можна застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами при лікуванні захворювань або станів, для яких ефективними є сполуки даного винаходу, причому комбінації лікарських засобів є безпечними і більш ефективними, ніж будь-який лікарський засіб окремо. Крім того, сполуки даного винаходу можна застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, які лікують, попереджають, усувають, послабляють або зменшують ризик побічних дій або токсичність сполук даного винаходу. Такі інші лікарські засоби можна вводити шляхом і в кількості, звичайно застосовуваних для них, одночасно або послідовно зі сполуками даного винаходу. Відповідно до цього, фармацевтичні композиції даного винаходу включають фармацевтичні композиції, які містять один або декілька інших активних інгредієнтів крім сполук даного винаходу. Комбінації можна вводити як частину продукту комбінації стандартних лікарських форм або у вигляді набору протоколу лікування, у якому один або декілька додаткових лікарських засобів вводять в окремих лікарських формах як частину лікувальної схеми.

Приклади комбінацій сполук даного винаходу включають комбінації з засобами проти хвороби Альцгеймера, наприклад інгібіторами бета-секретази; альфа-7-нікотиновими агоністами, такими як ABT089, SSR180711 і MEM63908; лігандами або активаторами ADAM 10; інгібіторами гамма-секретази, такими як LY450139 і TAK 070; модуляторами гамма-секретази; інгібіторами тау-фосфорилювання; інгібіторами перенесення гліцину; агоністами LXR β ; конформаційними модуляторами ApoE4; антагоністами NR2B; модуляторами рецептора андрогену; блокаторами утворення олігомеру A β ; агоністами 5-HT₄, такими як PRX-03140; антагоністами 5-HT₆, такими як GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-650155, SRA-333 і ксалипроден; антагоністами 5-HT_{1a}, такими як лекозотан; інгібіторами p25/CDK5; антагоністами рецептора NK1/NK3; інгібіторами COX-2; інгібіторами редуктази HMG-CoA; NSAID, що включають ібупрофен; вітаміном E; антитілами проти амілоїду (що включають гуманізовані моноклональні антитіла проти амілоїду), такими як бапінеузмаб, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; протизапальними сполуками, такими як (R)-флурбіпрофен, нітрофлурбіпрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 і EHT-202; агоністами PPAR-гамма, такими як піоглітазон і розиглітазон; антагоністами рецептора CB-1 або зворотними агоністами рецептора CB-1, такими як AVE1625; антибіотиками, такими як доксициклін і рифампін; антагоністами рецептора N-метил-D-аспартату (NMDA), такими як мемантин, нерамексан і EVT101; інгібіторами холінергаси, такими як галантамін, ривастигмін, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигіл і ABT-089; засобами, що підсилюють секрецію гормону росту, такими як ібутаморен, ібутаморену мезилат і капроморелін; антагоністами рецептора гістаміну H₃, такими як ABT-834, ABT-829, GSK189254 і CEP16795; агоністами AMPA або модуляторами AMPA, такими як CX-717, LY-451395, LY-404187 і S-18986; інгібіторами PDE IV, що включають MEM1414, HT0712 і AVE8112; зворотними агоністами GABA-A; інгібіторами GSK3 β , що включають AZD1080, SAR502250 і CEP16805; нейронними нікотиновими агоністами; селективними агоністами M1; інгібіторами HDAC і лігандами регулюючої афінності кінази мікротрубочок (MARK) або іншими лікарськими засобами, що впливають на рецептори або ферменти, які або підвищують ефективність, безпеку, прийнятність, або зменшують небажані побічні дії або токсичність сполук даного винаходу.

Приклади комбінацій сполук включають комбінації з засобами для лікування болю, наприклад нестероїдними протизапальними засобами, такими як аспірин, диклофенак, дуфлунізал, фенпрофен, флурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен, оксaproзин, піроксикам, суліндак і толметин; інгібіторами COX-2, такими як целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 і 644784; агоністами CB-2, такими як 842166 і SAB378; антагоністами VR-1, такими як AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 і A425619; антагоністами рецептора брадикініну B1, такими як SSR240612 і NVPSAA164; блокаторами й антагоністами натрієвих каналів, такими як VX409 і SPI860; інгібіторами синтази оксиду азоту (NOS) (у тому числі інгібіторами iNOS і nNOS), такими як SD6010 і 274150; антагоністами сайта гліцину, що включають лакзамід; нейронними нікотиновими агоністами, такими як ABT 894; антагоністами NMDA, такими як AZD4282; відкривачами калієвих каналів; антагоністами рецептора AMPA/каїнату; блокаторами кальцієвих каналів, такими як зиконотид і NMED160; модуляторами рецептора IO GABA-A (наприклад, агоністом рецептора GABA-A); інгібіторами матричної металопротеази (MMP); тромболітичними агентами; опіоїдними анальгетиками, такими як кодеїн, фентаніл, гідроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфін, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен; інгібуючим фактором нейтрофілів (NIF); праміпексолом, ропініролом; антихолінергічними засобами; амантадином; інгібіторами

моноаміноксидази B15 (MAO-B); агоністами або антагоністами рецептора 5HT; антагоністами mGlu5, такими як AZD9272; альфа-агоністами, такими як AGNXX/YY; нейронними нікотинними агоністами, такими як ABT894; агоністами або антагоністами рецептора NMDA, такими як AZD4282; антагоністами NK1; селективними інгібіторами повторного поглинання серотоніну (SSRI) і/або селективними інгібіторами повторного поглинання серотоніну і норепінефрину (SSNRI), такими як дулоксетин; трициклічними антидепресантами лікарськими засобами, модуляторами норепінефрину; літієм; валпроатом; габапентином; прегабаліном, ризатриптаном; золмітриптаном; наратриптаном і суматриптаном.

Сполуки даного винаходу можна вводити в комбінації зі сполуками, прийнятними для поліпшення якості сну і попередження і лікування порушень сну і розладів сну, що включають, наприклад, седативні, снодійні, анксіолітичні, антипсихотичні, заспокійливими агентами, антигістамінами, бензодіазепінами, барбітуратами, циклопіролонами, антагоністами орексину, антагоністами альфа-1, агоністами GABA, антагоністами 5HT-2, що включають антагоністи 5HT-2A і антагоністи 5HT-2A/2C, антагоністами гістаміну, що включають антагоністи гістаміну H₃, зворотними агоністами гістаміну H₃, імідазопіридинами, мінорними транквілізаторами, агоністами й антагоністами мелатоніну, мелатонергічними агентами, іншими антагоністами орексину, агоністами орексину, агоністами й антагоністами прокінетицину, піразолопіримідинами, антагоністами кальцієвих каналів Т-типу, тіазолопіридинами і т. д., такими як адиназолам, алобарбітал, алонімід, алпразолам, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, армодафініл, APD-125, бентазепам, бензоктамін, бротизолам, бупропіон, буспріон, бутабарбітал, буталбітал, капроморелін, капурид, карбоклорал, хлоралбетаїн, хлоралгідрат, хлордіазепоксид, кломіпрамін, клоназепам, клоперидон, клоразепат, клоретат, клозапін, коназепам, ципразепам, дезипрамін, декскламом, діазепам, дихлоралфеназон, дивалпрокс, дифенгідрамін, докsepін, EDM-281014, еплівансерин, естазолам, есзопіклон, етхлоринол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фозазепам, габоксадол, глутетимід, галазепам, гідроксизин, ібутаморен, іміпрамін, індіплон, літій, лоразепам, лорметазепам, LY-156735, мапротилін, MDL-100907, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метаквалон, метиприлон, мідафлур, мідазолам, модафініл, нефазодон, NGD-2-73, нізобамат, нітразепам, нортриптилін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзин, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропофол, протриптилін, квазепам, рамелтеон, реклазепам, ролетамід, секобарбітал, сертралін, супроклон, ТАК-375, темазепам, тіоридазин, тіагабін, траказолат, транілципромаїн, тразодон, триазолам, трепіпам, трицетамід, триклофос, трифлуоперазин, триметозин, триміпрамін, улдазепам, венлафаксин, залеплон, золазепам, зопіклон, золпідем і їх солі і їх комбінації тощо, або сполуку даного винаходу можна вводити в сполученні з застосуванням фізичних способів, таких як світлова терапія або електрична стимуляція.

В іншому варіанті здійснення розглянутої сполуку можна застосовувати в комбінації з леводопою (із селективним інгібітором позамозкової декарбоксилази, таким як карбідопа або бенсеразид, або без такого інгібітору), антихолінергічними агентами, такими як біпериден (необов'язково у вигляді його гідрохлоридної або лактатної солі) і тригексилфенідилу (бензгексолу) гідрохлорид, інгібіторами COMT, такими як ентакапон, інгібіторами MOA-B, антиоксидантами, антагоністами рецептора аденозину A2a, холінергічними агоністами й агоністами рецептори допаміну, такими як алентемол, бромкриптин, фенолдопам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол.

Передбачається, що термін "композиція", застосовуваний у контексті, включає продукт, що містить зазначені інгредієнти в попередньо визначених кількостях або пропорціях, а також будь-який продукт, що є результатом, безпосередньо або опосередковано, сполучення зазначених інгредієнтів у зазначених кількостях. Передбачається, що даний термін відносно фармацевтичних композицій включає продукт, що містить один або декілька активних інгредієнтів і необов'язковий носій, який містить інертні інгредієнти, а також будь-який продукт, що є результатом, безпосередньо або опосередковано, змішування, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або дисоціації одного або декількох інгредієнтів або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів.

Фармацевтичні композиції звичайно одержують однорідним і ретельним змішуванням активного інгредієнта з рідким носієм або тонкоподрібненим твердим носієм або обома і потім, якщо необхідно, формуванням продукту в необхідний препарат. У фармацевтичну композицію активну сполуку, що є сполукою формул (I)-(VIII), включають у кількості, достатній для забезпечення необхідної дії на патологічний процес або стан захворювань. Відповідно до цього, фармацевтичні композиції даного винаходу включають будь-яку композицію, виготовлену змішуванням сполуки даного винаходу і фармацевтично прийнятного носія.

Носій може мати велику розмаїтість форм залежно від форми препарату, необхідного для введення, наприклад перорального або парентерального (у тому числі внутрішньовенного). Так, фармацевтичні композиції даного винаходу можна представити у вигляді дискретних одиниць, прийнятних для перорального введення, таких як капсули, саше або таблетки, причому кожна

5 містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта. Крім того, композиції можна представити у вигляді порошку, у вигляді гранул, у вигляді розчину, у вигляді суспензії у водній рідині, у вигляді неводної рідини, у вигляді емульсії типу масло-у-воді або у вигляді рідкої емульсії типу вода-в-маслі. Крім звичайних лікарських форм, зазначених вище, сполуки винаходу або їх фармацевтично прийнятні солі можна також вводити способом з регульованим

10 вивільненням і/або пристроями для доставки.

Фармацевтичні композиції, призначені для перорального застосування, можна одержати відповідно до будь-якого способу, відомого в даній галузі для виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або декілька агентів, вибраних із групи, яка складається з підсолоджувальних агентів, коригентів, барвних агентів і консервантів, для

15 одержання фармацевтично привабливих і приемних на смак препаратів. Таблетки можуть містити активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, що є прийнятними для виготовлення таблеток. Цими ексципієнтами можуть бути, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і дезінтегруючі агенти, наприклад

20 кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; зв'язувальні агенти, наприклад крохмаль, желатин або аравійська камедь, і мастильні агенти, наприклад стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими або їх можна покрити оболонкою відомими методиками для уповільнення дезінтеграції й абсорбції в шлунково-кишковому тракті і тим самим забезпечення стійко підтримуваної дії протягом більш тривалого періоду часу.

Таблетку, що містить композицію даного винаходу, можна одержати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або декількома додатковими інгредієнтами або ад'ювантами. Пресовані таблетки можна одержувати пресуванням у прийнятній машині активного інгредієнта в сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальною речовиною, мастильною речовиною, інертним розріджувачем, поверхнево-

30 активною речовиною або диспергувальним агентом. Формовані таблетки можна виготовити формуванням у прийнятній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Кожна таблетка переважно містить від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнта і кожна саше або капсула переважно містить від приблизно 0,1 мг до приблизно 500 мг активного інгредієнта.

Композиції для перорального застосування можна також представляти у вигляді твердих желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, у яких активний інгредієнт змішаний з водним або масляним середовищем, наприклад арахісовою олією, рідким парафіном або маслиною олією.

Інші фармацевтичні композиції включають водні суспензії, що містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, які прийнятні для виготовлення водних суспензій. Крім того, маслянисті суспензії можна виготовляти суспендуванням активного інгредієнта в рослинній олії, наприклад арахісовій олії, маслиновій олії, кунжутній олії або кокосовій олії, або в мінеральному маслі, такому як рідкий парафін. Маслянисті суспензії можуть містити також різні ексципієнти.

45 Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути також у формі емульсій типу масло-у-воді, що можуть також містити ексципієнти, такі як підсолоджувальні агенти і коригенти.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильної ін'єктованої водної або маслянистої суспензії або у формі стерильних порошоків для імпровізованого одержання таких стерильних ін'єктованих розчинів або дисперсій. В усіх випадках кінцева ін'єктована форма повинна бути стерильною і повинна бути ефективно рухомою для легкого введення за допомогою шприца. Фармацевтичні композиції повинні бути стабільними в умовах виготовлення і збереження; таким чином переважно повинні бути забезпечені від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у формі, прийнятній для місцевого застосування, такий як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, присипка або тому подібне. Крім того, композиції можуть бути у формі, прийнятній для застосування в пристроях для черезшкірного введення. Ці препарати можна одержувати за допомогою загальноприйнятих способів виготовлення. Наприклад, крем або мазь одержують змішуванням гідрофільної речовини і води разом зі сполукою, застосовуваною у кількості від приблизно 5% мас. до

60 приблизно 10% мас., до одержання крему або мазі, що має потрібну консистенцію.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути також у формі, прийнятній для ректального введення, у якій носій є твердим. Переважно, коли суміш утворює супозиторії з уніфікованою дозою. Прийнятні носії включають какао-масло й інші речовини, звичайно застосовувані в даній галузі.

5 Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що носій, розріджувач або екципієнт повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами препарату і не є шкідливим для його реципієнта.

Повинно бути зрозуміло, що термін "введення" сполуки означає забезпечення індивідуума, що потребує лікування, сполукою винаходу у формі, яку можна вводити в організм індивідуума в терапевтично застосовній формі й у терапевтично ефективній кількості, причому зазначена
10 форма включає, але не обмежується перерахованим, пероральні лікарської форми, такі як таблетки, капсули, сиропи, суспензії тощо; ін'єктовані лікарські форми, такі як ті, що вводяться внутрішньовенно, внутрішньом'язово або внутрішньоочеревинно і т. д.; черезшкірні лікарські форми, що включають креми, желе, порошки або пластири; букальні лікарські форми; порошки для інгаляції, спреї, суспензії і т. д. і ректальні супозиторії.

15 Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" означає кількість розглянутої сполуки, що може викликати біологічну або медичну реакцію тканини, системи, тварини або людини, якої намагається досягти дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

Застосовуваний у контексті термін "лікування" або "терапія" означає будь-яке введення сполуки даного винаходу і включає (1) інгібування захворювання у тварини, що зазнає або
20 виявляє патологію або симптоматологію захворювання (тобто припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматології), або (2) зменшення інтенсивності симптомів захворювання у тварини, що зазнає або виявляє патологію або симптоматологію захворювання (тобто реверсію патології і/або симптоматології).

Композиції, що містять сполуки даного винаходу, можна переважно представляти у вигляді
25 стандартної лікарської форми і можна одержувати будь-яким зі способів, добре відомих в галузі фармації. Вважається, що термін "стандартна лікарська форма" означає разову дозу, у якій всі активні і неактивні інгредієнти змішані в прийнятній системі так, що пацієнт або індивідуум, що вводить лікарський засіб пацієнту, може відкрити один контейнер або упаковку з цілою дозою, що міститься в ній, і не повинен змішувати будь-які компоненти з двох або більше контейнерів
30 або упаковок. Типовими прикладами стандартних лікарських форм є таблетки або капсули для перорального введення, ампули з разовою дозою для ін'єкції або супозиторії для ректального введення. Мається на увазі, що цей перелік стандартних лікарських форм ніяким чином не обмежується, а тільки являє собою типові приклади стандартних лікарських форм.

Композиції, що містять сполуки даного винаходу, можна переважно представляти у вигляді
35 набору, у якому два або більше компонентів, що можуть бути активними або неактивними інгредієнтами, носіями, розріджувачами і т. д., забезпечені інструкціями для приготування даної лікарської форми пацієнтом або індивідуумом, що вводить лікарський засіб пацієнту. Такі набори можна забезпечити всіма необхідними речовинами й інгредієнтами, що містяться в них, або вони можуть містити інструкції для застосування або виготовлення речовин або
40 компонентів, що повинні бути одержані незалежно пацієнтом або індивідуумом, що вводить лікарський засіб пацієнту.

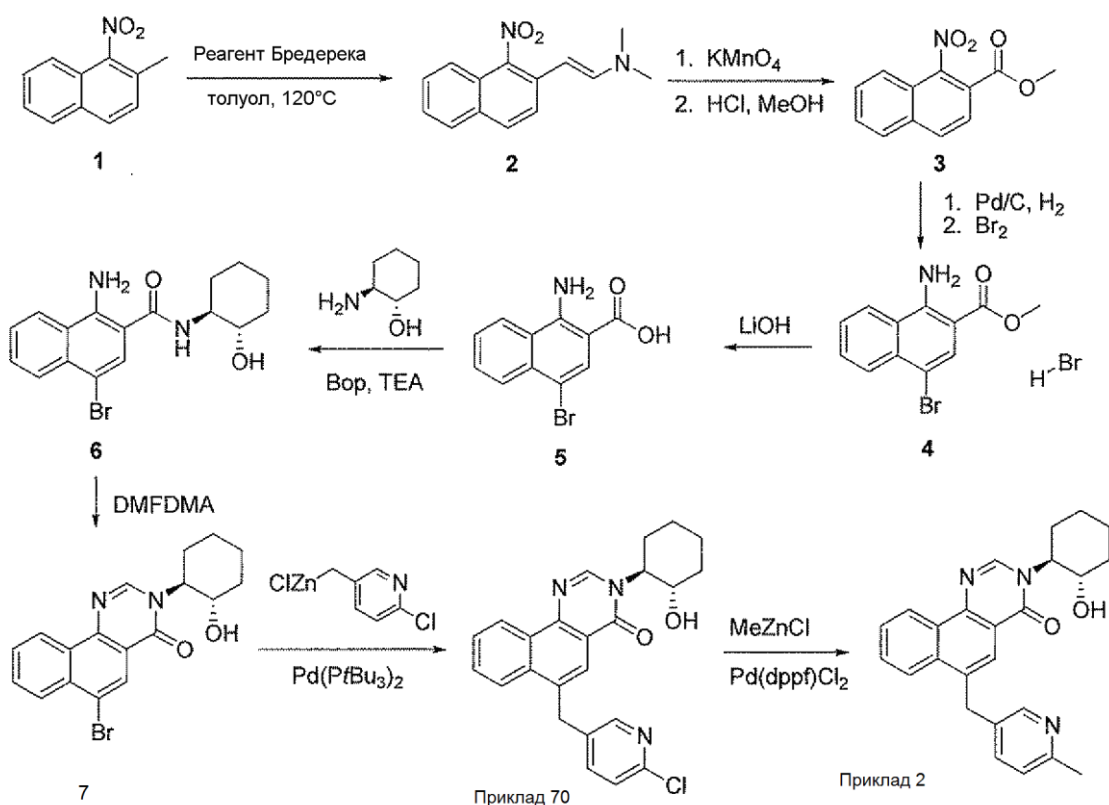
При лікуванні або зменшенні інтенсивності симптомів порушення або захворювання, для якого показані сполуки даного винаходу, звичайно задовільні результати одержують, коли
45 сполуки даного винаходу вводять при добовій дозі від приблизно 0,1 мг до приблизно 100 мг на кг маси тіла тварини, переважно введеної у вигляді разової добової дози або у вигляді дробових доз, що вводяться від двох до шести разів на день, або у формі зі стійко підтримуваним вивільненням. Загальна добова доза складає від приблизно 1,0 мг до приблизно 2000 мг, переважно від приблизно 1,0 мг до приблизно 20 мг на кг маси тіла. У випадку дорослої людини з масою 70 кг загальна добова доза звичайно буде складати від приблизно 7 мг до
50 приблизно 1400 мг. Цю схему прийому лікарського засобу можна регулювати для забезпечення оптимальної терапевтичної реакції. Сполуки можна вводити за схемою 1-4 рази на день, переважно один або два рази на день.

Кількість активного інгредієнта, який можна комбінувати з речовинами-носіями для одержання разової лікарської форми, буде варіювати залежно від хазяїна, що піддається
55 лікуванню, і конкретного способу введення. Наприклад, препарат, призначений для перорального введення людині, переважно містить від приблизно 0,005 мг до приблизно 2,5 г активного інгредієнта, змішаного з прийнятною і зручною кількістю речовини-носія. Стандартні лікарські форми звичайно містять від приблизно 0,05 мг до приблизно 1000 мг активного інгредієнта, звичайно 0,005 мг, 0,01 мг, 0,05 мг, 0,25 мг, 1 мг, 5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг,
60 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 800 мг або 1000 мг, їх вводять один, два або три рази на день.

Однак повинно бути зрозуміло, що зазначений рівень доз і частота, дозована для будь-якого конкретного пацієнта, можуть варіювати і будуть залежати від різних факторів, що включають активність конкретної застосовуваної сполуки, метаболічну стабільність і тривалість дії цієї сполуки, вік, масу тіла, загальний стани здоров'я, стать, харчування пацієнта, спосіб і час введення, швидкість екскреції, комбінацію лікарських засобів, тяжкість конкретного стану і хазяїна, що піддається терапії.

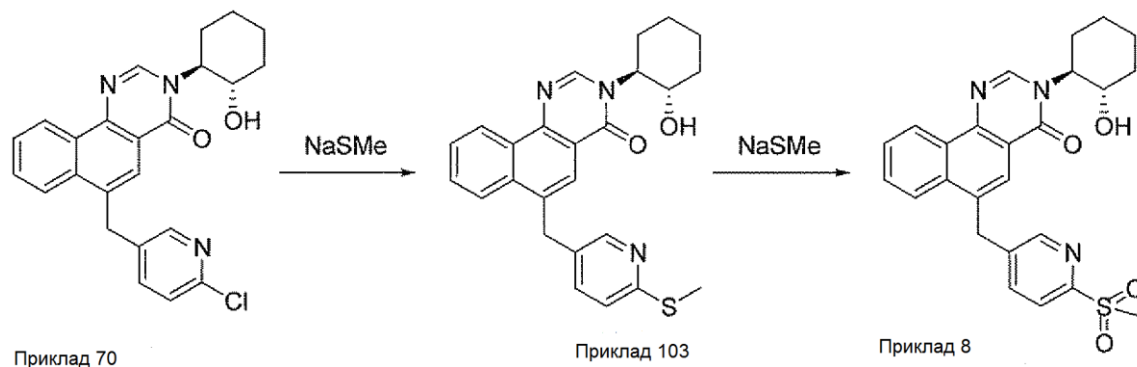
Декілька способів одержання сполук даного винаходу ілюструється на схемах і в прикладах даного винаходу. Вихідні речовини одержують відповідно до методик, відомих у даній галузі або ілюстрованих у даному винаході. Нижченаведені приклади представлені так, щоб винахід можна було зрозуміти повніше. У даному винаході запропонований також спосіб синтезу сполук, застосованих як проміжні продукти при одержанні сполук винаходу.

Схема 1



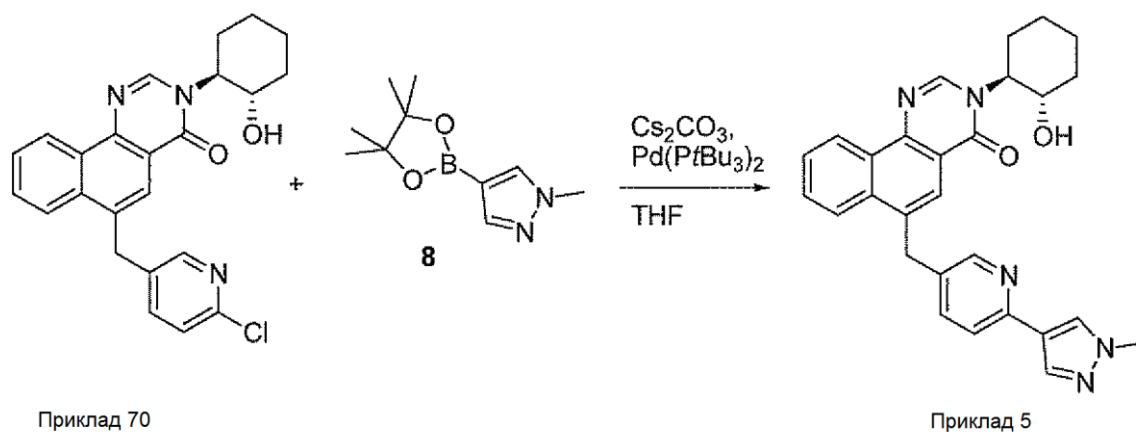
Загальний синтез показаний на схемі 1. Обробка 2-метил-1-нітронафталіну 1 реагентом Бредерек дає сполуку 2. Альтернативно, сполуку 1 можна обробити DMA ДМФА для одержання 2. Окислювання 2 реагентом, подібним до перманганату калію, з наступною етерифікацією з застосуванням безводного метанолу, насиченого HCl , дають складний ефір 3. Замість застосування безводного метанолу реакцію можна проводити в присутності суміші $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$, у цьому випадку можна одержати аналог ефіру 3, вільну карбонову кислоту. Відновлення нітрогрупи ефіру 3 або його аналога, карбонової кислоти, за допомогою каталізатора, такого як паладій-на-вугіллі, в атмосфері водню з наступним бромуванням бромом може дати 4 (або 5 у випадку аналога, карбонової кислоти). Гідроліз 4 із застосуванням основи, такої як гідроксид літію, дає кислоту 5. Утворення амідного зв'язку з (1S,2S)-2-гідроксіаміноциклогексаном із застосуванням реагенту сполучення, такого як BOP (гексафторфосфат бензотриазолілокситрис(диметиламіно)фосфонію) дає 6. Циклізацію 6 для одержання бензохіназоліну 7 проводять із застосуванням диметилацеталю диметилформаміду. Нарешті, сполучення Негіши 7 із прийнятним цинковим реагентом із застосуванням каталізатора, такого як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій, у розчиннику, подібному ТГФ, дає сполуку прикладу 70. Її можна далі функціоналізувати за допомогою додаткового сполучення Негіши з метилцинкхлоридом з одержанням сполуки прикладу 2. Сполучення Негіши можна проводити в присутності $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ або в присутності $\text{Pd}(\text{Pt-Bu}_3)_2$ і ТГФ.

Схема 2



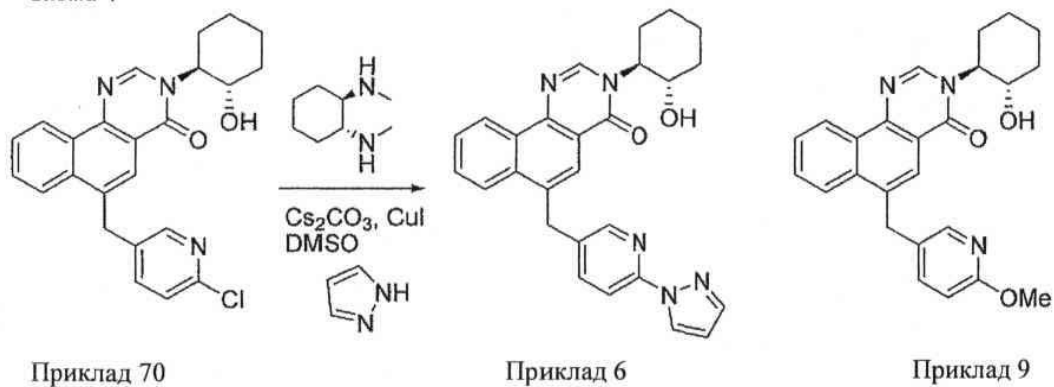
Як показано на схемі 2, сполук прикладу 70 можна перетворити в ряд сполук інших прикладів. Заміна хлориду нуклеофілом, таким як тіометоксид натрію, у розчиннику, подібному ДМСО або ДМФА, при підвищеній температурі дає сполук прикладу 103. Додаткове окислювання сполуки прикладу 103 можна проводити з застосуванням тіометоксиду натрію й окислювача, такого як 3-хлорпероксибензойна кислота, у розчиннику, подібному дихлорметану, для одержання сполуки прикладу 8.

Схема 3



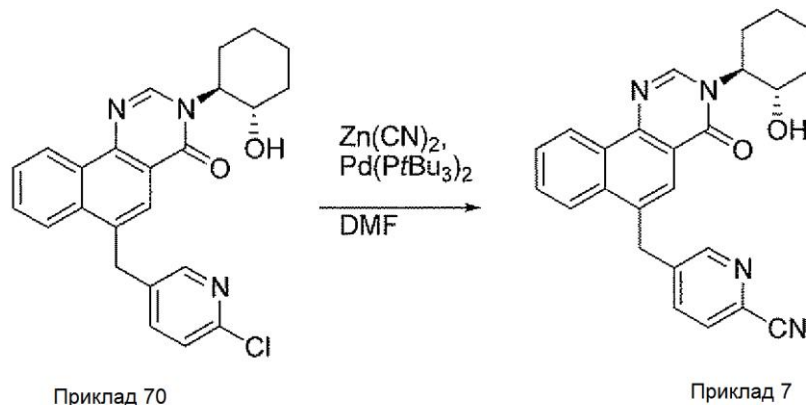
Крім цього, як показано на схемі 3, сполук прикладу 70 можна піддати сполученню типу Сузукі з прийнятним реагентом бору, таким як 8, у присутності основи, подібної до карбонату цезію, комплексу перехідний метал/ліганд, такого як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій, у розчиннику, подібному ТГФ, з одержанням сполуки прикладу 5.

Схема 4



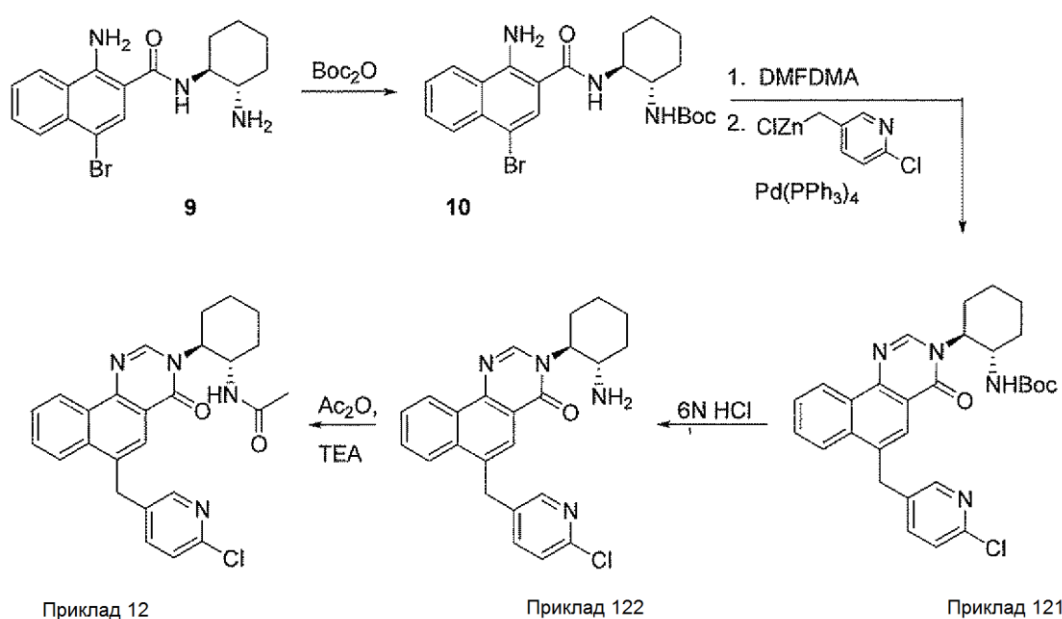
Як можна бачити на схемі 4, каталізоване міддю N-арилування можна проводити зі сполукою прикладу 70 із застосуванням гетероциклу, такого як піразол, ліганду, такого як транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін, основи, подібної до карбонату цезію, і йодиду міді в прийнятному розчиннику, подібному ДМСО, з одержанням сполуки прикладу 6. Сполуку прикладу 9 можна одержати з застосуванням метанолу замість піразолу.

Схема 5



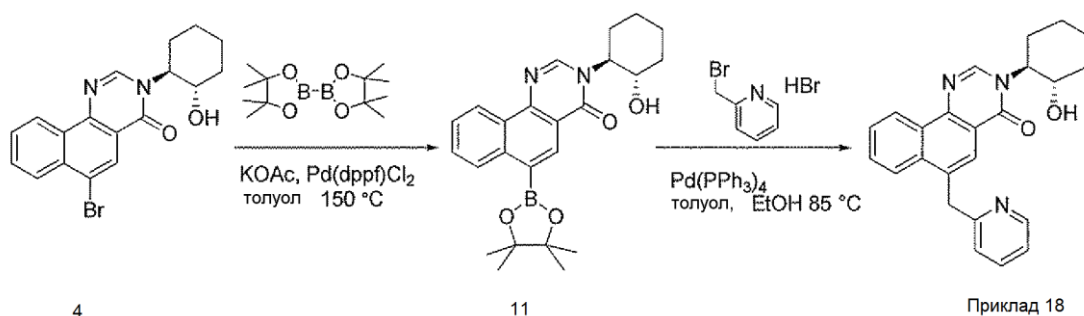
У реакції сполучення можна застосовувати інші перехідні метали. За схемою 5 цинковий реагент, такий як ціанід цинку, каталізатор перехідний метал/ліганд, такий як біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0), у розчиннику, подібному ДМФА, перетворюють сполуку прикладу 70 у сполуку прикладу 7.

Схема 6



За схемою 6 проміжний продукт 9 можна захистити у вигляді Вос-групи з застосуванням реагенту, подібного ди-трет-бутилдикарбонату, для одержання сполуки 10. Циклізацію 10 проводять із застосуванням диметилацеталю диметилформаміду з наступним сполученням Негіши, описаним у прикладі 70, одержуючи при цьому сполуку прикладу 121. Вос-групу сполуки прикладу 121 можна видалити з застосуванням сильної кислоти, такої як хлорид водню, для одержання сполуки прикладу 122. Подальше перетворення сполуки прикладу 122 у похідне, наприклад ацилюванням, можна проводити з застосуванням оцтового ангідриду і основи, такої як триетиламін, для одержання сполуки прикладу 12.

Схема 7

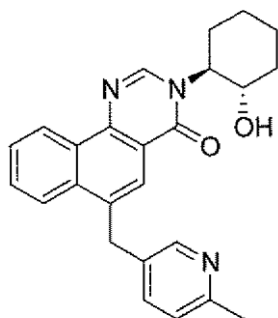


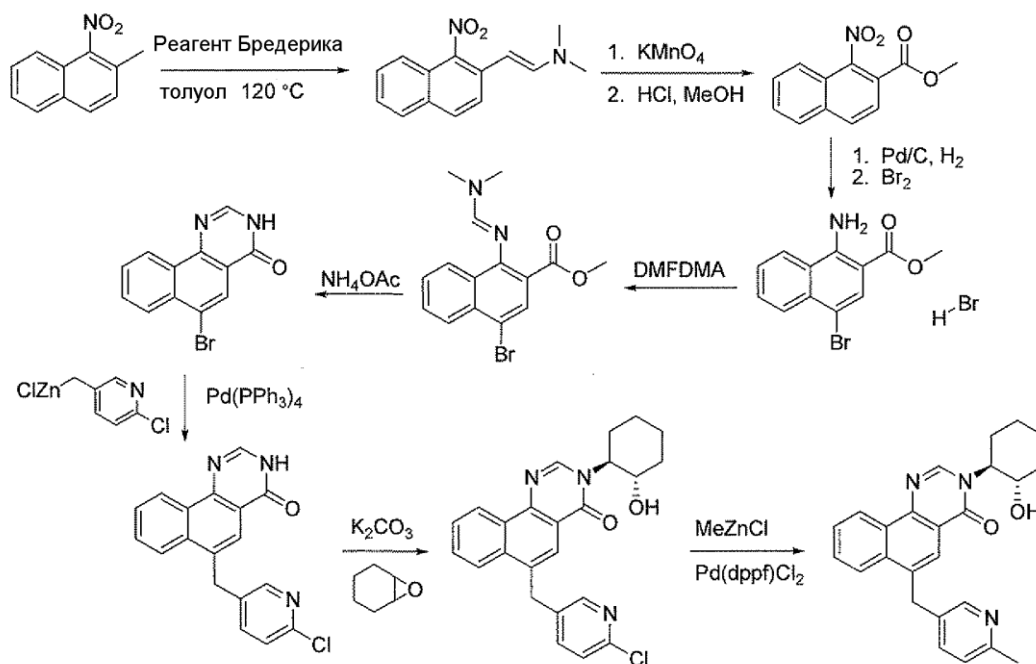
Як показано на схемі 7, бромід 4 можна перетворити в боронат 11 із застосуванням реагенту бору, такого як дибороновий ефір пінаколу, основи, подібної до ацетату калію, комплексу 1:1 перехідний метал/ліганд, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), з DCM у розчиннику, подібному до толуолу. Сполучення типу Сузукі 11 з галогенідом, таким як гідробромід 2-(бромметил)піридину, із застосуванням комплексу перехідний метал/ліганд, такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій, основи, подібної до карбонату натрію, у розчинниках, таких як толуол і етанол, дає сполуку прикладу 18.

Нижченаведені приклади представлені для ілюстрації винаходу, і їх ніяким чином не потрібно витлумачувати як обмеження обсягу винаходу.

Приклад 1

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он





Розчин 2-метил-1-нітронафталану (5,00 г, 26,7 ммоль) і трет-бутоксидіс(диметиламіно)метану (8,27 г, 40,1 ммоль) у 10 мл толуолу кип'ятили зі зворотним холодильником при 120°C протягом 15 годин. Додавали додатковий трет-бутоксидіс(диметиламіно)метан (3,76 г, 13,4 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 120°C протягом ще 24 годин. Суміш охолоджували до к.т. і додавали 50 мл гексанів. Після енергійного перемішування протягом 30 хв. збирали цегляно-червону тверду речовину, промивали додатковою кількістю гексанів і сушили, одержуючи при цьому (Е)-N,N-диметил-2-(1-нітро-2-нафтил)етиленамін, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним.

До розчину зазначеної вище сполуки (10,0 г, 41,3 ммоль) і карбонату калію (13,7 г, 99,0 ммоль) у 300 мл суміші 1:1 трет-BuOH:H₂O додавали повільно, протягом 30 хв., перманганат калію (15,7 г, 99,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при к.т. протягом 17 годин і чорний осад відділяли фільтруванням і промивали двічі 100 мл води. Фільтрат концентрували до об'єму 200 мл і підкисляли 6н HCl до рН ~2. Бежевий осад збирали, промивали двічі 100 мл води і сушили, одержуючи при цьому 1-нітро-2-нафтоїну кислоту, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою $(\text{ES}^+) 218,1$ для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин зазначеної вище сполуки (32,5 г, 150 ммоль) у 150 мл MeOH охолоджували до 0°C і насичували газоподібним HCl . Розчин нагрівали до к.т. і потім нагрівали до 90°C протягом 22 годин. Розчин знову насичували HCl (газоподібн.), нагрівали при 90°C протягом 20 годин, потім охолоджували до к.т. Збирали бежевий осад, промивали водою і MeOH і сушили, одержуючи при цьому метил-1-нітро-2-нафтоат, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним.

До розчину зазначеної вище сполуки (10,0 г, 43,3 ммоль) у 250 мл MeOH і 3 мл ТГФ додавали паладій-на-вугіллі (10% мол.). Реакційну суміш поміщали в атмосферу водню при тиску 101325 Па (1 атм.) на 14 годин. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали додатковим MeOH і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок концентрували двічі з толуолом і сушили у вакуумі, одержуючи при цьому метил-1-аміно-2-нафтоат, який давав іон з масою $(\text{ES}^+) 202,1$ для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину зазначеної вище сполуки (8,70 г, 43,2 ммоль) у 200 мл суміші 1:1 діоксан: CCl_4 при 0°C додавали по краплях розчин бром (2,23 мл, 43,2 ммоль) у 40 мл суміші 1:1 діоксан: CCl_4 . Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, фільтрували і промивали Et_2O і сушили, одержуючи при цьому гідробромід метил-1-аміно-4-бром-2-нафтоату, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним.

Розчин зазначеної вище сполуки (3,20 г, 8,86 ммоль) у диметилацеталі N,N-диметилформаміду (3,56 мл, 26,6 ммоль) нагрівали при 100°C протягом 2 годин. Додавали додатковий диметилацеталь N,N-диметилформаміду (1,19 мл, 8,9 ммоль) і розчин нагрівали при 100°C протягом додаткових 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували і

сушили, одержуючи при цьому метил-4-бром-1-[[1E)-(диметиламіно)метилен]аміно]-2-нафтоат, який давав іон з масою (ES+) 337,1 (^{81}Br) для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Розчин зазначеної вище сполуки (2,20 г, 6,56 ммоль) і ацетату амонію (0,607 г, 7,88 ммоль) у 10 мл оцтової кислоти нагрівали при 140°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., розбавляли 50 мл води, фільтрували, промивали водою і Et_2O і сушили у високому вакуумі, одержуючи при цьому 6-бромбензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он, який давав іон з масою (ES+) 276,9 (^{81}Br) для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

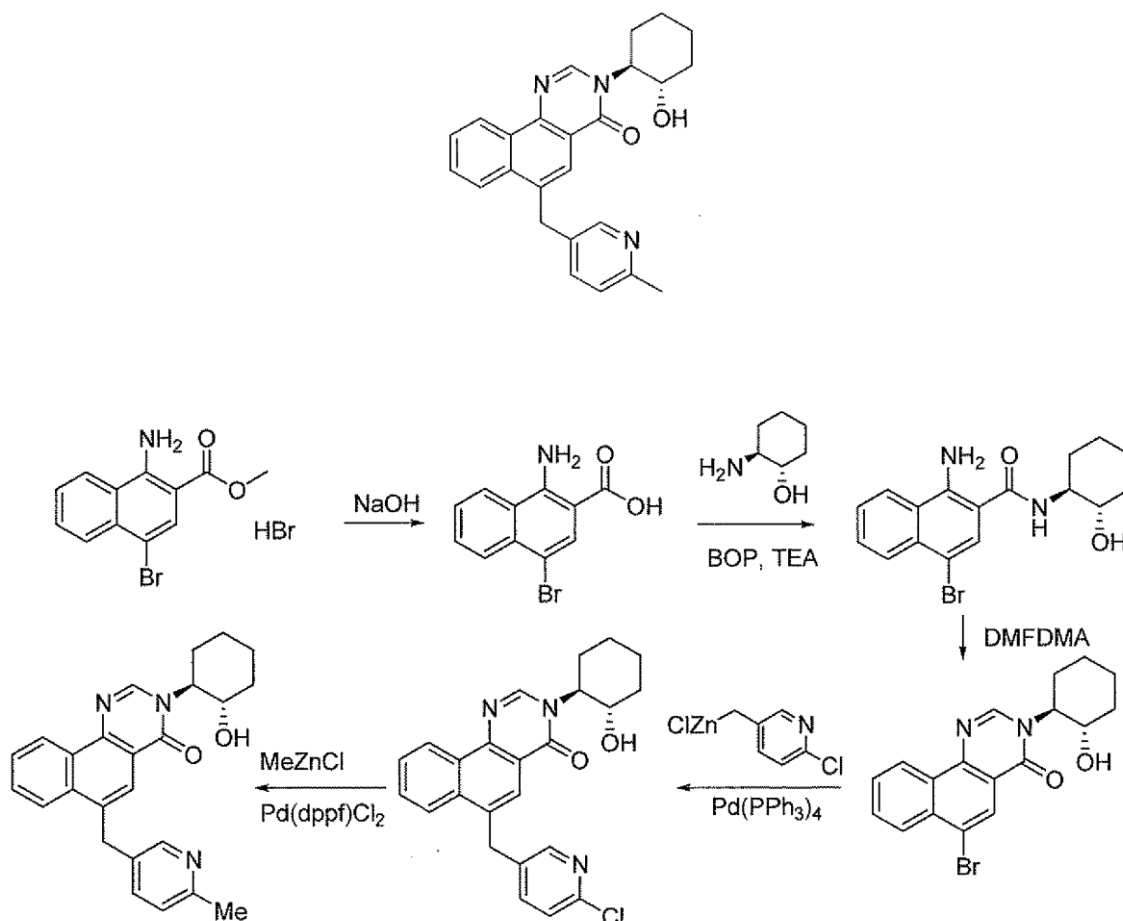
У круглодонну колбу, що містить зазначену вище сполуку (1,00 г, 3,64 ммоль), в атмосфері азоту додавали (2-хлор-5-піридил)метилцинкхлорид (21,8 мл, 0,5M розчин у ТГФ, 10,9 ммоль) і тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0) (10% мол.). Альтернативно можна застосовувати біс(три-трет-бутилфосфін)паладій. Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 7 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли 50 мл етилацетату і 50 мл води. Бежеву тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування і фільтрат промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок, що утворився, промивали дихлорметаном і сушили у вакуумі, одержуючи при цьому 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 322,0 для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

До розчину зазначеної вище сполуки (0,400 г, 1,24 ммоль) у 5 мл ДМФА додавали карбонат калію (0,344 г, 2,49 ммоль) і оксид циклогексену (0,366 г, 3,73 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 120°C в герметизованій посудині для проведення реакцій під тиском протягом 15 годин і охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом і водою. Суміш розділяли й органічний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок, що утворився, очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 10-50% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 419,9 для $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,68-7,65 (м, 1H), 7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,07-2,04 (м, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,78-1,72 (м, 3H), 1,40-1,35 (м, 3H).

До розчину зазначеної вище сполуки (0,225 г, 0,536 ммоль) у 5 мл ТГФ в атмосфері азоту додавали метилцинкхлорид (0,536 мл, 2M розчин у ТГФ, 1,07 ммоль) і комплекс 1:1 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) з DCM (10% мол.). Реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 3 годин і додавали додатковий метилцинкхлорид (0,536 мл, 2M розчин у ТГФ, 1,07 ммоль) і комплекс 1:1 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) з DCM (5% мол.). Суміш нагрівали при 100°C протягом 15 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом і водою. Бежеву тверду речовину видаляли за допомогою фільтрування й органічний шар фільтрату промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 20-100% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 400,0 для $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,02-8,99 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95-7,76 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,63 (ушир.с, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,11 (ушир.с, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,65-1,39 (м, 5H).

ПРИКЛАД 2

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он



Гідробромід метил-1-аміно-4-бром-2-нафтоату одержували, як описано в прикладі 1. До розчину гідроброміду метил-1-аміно-4-бром-2-нафтоату (2,00 г, 5,54 ммоль) у 20 мл ТГФ додавали гідроксид натрію (11,1 мл, 20% водний розчин, 55,4 ммоль). Альтернативно можна застосовувати гідроксид літію. Суміш перемішували при 50°C протягом 20 годин, потім нагрівали при 90°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і додавали хлористоводневу кислоту (1н водну) до pH ~2. Бежеву тверду речовину збирали за допомогою фільтрування, промивали двічі водою і сушили, одержуючи при цьому 1-аміно-4-бром-2-нафтоїну кислоту, яка давала іон з масою (ES⁺) 266,0 (⁷⁹Br) для [M+H]⁺.

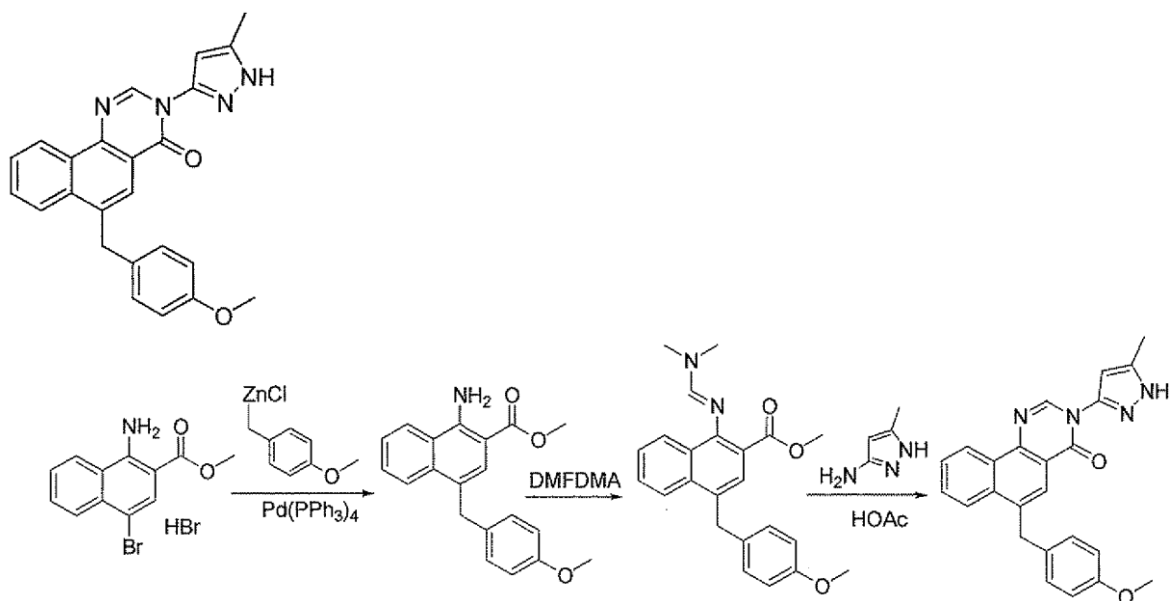
До розчину зазначеної вище сполуки (0,950 г, 3,57 ммоль) у 5 мл дихлорметану додавали гексафторфосфат (1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси)[трис(диметиламіно)]фосфонію (1,82 г, 4,12 ммоль), (1S,2S)-2-аміноциклогексанол (0,493 г, 4,28 ммоль) і триетиламін (0,99 мл, 7,1 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 15 годин і потім розбавляли дихлорметаном і водою. Бежеву тверду речовину, що утворилася, збирали за допомогою фільтрування, промивали дихлорметаном і водою і сушили, одержуючи при цьому 1-аміно-4-бром-N-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-2-нафтамід, який давав іон з масою (ES⁺) 364,9 (⁸¹Br) для [M+H]⁺.

Розчин зазначеної вище сполуки в диметилацетаті N,N-диметилформаміду (3,06 мл, 22,8 ммоль) нагрівали при 80°C протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до к.т., концентрували у вакуумі і сушили, одержуючи при цьому 6-бром-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-он, який давав іон з масою (ES⁺) 374,8 (⁸¹Br) для [M+H]⁺.

Зазначену в заголовку сполуку одержували з застосуванням методик, описаних у прикладі 1, ця сполука давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 400,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,00-8,99 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,95-7,76 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,27-7,17 (м, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,62 (ушир.с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,11 (ушир.с, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,29-2,20 (м, 1H), 1,95-1,90 (м, 3H), 1,65-1,39 (м, 5H).

Приклад 3

6-(4-Метоксибензил)-3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)бензо[h]хіназолін-4(3H)-он



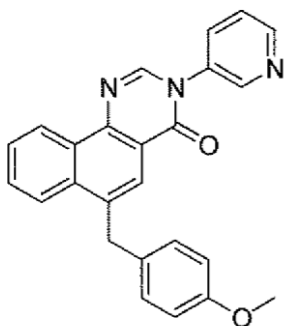
Гідробромід метил-1-аміно-4-бром-2-нафтоату одержували, як описано в прикладі 1. У круглодонну колбу, що містить гідробромід метил-1-аміно-4-бром-2-нафтоату (3,50 г, 9,69 ммоль) в атмосфері азоту додавали 4-метоксибензилцинкхлорид (97,0 мл, 0,5М розчин у ТГФ, 48,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (10% мол.). Суміш нагрівали при 90°C протягом 7 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли 50 мл етилацетату і 50 мл води. Суміш розділяли й органічний екстракт промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-20% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому метил-1-аміно-4-(4-метоксибензил)-2-нафтоат, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 322,0 для [M+H]⁺.

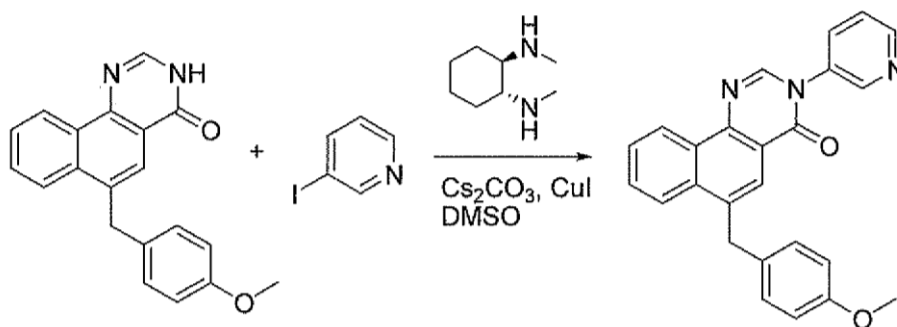
Розчин одержаної вище сполуки (1,41 г, 4,39 ммоль) у диметилацетаті N,N-диметилформаміду (1,76 мл, 13,2 ммоль) нагрівали при 100°C протягом 4 годин. Додавали додатковий диметилацеталь N,N-диметилформаміду (0,44 мл, 3,3 ммоль) і розчин нагрівали при 100°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до к.т., концентрували у вакуумі, одержуючи при цьому метил-1-[(1E)-(диметиламіно)метиленаміно]-4-(4-метоксибензил)-2-нафтоат, що давав іон з масою (ES+) 377,0 для [M+H]⁺.

До розчину одержаної вище сполуки (0,040 г, 1,1 ммоль) у 0,5 мл оцтової кислоти додавали 3-аміно-5-метилпіразол (10,7 мг, 1,10 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C протягом 6 годин і потім охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, що дає іон з масою (ES+) 433,1653 для [M+H]⁺.

Приклад 4

6-(4-Метоксибензил)-3-піридин-3-ілбензо[h]хіназолін-4(3H)-он

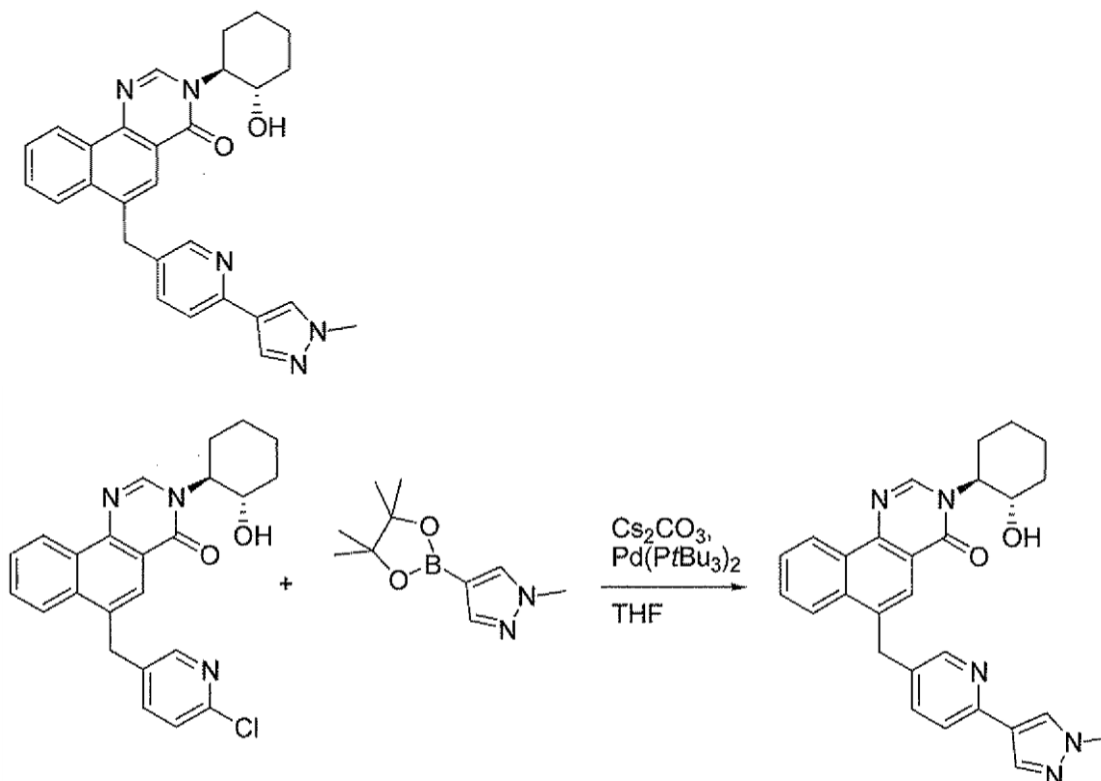




6-(4-Метоксибензил)бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он одержували таким же способом, як описано для 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону в прикладі 1. До розчину 6-(4-метоксибензил)бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону (0,030 г, 0,095 ммоль) і 3-йодпіридину (0,058 г, 0,28 ммоль) у 2 мл ТГФ і 1 мл ДМСО в атмосфері азоту додавали карбонат цезію (0,19 мл, 1н водний розчин, 0,19 ммоль), транс-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-діамін (1,3 мг, 0,0095 ммоль) і йодид міді(I) (1,8 мг, 0,095 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 15 годин, охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 393,9 для [M+H]⁺. ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,14 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,07 (д, J=9,6 Гц, 2Н), 7,95 (с, 1Н), 7,74-7,54 (м, 5Н), 4,57 (с, 2Н), 4,21-4,09 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 2,20-2,18 (м, 1Н), 2,03-1,96 (м, 1Н), 1,95-1,83 (м, 2Н), 1,58-1,39 (м, 3Н), 1,29-1,18 (м, 2Н).

Приклад 5

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[[6-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-3-іл]метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он



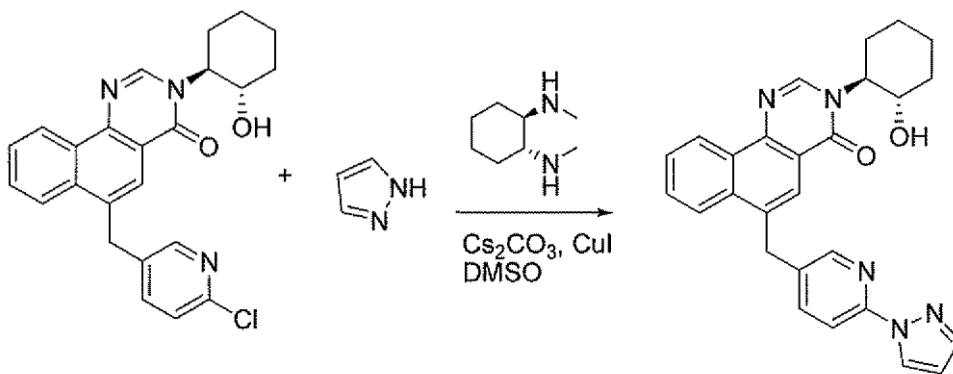
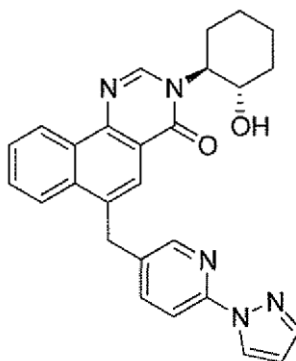
Рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]-хіназолін-4(3Н)-он одержували, як описано в прикладі 1.

До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону (0,080 г, 0,19 ммоль) у 3 мл ТГФ в атмосфері азоту додавали карбонат цезію (0,38 мл, 1н водний розчин, 0,38 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (0,079 г, 0,38 ммоль) і біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (10% мол.). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 20 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом і водою. Органічний шар видаляли і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 100% етилацетатом, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 466,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,02-8,99 (м, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 2H), 7,82-7,62 (м, 4H), 4,60 (с, 2H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,90-1,72 (м, 3H), 1,38-1,30 (м, 4H).

Приклад 6

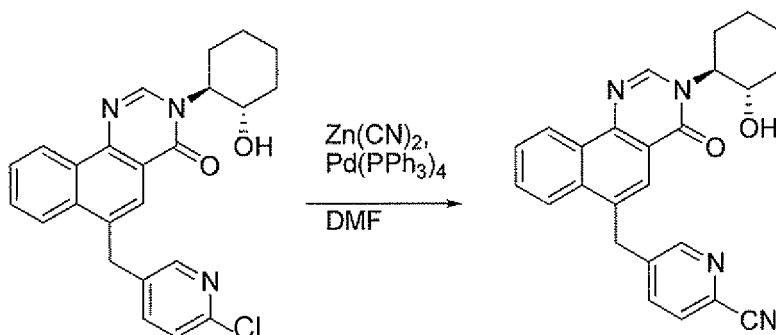
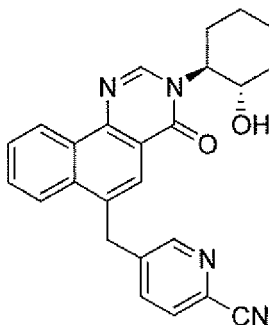
Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[[6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл]метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он



До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону (0,050 г, 0,12 ммоль) і піразолу (0,024 г, 0,36 ммоль) у 2 мл ДМСО в атмосфері азоту додавали карбонат цезію (0,24 мл, 1н водний розчин, 0,24 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (1,7 мг, 0,012 ммоль) і йодид міді(I) (2,3 мг, 0,012 ммоль). Суміш нагрівали при 130°C протягом 24 годин, охолоджували до к.т. і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою. Прийнятні фракції концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в насиченому водному бікарбонаті натрію й екстрагували 3 рази етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 452,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,01-8,99 (м, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,32-8,30 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 3H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,43 (с, 2H), 4,63 (ушир.с, 1H), 4,09 (ушир.с, 1H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,60-1,40 (м, 3H), 1,18-1,10 (м, 1H).

Приклад 7

Рац-5-({3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[*h*]хіназолін-6-іл}метил)піридин-2-карбонітрил



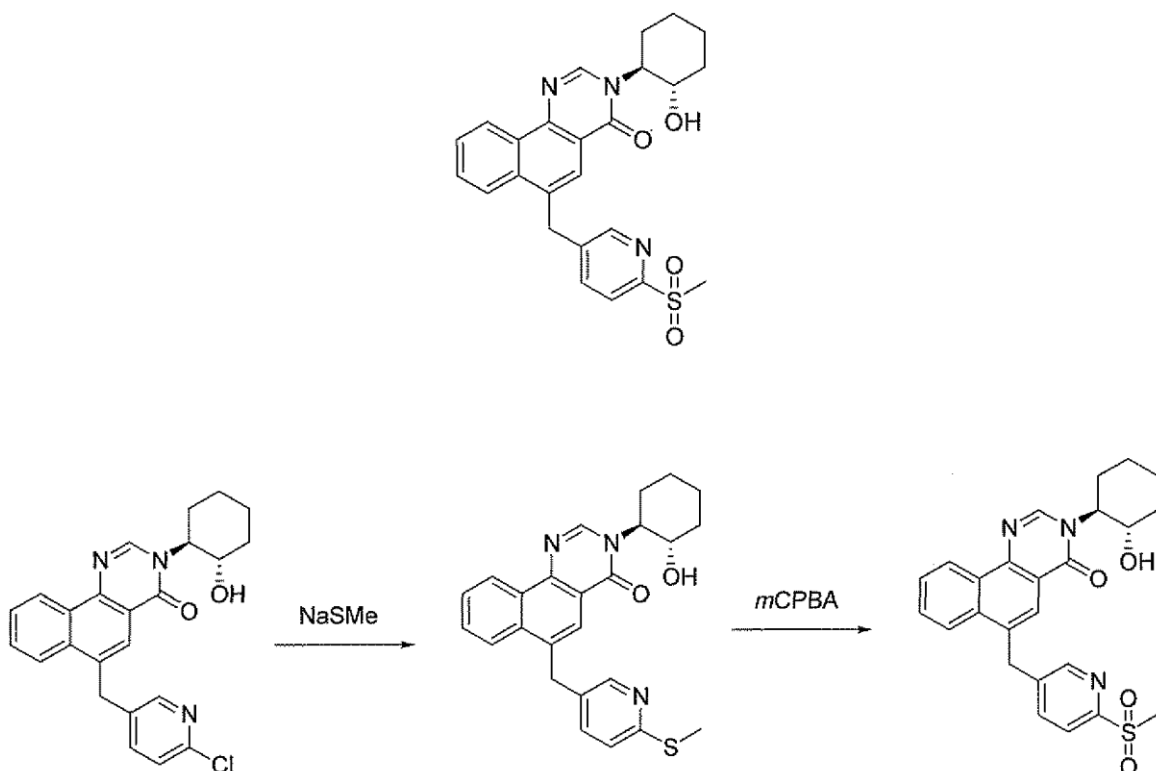
5

До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3*H*)-ону (0,050 г, 0,12 ммоль) і ціаніду цинку (0,042 г, 0,36 ммоль) у 2 мл ДМФА в атмосфері азоту додавали біс(три-трет-бутилфосфін)паладій(0) (10% мол.). Суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 1 години, охолоджували до к.т., фільтрували й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES^+) 411,0 для $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,04-9,02 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,76-7,64 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,67 (ушир.с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,02 (ушир.с, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 3H), 1,59-1,21 (м, 3H).

15

Приклад 8

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилсульфоніл)піридин-3-іл]метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3*H*)-он

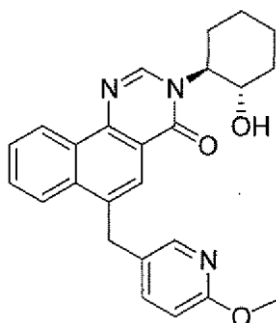


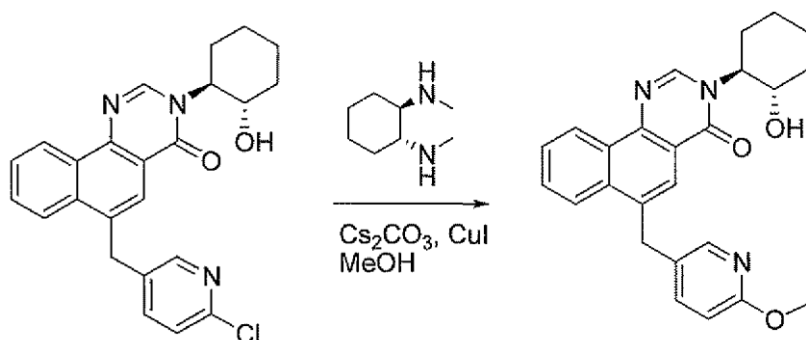
Розчин рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-бензо[*h*]хіназолін-4(3*H*)-ону (0,150 г, 0,357 ммоль) і тіометоксиду натрію (0,075 г, 1,1 ммоль) у 2 мл ДМФА нагрівали при 120°C протягом 15 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом. Органічний розчин промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-50% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 432,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 1H), 4,63 (ушир.с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,04 (ушир.с, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 3H), 1,59-1,43 (м, 3H).

До розчину одержаної вище сполуки (0,045 г, 0,10 ммоль) у 3 мл дихлорметану при 0°C додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,045 г, 0,26 ммоль). Суміш нагрівали до к.т., перемішували протягом 2 годин і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 20-70% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 463,8 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05-9,03 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 3H), 4,65 (ушир.с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,03 (ушир.с, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,00-1,83 (м, 3H), 1,61-1,43 (м, 4H).

Приклад 9

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3*H*)-он

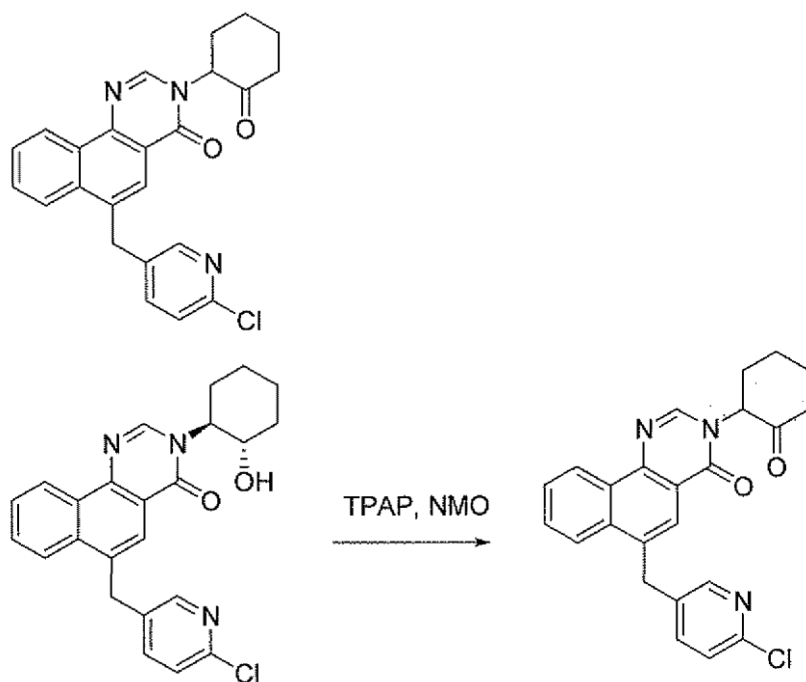




До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону (0,150 г, 0,357 ммоль) у 3 мл MeOH в атмосфері азоту додавали транс-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-діамін (1,7 мг, 0,012 ммоль) і йодид міді(I) (2,3 мг, 0,012 ммоль). Суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 160°C протягом 4 годин, охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-100% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 416,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,03-8,99 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,82 (ушир.с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 1H), 1,99-1,84 (м, 3H), 1,53-1,42 (м, 3H).

Приклад 10

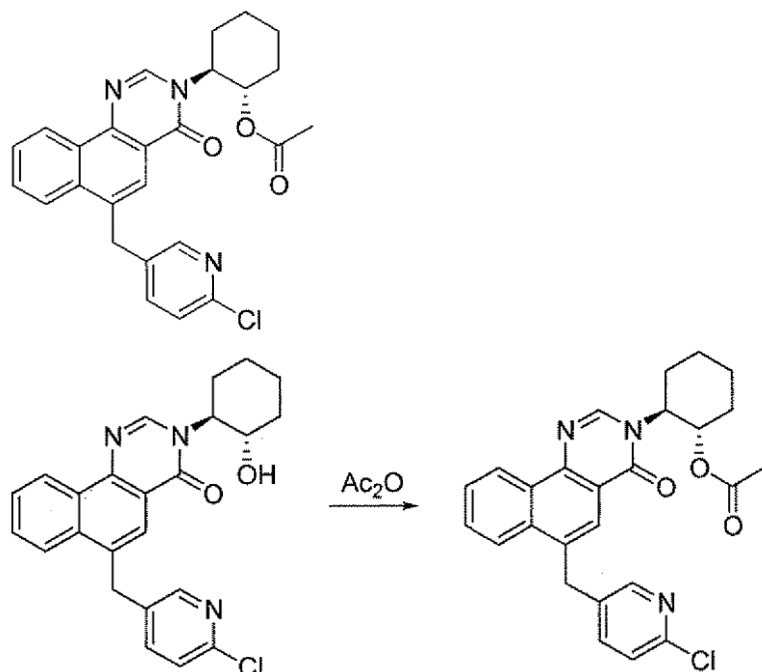
6-[(6-Хлорпіридин-3-іл)метил]-3-(2-оксициклогексил)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он



До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону (0,050 г, 0,12 ммоль) у 3 мл дихлорметану, що містить порошкоподібні молекулярні сита 4 Å, додавали 4-оксид 4-метилморфоліну (0,018 г, 0,16 ммоль). Через 15 хв. додавали перутенат тетрабутиламонію (0,013 г, 0,036 ммоль) і через 30 хв. суміш фільтрували через подушку целіту. Фільтрат концентрували у вакуумі й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 417,9 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,03-9,00 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 5,78-5,73 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,51-2,47 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 3H), 2,06-1,83 (м, 2H).

Приклад 11
Транс-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил-рац-ацетат

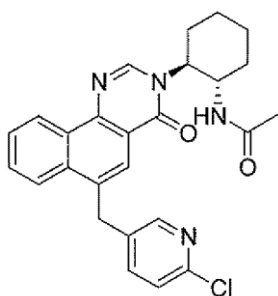
5

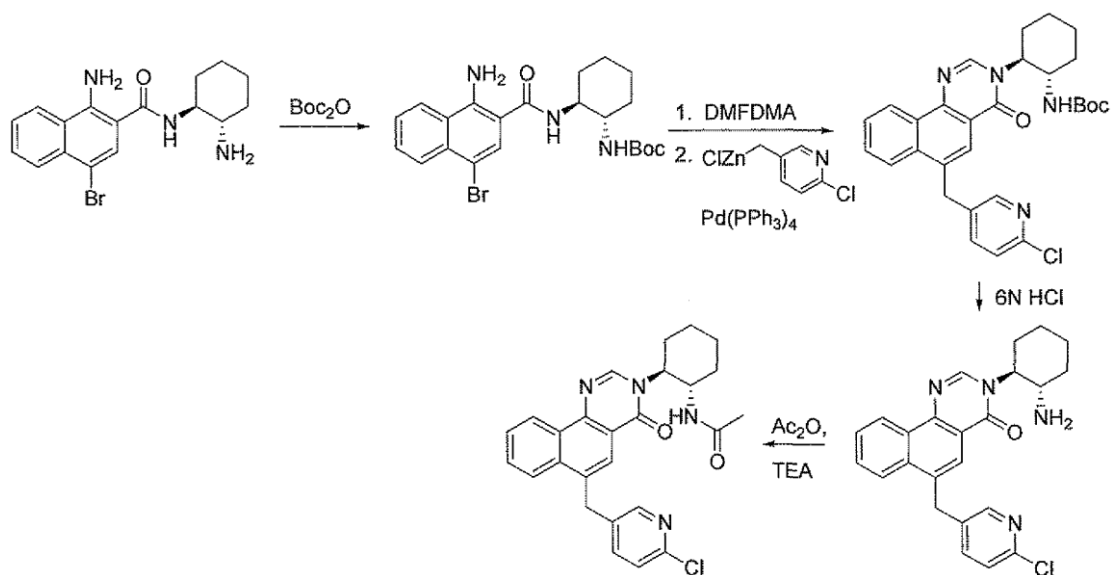


До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону (0,040 г, 0,095 ммоль) у 2 мл CH_2Cl_2 при 0°C додавали оцтовий ангідрид (0,011 мл, 0,11 ммоль) і триетиламін (0,026 мл, 0,20 ммоль). Суміш нагрівали до к.т. і через 15 годин концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES^+) 461,9 для $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Приклад 12
N-[(1S,2S)-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил]ацетамід





1-Аміно-N-[(1S,2S)-2-аміноциклогексил]-4-бром-2-нафтамід одержували методикою, описаною для синтезу 1-аміно-4-бром-N-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-2-нафтаміду в прикладі 1.

До розчину 1-аміно-N-[(1S,2S)-2-аміноциклогексил]-4-бром-2-нафтаміду (0,460 г, 1,27 ммоль) у 20 мл дихлорметану додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,305 г, 1,40 ммоль). Суміш перемішували при к.т. протягом 4 годин і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-20% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому трет-бутил-[(1S,2S)-2-[(1-аміно-4-бром-2-нафтоїл)аміно]циклогексил]карбамат, який дає іон з масою (ES⁺) 463,9 для [M+H]⁺.

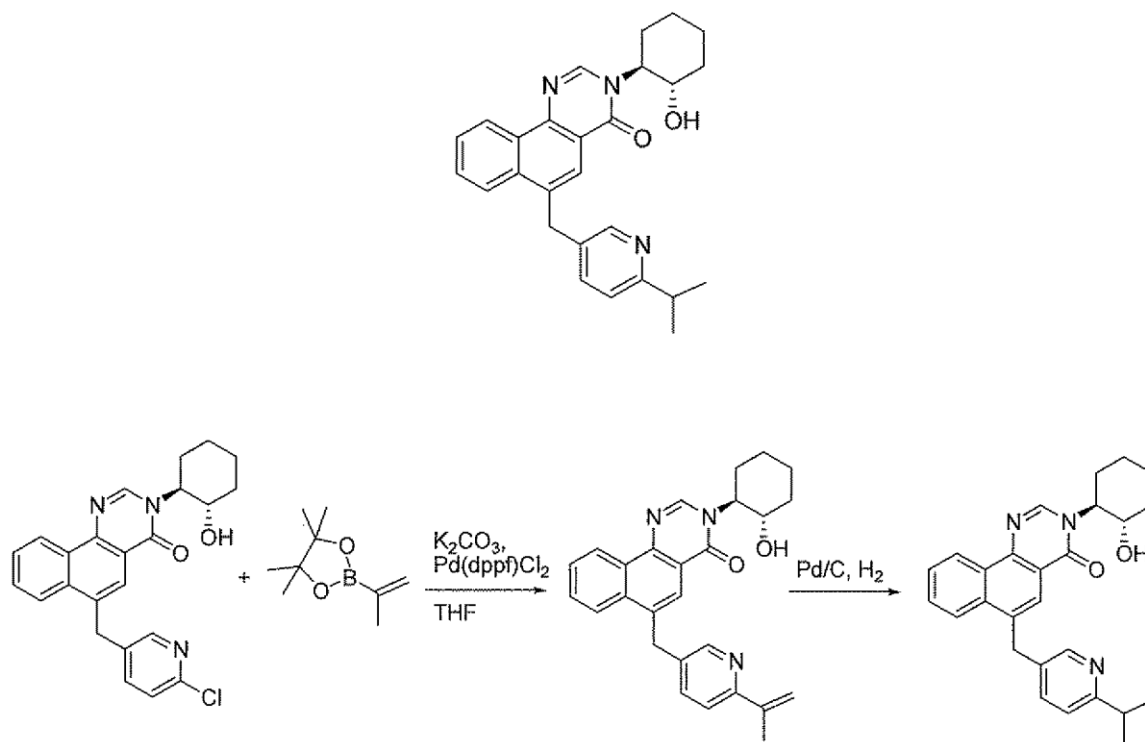
Одержану вище сполуку перетворювали в трет-бутил-[(1S,2S)-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил]карбамат методикою, описаною для синтезу 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксциклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону в прикладі 2.

До розчину трет-бутил-[(1S,2S)-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил]карбамату (0,080 г, 0,15 ммоль) у 2 мл метанолу додавали хлористоводневу кислоту (0,15 мл, 6н водний розчин, 0,92 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 2 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища і концентрували у вакуумі. Залишок концентрували двічі з застосуванням толуолу. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому 3-[(1S,2S)-2-аміноциклогексил]-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 419,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,10-9,08 (м, 1H), 8,56 (ушир.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80-7,75 (м, 3H), 7,43-7,36 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 2,31-2,24 (м, 2H), 2,12-1,94 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 4H).

До розчину одержаної вище сполуки (0,025 г, 0,055 ммоль) у 2 мл дихлорметану при 0°C додавали триетиламін (0,023 мл, 0,16 ммоль) і оцтовий ангідрид (0,0078 мл, 0,082 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, розбавляли дихлорметаном і промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 10-100% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 460,9 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,11-9,08 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,93-7,91 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,20-7,17 (м, 1H), 5,76-5,74 (м, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 2,28-2,21 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 2,00-1,82 (м, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,60-1,41 (м, 3H).

Приклад 13

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропілпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-он

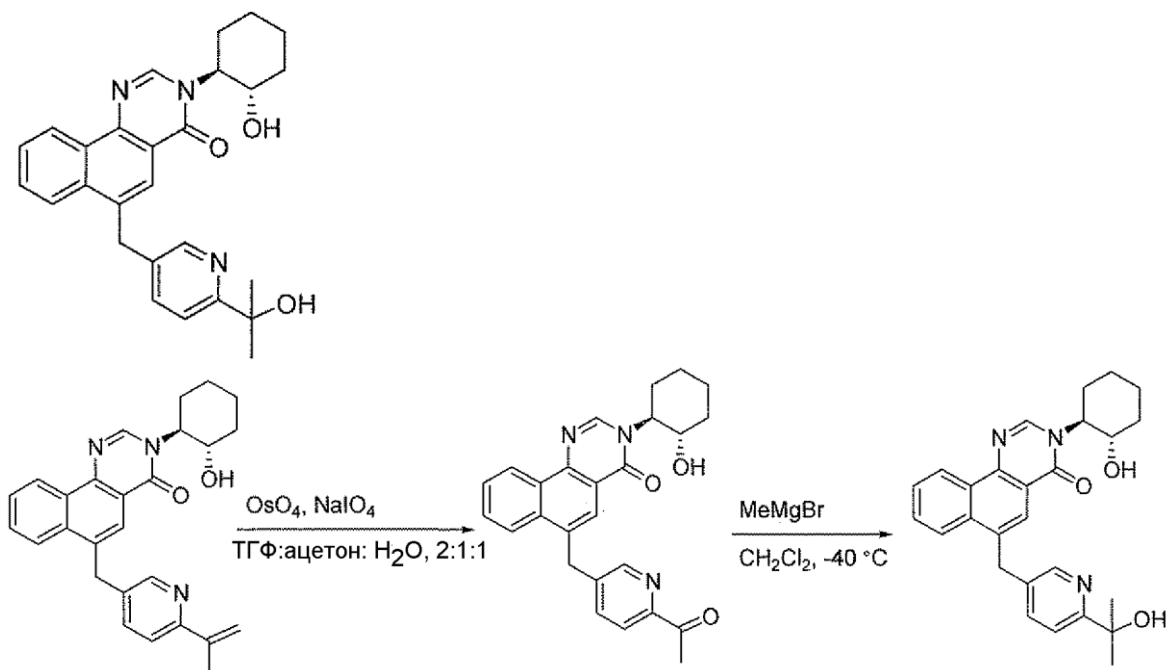


До розчину рац-6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[транс-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону (0,250 г, 0,595 ммоль) у 3 мл ТГФ і 0,5 мл води в атмосфері азоту додавали карбонат калію (0,091 г, 0,66 ммоль), пінаколовий ефір ізопропенілборонової кислоти (0,200 г, 1,19 ммоль) і комплекс 1:1 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з DCM (10% мол.) (0,022 г, 0,030 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом і водою. Суміш розділяли й органічний шар промивали насиченим водним бікарбонатом натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елююванням 10-50% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропенілпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 426,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,05-9,03 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 3H), 1,58-1,44 (м, 3H).

До розчину зазначеної вище сполуки (0,030 г, 0,71 ммоль) у 3 мл MeOH додавали паладій-на-вугіллі (10% мол.). Суміш поміщали в атмосферу водню 101325 Па (1 атм.) на 3 години і потім фільтрували через подушку целіту, яку промивали MeOH. Фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 428,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04-9,00 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00-7,96 (м, 1H), 7,69-7,65 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,72-4,60 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 1H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,99-1,83 (м, 3H), 1,63-1,41 (м, 4H), 1,26 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Приклад 14

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл]метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он



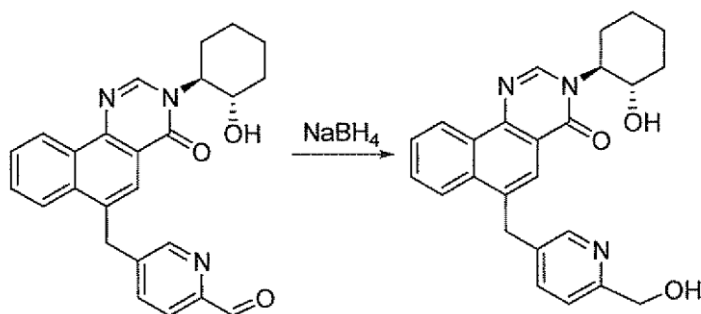
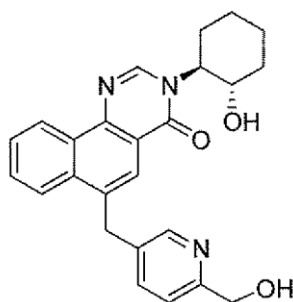
3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропенілпіридин-3-іл)метил]бензо[і]хіназолін-4(3Н)-он одержували, як описано в прикладі 13.

До розчину 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропенілпіридин-3-іл)метил]бензо[і]хіназолін-4(3Н)-ону в 4 мл розчину ТГФ:ацетон:вода (2:1:1) додавали періодат натрію (0,075 г, 0,353 ммоль) і тетроксид осмію (4% мас. розчин у воді, 3 краплі з піпетки 9") і через 4 години додавали додатковий тетроксид осмію (4% мас. у воді, 3 краплі з піпетки 9"). Після додаткових 3 годин суміш розбавляли етилацетатом, промивали водним тиосульфатом натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 10-50% розчином етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому 6-[(6-ацетилпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]бензо[і]хіназолін-4(3Н)-он, який давав спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 428,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,04-9,02 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97-7,87 (м, 2H), 7,71-64 (м, 2H), 7,57-7,52 (м, 1H), 4,71-4,60 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,06-4,00 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,20-2,17 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H), 1,60-1,42 (м, 3H).

До розчину одержаної вище сполуки (0,010 г, 0,023 ммоль) у 2 мл дихлорметану при -40°C додавали метилмагнійбромід (0,016 мл, 3,0М розчин у діетиловому ефірі, 0,047 ммоль). Через 1 годину при -40°C суміш обробляли насиченим водним хлоридом амонію, концентрували у вакуумі й очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 444,1 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,12-9,10 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,43-3,41 (м, 1H), 8,12-8,00 (м, 3H), 7,81-7,73 (м, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,21-4,10 (м, 1H), 2,22-2,17 (м, 1H), 2,04-1,97 (м, 1H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,56-1,43 (м, 3H).

Приклад 15

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]бензо[і]хіназолін-4(3Н)-он

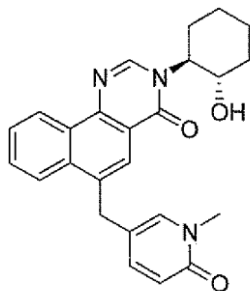


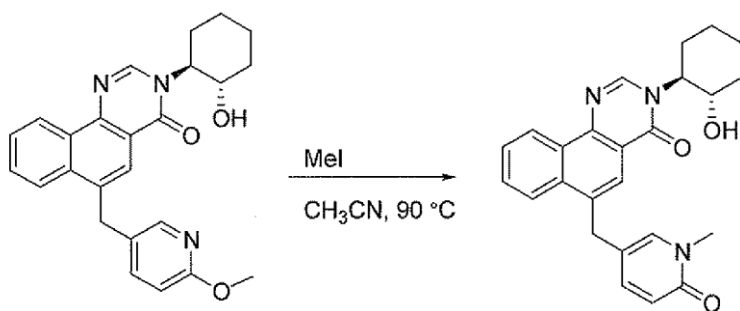
Рац-5-((3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[*h*]-хіназолін-6-іл)метил)піридин-2-карбальдегід одержували такою ж методикою, як описано для синтезу 6-[(6-ацетилпіридин-3-іл)метил]-3-[(1*S*,2*S*)-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]-хіназолін-4(3*H*)-ону в прикладі 14.

До розчину рац-5-((3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[*h*]-хіназолін-6-іл)метил)піридин-2-карбальдегіду (0,070 г, 0,17 ммоль) у 3 мл MeOH додавали боргідрид натрію (0,0096 г, 0,25 ммоль). Через 1 годину суміш обробляли насиченим водним хлоридом амонію, концентрували у вакуумі і розбавляли етилацетатом. Органічний розчин промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 416,0 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,06-9,04 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,02-7,95 (м, 1H), 7,70-7,67 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,04-4,00 (м, 1H), 2,28-2,18 (м, 1H), 1,94-1,88 (м, 1H), 1,72-1,40 (м, 6H).

Приклад 16

Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]-хіназолін-4(3*H*)-он



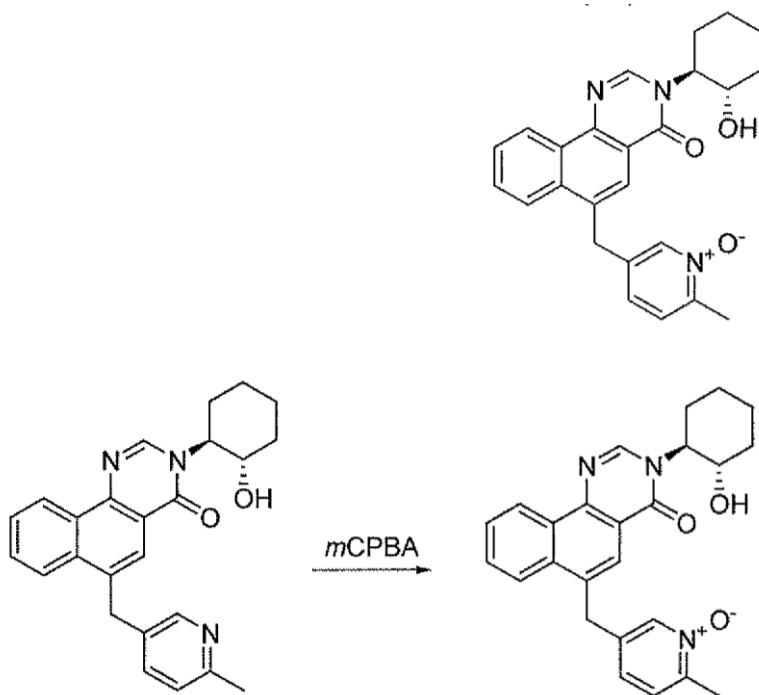


Рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он одержували, як описано в прикладі 9.

До розчину рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону (0,025 г, 0,060 ммоль) у 1 мл ацетонітрилу в ампулі з гвинтовим ковпачком додавали йодметан (0,031 г, 0,22 ммоль). Посудину герметизували і нагрівали при 90°C протягом 48 годин, охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка дає спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 416,1 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,07-9,05 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,75-7,72 (м, 2H), 7,45 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,77 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,68 (ушир.с, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,01 (ушир.с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,28-1,88 (м, 5H), 1,59-1,44 (м, 3H).

Приклад 17

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метил-1-оксидопіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он



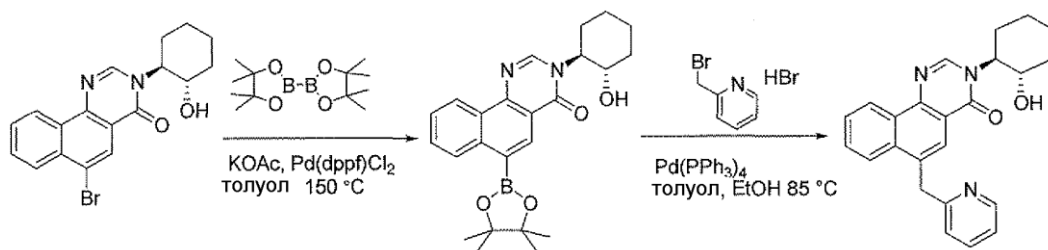
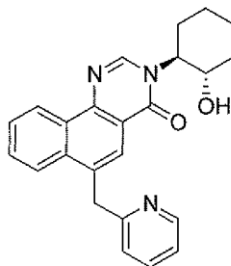
3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-он одержували, як описано в прикладі 2.

До суспензії гідрохлориду 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3Н)-ону (0,050 г, 0,12 ммоль) у 0,6 мл дихлорметану додавали триетиламін (0,012 г, 0,12 ммоль). Після розчинення суспензії додавали 3-хлорпероксибензойну кислоту (0,031 г, 0,13 ммоль) і суміш перемішували при к.т. протягом 15 годин. Суміш розбавляли дихлорметаном, промивали насиченим водним карбонатом натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-10% розчином метанолу в дихлорметані, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка дає спектр протонного ЯМР, що

узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 416,1967 для $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,99-8,96 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,65-7,59 (м, 2H), 6,91 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,61 (ушир.с, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,00 (ушир.с, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,26-2,21 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 3H), 1,58-1,40 (м, 3H).

5 Приклад 18

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-(піридин-2-ілметил)бензо[h]хіназолін-4(3H)-он



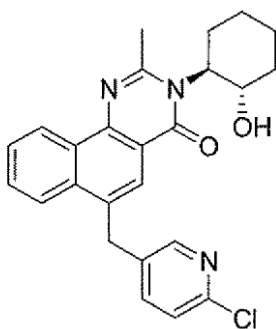
10 6-Бром-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-он одержували, як описано в прикладі 2.

До розчину 6-бром-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону (0,300 г, 0,804 ммоль) у 6,5 мл толуолу додавали біса(пінаколато)диборон (0,225 г, 0,884 ммоль), ацетат калію (0,158 г, 1,61 ммоль) і комплекс 1:1 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з DCM (0,029 г, 0,040 ммоль) в атмосфері водню азоту. Суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 150°C протягом 90 хв., охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом. Органічний розчин промивали двічі водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з елюванням 0-50% розчину етилацетату в гексанах, одержуючи при цьому 3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензо[h]хіназолін-4(3H)-он, який давав іон з масою (ES+) 421,0 для $[M+H]^+$.

До розчину одержаної вище сполуки (0,080 г, 0,190 ммоль) у 1 мл толуолу і 0,8 мл етанолу додавали гідробромід 2-(бромметил)піридину (0,048 г, 0,19 ммоль), карбонат натрію (0,76 мл, 2М водний розчин, 1,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,143 г, 0,124 ммоль) в атмосфері азоту. Суміш нагрівали при 85°C протягом 3 годин, охолоджували до к.т. і розбавляли етилацетатом. Органічний розчин промивали водним сульфатом натрію і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з оберненою фазою, одержуючи при цьому зазначену в заголовку сполуку, яка дає спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES+) 386,0 для $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,06-9,04 (м, 1H), 8,92 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,99-7,89 (м, 2H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 5,02-4,91 (м, 2H), 4,67 (ушир.с, 1H), 4,03 (ушир.с, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,10-2,00 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H), 1,60-1,43 (м, 3H).

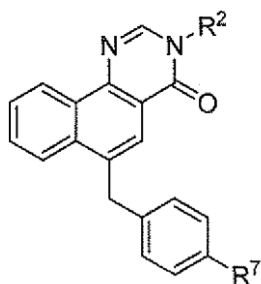
Приклад 19

35 6-[(6-Хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-2-метилбензо[h]хіназолін-4(3H)-он



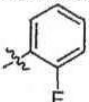
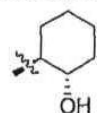
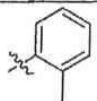

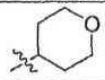
З застосуванням методик, описаних у прикладі 2 для одержання 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону, із заміною
 5 диметилацеталю N,N-диметилформаміду на диметилацеталь N,N-диметилацетаміду одержують зазначену в заголовку сполуку, яка давала спектр протонного ЯМР, що узгоджується з теоретичним, і іон з масою (ES⁺) 433,9 для [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05-9,03 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,7, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75-7,63 (м, 3H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,15-4,09 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 3H), 1,53-1,35 (м, 3H).

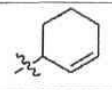
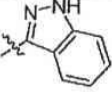
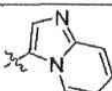
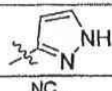

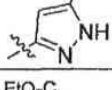
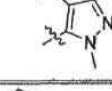
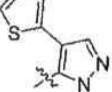
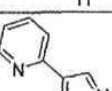
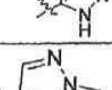
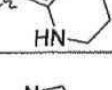
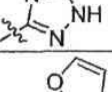
Сполуки зазначеної вище формули (III), у якій R³ являє собою водень, указуються нижче в таблиці 1. Сполуки таблиці 1 були одержані відповідно до загальних методик, представлених у прикладах 1-20. Вихідні речовини є або комерційно доступними, або їх можна одержати з комерційно доступних реагентів із застосуванням загальноприйнятих реакцій, добре відомих у
 15 даній галузі.

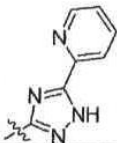
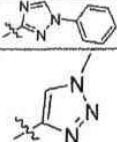
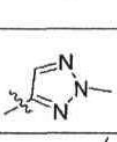
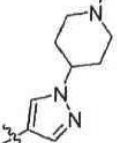
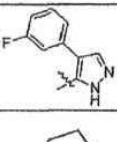
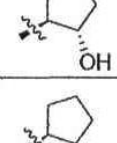
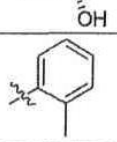
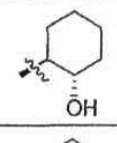
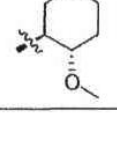




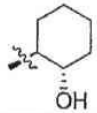
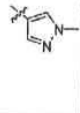
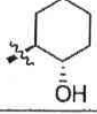
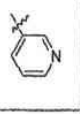
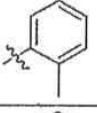
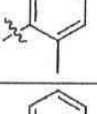
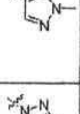
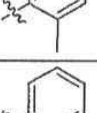

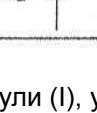
Таблиця 1

Зразкові сполуки формули (III), в якій R³ являє собою водень

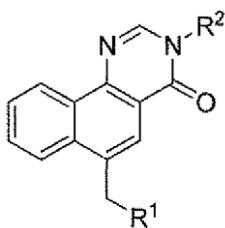
№ прикладу	Стереоспецифічність	R ²	R ¹	MS	Спосіб
20	-		OMe	411.1527	Прикладу 1
21	-	H	OMe	317.0	Прикладу 1
22	-	Allyl	OMe	357.0	Прикладу 1
23	-	Me	OMe	331.0	Прикладу 1
24	-	Ph	OMe	392.9	Прикладу 4
25	рацемічна		OMe	414.9	Прикладу 1
26	-	3-піридил	OMe	393.9	Прикладу 4
27	-	4-піридил	OMe	393.9	Прикладу 4
28	-		OMe	407.0	Прикладу 1
29	-		OMe	373.0	Прикладу 1
30	-	CH ₂ CH ₂ CN	OMe	369.94	Прикладу 1
31	-		OMe	400.94	Прикладу 1
32	-	CH ₂ CH ₂ OH	OMe	360.99	Прикладу 1

33	рацемічна		OMe	397.0	Прикладу 1
34	-		OMe	433.1659	Прикладу 1
35	-		OMe	433.1659	Прикладу 3
36	-		OMe	383.1498	Прикладу 3
37	-		OMe		Прикладу 3
38	-		OMe	397.1653	Прикладу 3
39	-		OMe	469.1859	Прикладу 3
40	-		OMe	465.1376	Прикладу 3
41	-		OMe	460.1755	Прикладу 3
42	-		OMe	438.1925	Прикладу 3
43	-		OMe	384.1456	Прикладу 3
44	-		OMe	450.1563	Прикладу 3

45	-		OMe	461.1723	Прикладу 3
46	-		OMe	460.1762	Прикладу 3
47	-		OMe	398.1608	Прикладу 3
48	-		OMe	398.1605	Прикладу 3
49	-		OMe	480.2408	Прикладу 3
50	-		OMe	477.1723	Прикладу 3
51	рацемічна		OMe	401.0	Прикладу 1
52	рацемічна		Cl	404.9	Прикладу 1
53	-		Cl	410.9	Прикладу 1
54	рацемічна		Cl	418.9	Прикладу 1
55	рацемічна		Cl	432.9	Прикладу 1

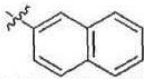
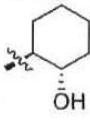
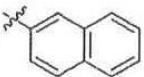
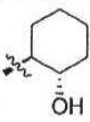

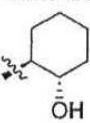

56	рацемічна			464.9	Прикладу 5
57	рацемічна			461.9	Прикладу 5
58	-	PMB	OMe	437.0	Прикладу 1
59	-		Ph	452.9	Прикладу 5
60	-			457.0	Прикладу 5
61	-			442.9	Прикладу 6
62	-		H	377.0	Прикладу 5

5 Сполуки зазначеної вище формули (I), у якій R^3 являє собою водень і X, Y і Z являють собою СН, представлені нижче в таблиці 2. Сполуки таблиці 2 одержували відповідно до загальних методик, описаних у прикладах 1-19. Вихідні речовини є або комерційно доступними, або їх можна одержати з комерційно доступних реагентів із застосуванням загальноприйнятих реакцій, добре відомих у даній галузі.

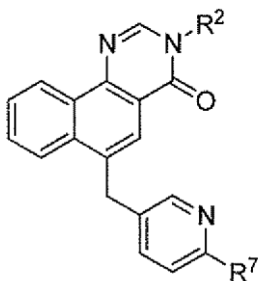


Таблиця 2

Зразкові сполуки формули (I), в якій R³ являє собою водень

Приклад	Стереоспецифічність	R ²	R ¹	MS	Спосіб
63	-	H		336.97	Прикладу 1
64	рацемічна			434.96	Прикладу 1
65	(1S, 2S)			386.1	Прикладу 18
66	(1S, 2S)			386.0	Прикладу 18

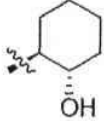

5 Сполуки зазначеної вище формули (II), у якій R³ являє собою водень, указуються нижче в таблиці 3. Сполуки таблиці 3 були одержані відповідно до загальних методик, представлених у прикладах 1-19. Вихідні речовини є або комерційно доступними, або їх можна одержати з комерційно доступних реагентів із застосуванням загальноприйнятих реакцій, добре відомих у даній галузі.

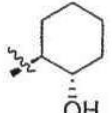

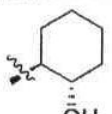

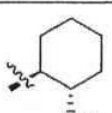
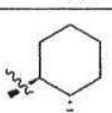
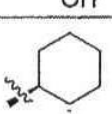
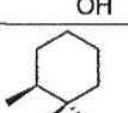
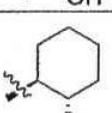

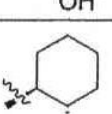

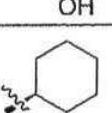

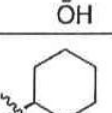
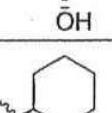


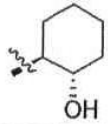
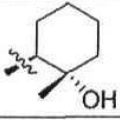
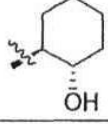
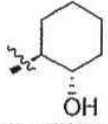
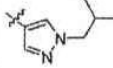
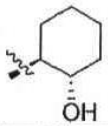

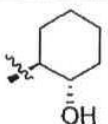

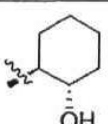

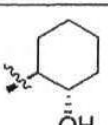

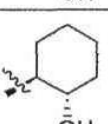

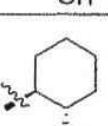
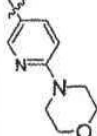
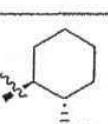

10

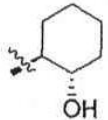

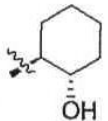

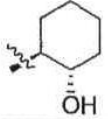

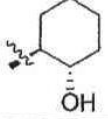

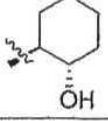
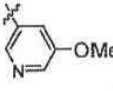
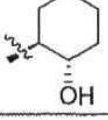

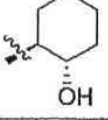

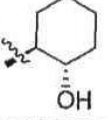

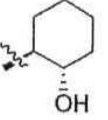

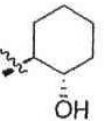

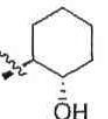

Таблиця 3

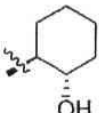
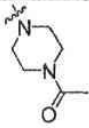
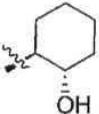
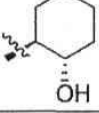
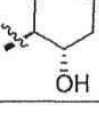
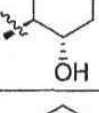
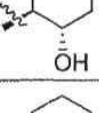
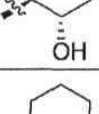
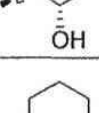
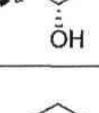

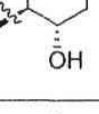

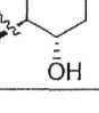

Зразкові сполуки формули (II), в якій R³ являє собою водень

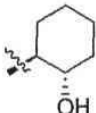

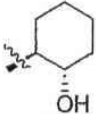
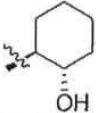
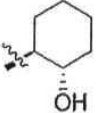
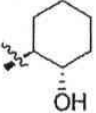
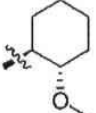
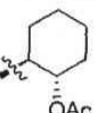
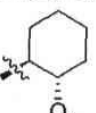

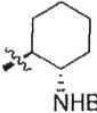
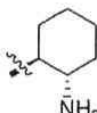
Приклад	Стереоспецифічність	R ²	R ⁷	HRMS	Спосіб
67	рацемічна			465.9	Прикладу 5

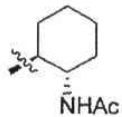
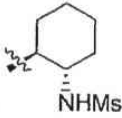
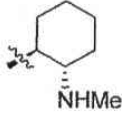

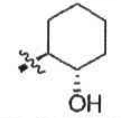
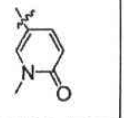
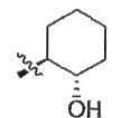
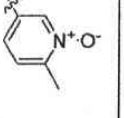
68	(1S, 2S)			466.0	Прикладу 5
69	рацемічна			462.9	Прикладу 5
70	рацемічна		Cl	419.9	Прикладу 1
71	(1S, 2S)		Cl	420.1496	Прикладу 2
72	рацемічна		Cl	420.0	Прикладу 2
73	(1S, 2S)		Cl	434.1624	Прикладу 2
74	рацемічна			451.9	Прикладу 6
75	(1S, 2S)			452.0	Прикладу 6
76	рацемічна			451.9	Прикладу 6
77	рацемічна		NMe ₂	429.0	Прикладу 8
78	рацемічна		Me	400.0	Прикладу 7

79	(1S, 2S)		Me	400.0	Прикладу 7
80	(1S, 2S)		Me	414.2174	Прикладу 7
81	рацемічна		CN	411.0	Прикладу 7
82	рацемічна			508.0	Прикладу 5
83	рацемічна			451.9	Прикладу 5
84	рацемічна			480.9	Прикладу 5
85	рацемічна			492.9	Прикладу 5
86	(1S, 2S)			493.0	Прикладу 5
87	рацемічна			476.9	Прикладу 5
88	рацемічна			548.0	Прикладу 5
89	(1S, 2S)			481.0	Прикладу 5

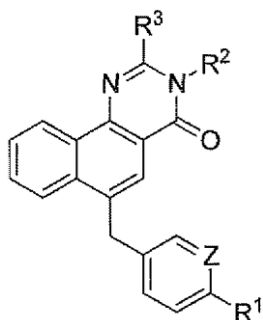
90	(1S, 2S)			481.0	Прикладу 5
91	(1S, 2S)			477.0	Прикладу 5
92	(1S, 2S)			464.0	Прикладу 5
93	(1S, 2S)			497.0	Прикладу 5
94	(1S, 2S)			493.0	Прикладу 5
95	(1S, 2S)			477.0	Прикладу 5
96	рацемічна			469.0	Прикладу 8
97	рацемічна			486.9	Прикладу 8
98	рацемічна			471.0	Прикладу 8
99	(1S, 2S)			471.0	Прикладу 8
100	рацемічна			484.0	Прикладу 8

101	рацемічна			512.0	Прикладу 8
102	рацемічна		SMe	431.9	Прикладу 8
103	(1S, 2S)		SMe	432.0	Прикладу 8
104	рацемічна		SO ₂ Me	463.9	Прикладу 8
105	рацемічна		vinyl	412.0	Прикладу 13
106	рацемічна		Et	414.0	Прикладу 13
107	(1S, 2S)		Et	414.0	Прикладу 13
108	(1S, 2S)		CH ₂ OH	416.0	Прикладу 13
109	(1S, 2S)			426.0	Прикладу 13
110	(1S, 2S)			428.0	Прикладу 13
111	(1S, 2S)			428.0	Прикладу 14

112	(1S, 2S)			444.1	Прикладу 14
113	рацемічна		CHO	414.0	Прикладу 14
114	рацемічна		OMe	415.9	Прикладу 9
115	(1S, 2S)		OMe	416.0	Прикладу 9
116	рацемічна		H	386.0	Прикладу 1
117	рацемічна		Cl	433.9	Прикладу 11
118	рацемічна		Cl	461.9	Прикладу 11
119	(1S, 2S)		Me	442.2128	Прикладу 11
120	рацемічна		Cl	417.9	Прикладу 10
121	(1S, 2S)		Cl	519.0	Прикладу 12
122	(1S, 2S)		Cl	419.0	Прикладу 12

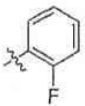
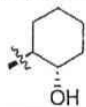
123	(1S, 2S)		Cl	460.9	Прикладу 12
124	(1S, 2S)		Cl	496.9	Прикладу 12
125	(1S, 2S)		Cl	433.0	Прикладу 12
126	(1S, 2S)		Cl	447.0	Прикладу 12
127	рацемічна			416.0	Прикладу 16
128	(1S, 2S)			416.1967	Прикладу 17

5 Сполуки зазначеної вище формули (I), у якій X і Y являють собою СН, представлені нижче в таблиці 4. Сполуки таблиці 4 одержували відповідно до загальних методик, зазначених у прикладах 1-19. Вихідні речовини є або комерційно доступними, або їх можна одержати з комерційно доступних реагентів із застосуванням загальноприйнятих реакцій, добре відомих у даній галузі.



Таблиця 4

Зразкові сполуки формули (I), в якій X і Y являють собою CH

Приклад	Стереоспецифічність	R ²	R ¹	R ³	Z	HRMS	Спосіб
129	-		OMe	SMe	CH	457.4	Прикладу 16
130	(1S, 2S)		Cl	Me	N	433.9	Прикладу 19

Ефективність сполук як позитивних алостеричних модуляторів рецептора M1 може бути продемонстрована з використанням методології, відомої в даній галузі, у тому числі описаним нижче аналізом. Аналіз призначений для відбору сполук, що мають активність модулятора при мускариновому рецепторі M1 або ацетилхоліну інших мускаринових рецепторах, експресованих у клітинах CHOnfat, вимірюванням внутрішньоклітинного кальцію флуорометричної візуалізації з застосуванням планшет-рідера FLIPR³⁸⁴. Зазначеним аналізом вивчають дії однієї або декількох концентрацій випробуваних сполук на базальні або стимульовані ацетилхоліном рівні Ca⁺ із застосуванням FLIPR.

Сполуки одержують і витримують преінкубаційний період протягом 4 хв. Після цього до кожної ямки додають ацетилхолін з однією концентрацією EC₂₀ (кінцева концентрація 3 нМ). Вимірюють внутрішньоклітинний рівень Ca⁺ кожного зразка і порівнюють його з ацетилхоліновим контролем для визначення будь-якої модулюючої активності.

Клітини. Клітини CHOnfat/hM1, hM2, hM3 або hM4 засівають за 24 години до аналізу при густині 18000 клітин на ямку (100 мкл) у 384-ямковому планшеті. Додають середовище для вирощування клітин CHOnfat/hM1 і CHOnfat/hM3: 90% DMEM (глюкоза Hi); 10% HI FBS; 2 mM L-глутамін; 0,1 mM NEAA; Pen-Strep і 1 мг/мл генетицину. Для клітин M2Gq15CHOnfat і M4Gq15CHOnfat додатково додавали 600 мкг/мл гігроміцину.

Обладнання. Застосовують 384-ямковий планшет, 120 мкл додатковий планшет; 2 мл термостат для 96-ямкового планшета Whatman Uniplate, 37°C, 5% CO₂; пристрій Skatron EMBLA для миття 384-ямкових планшетів; систему для піпетування Multimek; систему Genesis Freedom 200; систему Mosquito; систему піпетування нанолітрів Temo і планшет-рідер FLIPR³⁸⁴ для флуорометричної візуалізації.

Буфери. Буфер для аналізу: збалансований сольовий розчин Хенкса з 20 mM Hepes, 2,5 mM пробенецидом (Sigma P-8761), спочатку розчинений у 1n NaOH, 1% бичачий сироватковий альбумін (Sigma A-9647). Буфер для завантаження барвника: буфер для аналізу плюс 1% фетальна теляча сироватка і суміш Fluo-4AM/плюронова кислота. Вихідний розчин 2 mM ефіру Fluo-4AM у ДМСО (молекулярні зонди F-14202). Концентрація 2 мкМ у буфері для кінцевої концентрації 1 мкМ при аналізі. 20% вихідний розчин плюронові кислоти з концентрацією 0,04% у буфері, 0,02% при аналізі.

65 мкл 2 mM Fluo-4AM змішують з 130 мкл 20% плюроновою кислотою. Розчин, що утворився, і 650 мкл FBS додають до буфера для аналізу до загального об'єму 65 мл. Позитивні контролю: 4-Br-A23187: 10 mM у ДМСО; кінцева концентрація 10 мкМ. Ацетилхолін: 10 mM у воді, робочий вихідний розчин як при 20 мкМ, так і 30 мкМ у буфері для аналізу, кінцева концентрація 10 мкМ. Його застосовують для визначення максимальної стимуляції клітин CHOK1/hM1. 20 мкМ (2×) ацетилхолін додають у попередньо інкубовану частину аналізу і 30 мкМ (3×) вихідний розчин додають у другу частину. Ацетилхолін (EC₂₀): 10 mM у воді, робочий вихідний розчин 9 нМ (3×) і кінцева концентрація при аналізі складає 3 нМ. Його застосовують після попередньої інкубації з випробуваними сполуками. Додавання ацетилхоліну (EC₂₀) до кожної ямки з випробуваною сполукою дозволить установити будь-яку активність модулятора. 24 ямки містять тільки 3 нМ ацетилхолін як контроль.

Визначення активності передбачуваних сполук:

Планшет для скринінгу: сполуки титрують у 96-ямкових планшетах (колонки 2-11), 100% ДМСО, починають при концентрації 15 mM (вихідна концентрація 150×) і 3-кратні серійні розведення з застосуванням системи Genesis Freedom 200. Чотири 96-ямкових планшети об'єднують у 384-ямковий планшет із застосуванням системи нанолітрового піпетування Mosquito перенесенням 1 мкл серійно розведених сполук у кожну ямку і як контроль додавали 1

мМ ацетилхолін (початкова концентрація 100×). З застосуванням Темо у кожен ямку правої сторони 384-ямкового планшета перед аналізом додають 49 мкл буфера для аналізу.

У 96-ямковому 2 мл планшеті Uniplate Whatman 9 нМ ацетилхолін (3×) піпетують у ямки, що відповідають сполукам, які піддається скринінгу, і в контрольні ямки. Контрольний 30 мкМ ацетилхолін (3×) додають у контрольні ямки і планшет 3× агоніста переносять у 384-ямковий планшет.

Клітини промивають три рази 100 мкл буфера, залишаючи 30 мкл буфера в кожній ямці. З застосуванням Multimek 30 мкл буфера, що завантажує барвник, додають у кожен ямку і інкубують при 37°C і 5% CO₂ протягом до однієї години.

Через 60 хв. клітини промивають три рази 100 мкл буфера, залишаючи 30 мкл буфера в кожній ямці. Планшет клітин, планшет скринінгу і планшет з доданим агоністом поміщають на платформу в FLIPR і дверцята закривають. Проводять сигнальне тестування для установлення фонові флуоресценції і визначення базального сигналу флуоресценції. Якщо необхідно, регулюють інтенсивність лазера.

Попередня 4 хв. інкубація з випробуваними сполуками дає можливість визначити будь-яку активність агоніста на рецепторі M1 порівнянням з 1 мМ ацетилхоліновим контролем. Після попередньої інкубації додають ацетилхолін (величина EC₂₀) (кінцева концентрація 3 нМ) для визначення будь-якої активності модулятора.

Додатковий опис аналізу мускаринового FLIPR можна знайти в заявці на міжнародний патент WO 2004/073639.

Зокрема, сполуки нижченаведених прикладів мали активність у вищевказаному аналізі звичайно з IP (точкою перегину) 10 мкМ (10000 нМ) або менше. Точку перегину обчислюють з величин FLIPR, вона є мірою активності. Такий результат є показником характерної (власної) активності сполук при застосуванні як алостеричних модуляторів M1.

Величини IP вищевказаного аналізу для репрезентативних зразкових сполук винаходу (описуваних у контексті) представлені нижче в таблиці.

Таблиця

Приклад	Величина IP (нМ)
1	51
2	21
3	1800
4	3500
5	8
6	31
7	74
8	93
9	73
10	1300
11	3600
12	>10000
13	21
14	46
15	24
16	84
17	63
18	228
19	1428

Протягом усього тексту застосовували наступні аббревіатури

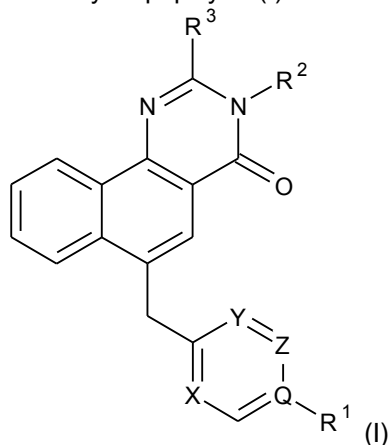
Me	метил
Et	етил
t-Bu	трет-бутил
Ar	арил
Ph	феніл
Bn	бензил
DCE	дихлоретилен
HMDS	гексаметилдисилазан
DMFA	диметилформамід
DMF DMA	диметилацеталь N,N-диметилформаміду
ТГФ	тетрагідрофуран
BOP	гексафторфосфат бензотриазоліокси-трис(диметиламіно)фосфонію
Boc	трет-бутилоксикарбоніл
TEA	триетиламін
TPAP	перутенат тетра-н-пропіламонію
NMO	N-оксид N-метилморфоліну
ClZn	хлор-цинк
Dppf	дифенілфосфор(III)фероценіл
PMB	p-метоксибензил
Ms	мезил
Ac	ацетил
DMCO	диметилсульфоксид
DCM	дихлорметан
m-CPBA	мета-хлорпероксибензойна кислота
DMEM	модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла (висока глюкоза)
FBS	сироватка плоду корови
к.т.	кімнатна температура
вод.	водний
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
МС	мас-спектрометрія

Хоча винахід був описаний і ілюстрований звертанням до його деяких конкретних варіантів здійснення, фахівцям у даній галузі повинно бути зрозуміло, що до методик і протоколів можуть бути зроблені різні адаптації, зміни, модифікації, заміни, виключення або додавання, що не виходять за межі суті й обсягу винаходу. Тому передбачається, що винахід визначається обсягом формули винаходу, що наводиться нижче, і що така формула винаходу повинна інтерпретуватися так широко, як це прийнятно.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

кожний з X, Y і Z являє собою CH, і Q являє собою C, або один з X, Y, Q і Z являє собою N і інші являють собою CH або C, або X і Y являють собою CH і Q, R¹ і Z зв'язані разом з утворенням нафтильної групи;

R¹ вибраний із групи, яка складається з

- 5 (1) водню,
- (2) арилу,
- (3) гетероарильної групи, що є циклічною або поліциклічною групою, що має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, причому атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,

- 10 (4) галогену,
- (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆алкілу,
- (7) -C₁₋₆алкілу,
- (8) -C₂₋₆алкенілу,

- 15 (9) -S(=O)_n-R⁴,
- (10) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

- (a) галогеном,
- 20 (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R^{5A}R^{5B})₂,

- 25 (g) -S(=O)_n-R⁸ або
- (h) оксо,

за умови, що, коли Q являє собою N, то R¹ відсутній; R² вибраний із групи, яка складається з

- (1) водню,
- (2) арилу,
- 30 (3) гетероарильної групи, що є циклічною або поліциклічною групою, що має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, причому зазначені атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,

- (4) гетероциклічної групи, що є неароматичною циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, вибраних з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,

- 35 (5) -O-C₁₋₆алкілу,
- (6) -C₁₋₆алкілу,
- (7) -C₂₋₆алкенілу,
- (8) -S(=O)_n-R⁴,
- 40 (9) -C₃₋₈циклоалкілу,
- (10) -C₅₋₈циклоалкенілу,
- (11) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, гетероциклільна, алкільна, алкенільна, циклоалкільна і циклоалкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

- 45 (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -S(=O)_n-R⁸,

- 50 (f) -C₂₋₆алкенілом,
- (g) -CN,
- (h) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (i) -NR^{5A}R^{5B},
- (j) оксо,

- 55 (k) арилом,
- (l) гетероарильною групою, що є циклічною або поліциклічною групою, що має від п'яти до дванадцяти атомів вуглецю, причому зазначені атоми кільця вибрані з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,

- (m) гетероциклічною групою, що є неароматичною циклічною або поліциклічною групою, яка має від п'яти до дванадцяти атомів у кільці, вибраних з C, O, N або S, щонайменше один із яких являє собою O, N або S,
 (n) $-\text{OC}(=\text{O})-\text{R}^6$,
- 5 де алкільна, алкенільна, арильна, гетероарильна або гетероциклічна частина необов'язково є заміщеною одним або більше
- (i) галогеном,
 (ii) $-\text{C}_{1-6}$ алкілом або
 (iii) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом;
- 10 R^3 вибраний із групи, яка складається з
- (1) водню,
 (2) $-\text{C}_{1-6}$ алкілу і
 (3) $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^4$,
- де зазначена алкільна частина R^3 необов'язково є заміщеною одним або більше
- 15 (a) галогеном,
 (b) ціано і
 (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом, де зазначений алкіл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;
 R^4 , R^6 і R^8 незалежно вибрані з групи, яка складається з
- 20 (1) водню,
 (2) $-\text{C}_{1-6}$ алкілу і
 (3) $-(\text{CH}_2)_n$ -арилу,
 де зазначена алкільна або арильна частина R^4 , R^6 і R^8 необов'язково є заміщеною одним або більше
- 25 (a) галогеном,
 (b) ціано і
 (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом, де зазначений алкіл необов'язково заміщений одним або декількома атомами галогену;
 R^{5A} і R^{5B} вибрані з групи, яка складається з
- 30 (1) водню,
 (2) $-\text{C}_{1-6}$ алкілу,
 (3) $-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,
 (4) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^6$,
 (5) $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^6$,
- 35 або R^{5A} і R^{5B} зв'язані разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, з утворенням 2-6-членного карбоциклічного кільця, у якому один або два атоми вуглецю необов'язково замінені на атом азоту, кисню або сірки;
 m дорівнює 0 або 1; і
 n дорівнює 0, 1 або 2.
- 40 2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де Q являє собою C, кожний з X і Y являє собою CH і Z являє собою N.
 3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з X, Y і Z являє собою CH і Q являє собою C.
 4. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де кожний з X і Z являє собою CH, Q являє собою C і Y являє собою N.
- 45 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 вибраний з групи, яка складається з
- (1) галогену,
 (2) $-\text{CN}$,
- 50 (3) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу або
 (4) $-\text{C}_{1-6}$ алкілу,
 де зазначений алкіл необов'язково є заміщеним одним або більше
- (a) галогеном,
 (b) гідрокси,
 (c) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілом,
 (d) $-\text{C}_{1-6}$ алкілом,
 (e) $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}_m-\text{R}^6$,
 (f) $-\text{NR}^{5A}\text{R}^{5B}$ або
 (g) оксо.
- 55

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 вибраний з групи, яка складається з
- (1) арилу або
 - (2) гетероарилу, де арильна або гетероарильна частина необов'язково є заміщеною одним або
 - 5 більше
 - (a) галогеном,
 - (b) гідрокси,
 - (c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,
 - (d) $-C_{1-6}$ алкілом або
 - 10 (e) $-S(O)_n-R^8$.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 являє собою $-C_{3-8}$ циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або більше
- (a) гідрокси,
 - (b) $-C_{1-6}$ алкілом або
 - 15 (c) оксо.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^2 вибраний із групи, яка складається з
- (1) арилу,
 - (2) гетероарилу або
 - 20 (3) $-C_{1-6}$ алкілу, де зазначений арил, гетероарил або алкіл необов'язково є заміщеним одним або більше
 - (a) галогеном,
 - (b) гідрокси,
 - (c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,
 - 25 (d) $-C_{1-6}$ алкілом,
 - (e) $-CN$,
 - (f) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,
 - (g) $-NR^{5A}R^{5B}$,
 - (h) оксо,
 - 30 (i) арилом і
 - (j) гетероарилом.
9. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень.
10. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, яка складається з
- 35 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 3-[(1*S*,2*S*)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 6-(4-метоксибензил)-3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 6-(4-метоксибензил)-3-піридин-3-ілбензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 40 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - рац-5-[(3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[*h*]хіназолін-6-іл)метил]піридин-2-карбонітрилу;
 - рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилсульфоніл)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 45 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метоксипіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-(2-оксициклогексил)бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - транс-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил-рац-
 - 50 ацетату;
 - N-[(1*S*,2*S*)-2-[6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-4-оксобензо[*h*]хіназолін-3(4H)-іл]циклогексил]ацетаміду;
 - 3-[(1*S*,2*S*)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-ізопропілпіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 3-[(1*S*,2*S*)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(1-гідрокси-1-метилетил)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - 55 рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-(гідроксиметил)піридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;
 - рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)метил]бензо[*h*]хіназолін-4(3H)-ону;

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метил-1-оксидопіридин-3-іл)метил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-(піридин-2-ілметил)бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

6-[(6-хлорпіридин-3-іл)метил]-3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-2-метилбензо[h]хіназолін-4(3H)-ону

або їх фармацевтично прийнятних солей.

11. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, яка складається з рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

3-[(1S,2S)-2-гідроксициклогексил]-6-[(6-метилпіридин-3-іл)метил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

6-(4-метоксибензил)-3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

6-(4-метоксибензил)-3-піридин-3-ілбензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

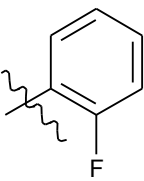
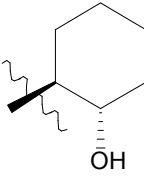
рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[[6-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-3-іл]метил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

рац-3-[транс-2-гідроксициклогексил]-6-[[6-(1H-піразол-1-іл)піридин-3-іл]метил]бензо[h]хіназолін-4(3H)-ону;

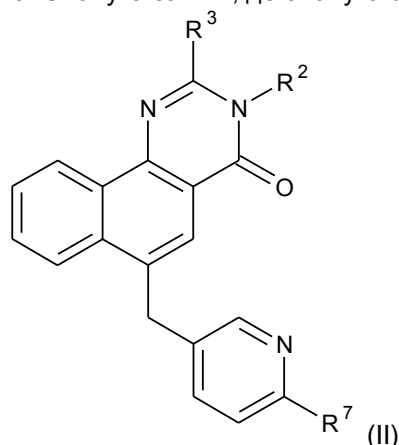
рац-5-({3-[транс-2-гідроксициклогексил]-4-оксо-3,4-дигідробензо[h]хіназолін-6-іл}метил)піридин-2-карбонітрилу

або їх фармацевтично прийнятних солей.

12. Сполука за п. 1, де X і Y являють собою CH, Q являє собою C і R¹, R², R³ і Z мають значення, зазначені нижче:

R ²	R ¹	R ³	Z
	OCH ₃	SCH ₃	CH
	Cl	CH ₃	N

13. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) є сполукою формули (II)



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де R⁷ вибраний із групи, яка складається з

(1) водню,

(2) арилу,

(3) гетероарилу,

(4) галогену,

(5) -CN,

(6) -O-C₁₋₆алкілу,

(7) -C₁₋₆алкілу,

(8) -C₂₋₆алкенілу,

(9) -S(=O)_n-R⁴ і

(10) -NR^{5A}R^{5B},

де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

(a) галогеном,

(b) гідрокси,

5 (c) $-O-C_{1-6}$ алкілом,

(d) $-C_{1-6}$ алкілом,

(e) $-C(=O)-(O)_m-R^6$,

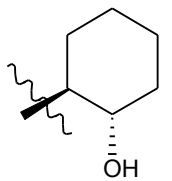
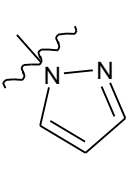
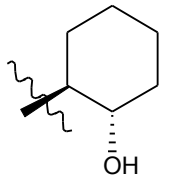
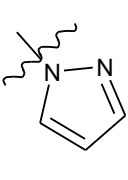
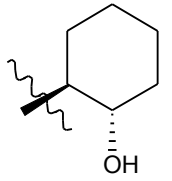
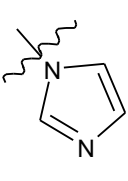
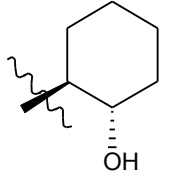
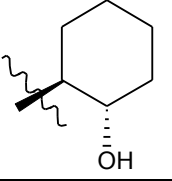
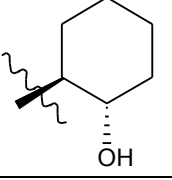
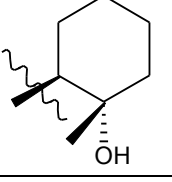
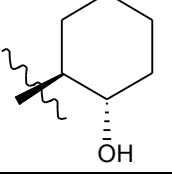
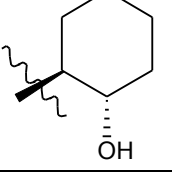
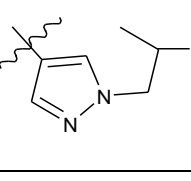
(f) $-N(R^{5A}R^{5B})_2$,

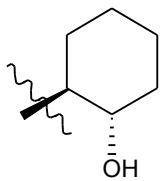
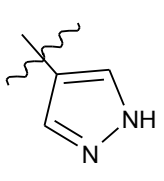
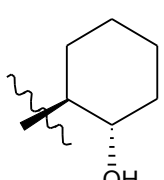
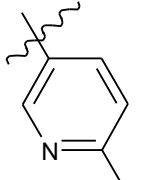
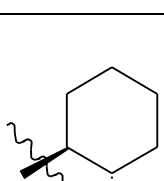
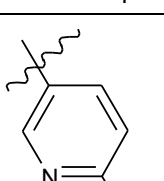
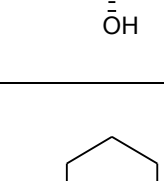
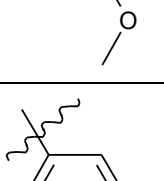
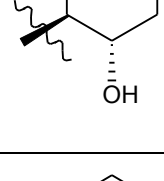
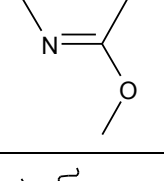
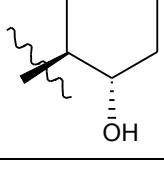
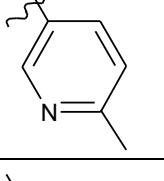
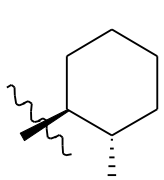
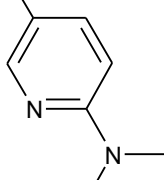
(g) $-S(=O)_n-R^8$ і

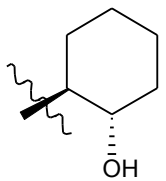
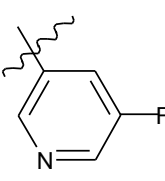
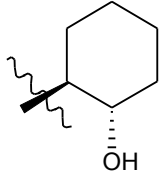
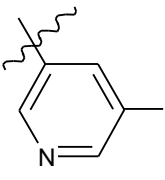
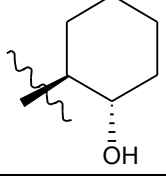
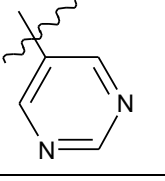
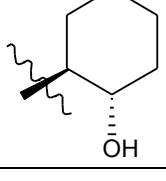
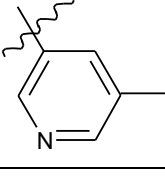
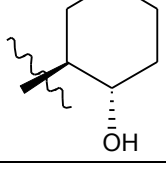
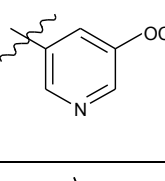
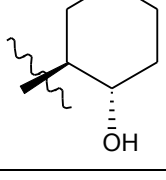
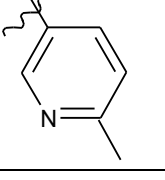
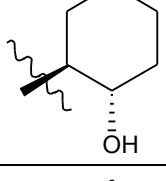
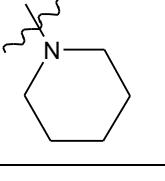
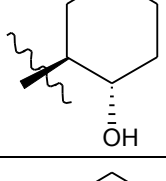
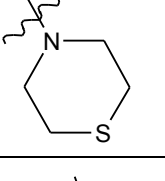
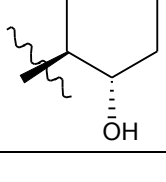
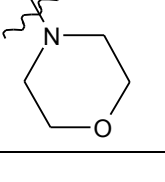
10 (h) оксо.

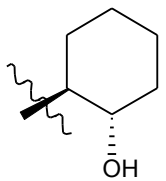
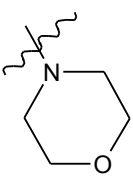
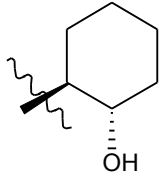
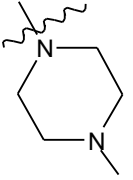
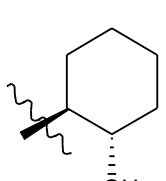
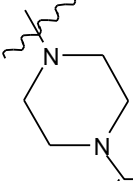
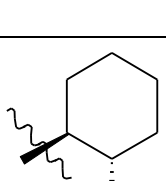
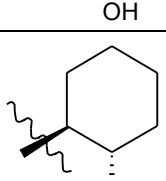
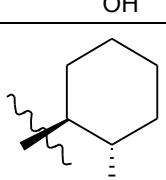
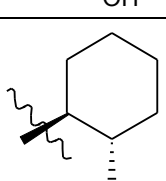
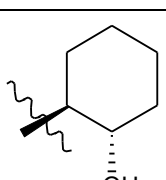
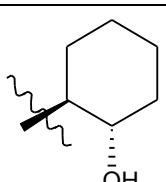
14. Сполука за п. 13 або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^3 являє собою водень і R^2 і R^7 мають значення, зазначені попарно нижче:

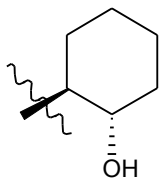
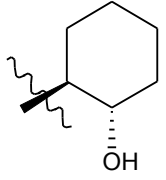
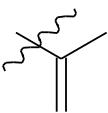
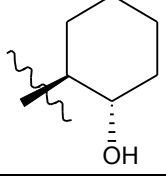
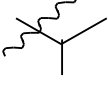
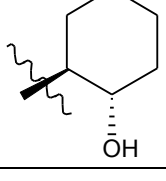
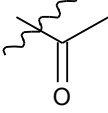
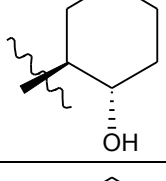
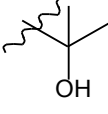
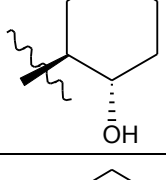
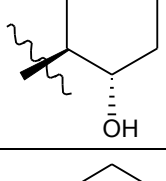
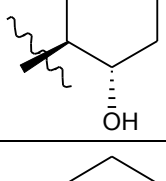
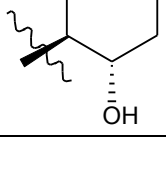
Стереоспецифічність	R^2	R^7
рацемічна		
(1S,2S)		
рацемічна		
рацемічна		Cl
(1S,2S)		Cl
рацемічна		Cl
(1S,2S)		Cl

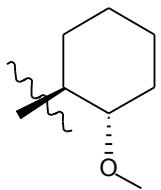
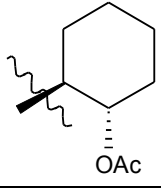
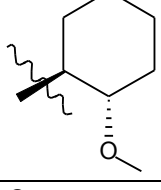
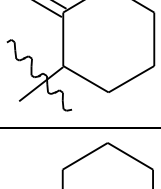
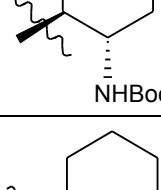
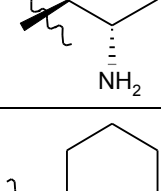
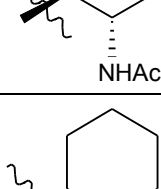
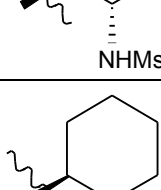
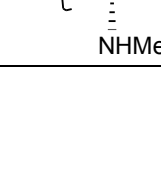
рацемічна		
(1S,2S)		
рацемічна		
рацемічна		$N(CH_3)_2$
рацемічна		CH_3
(1S,2S)		CH_3
(1S,2S)		CH_3
рацемічна		CN
рацемічна		

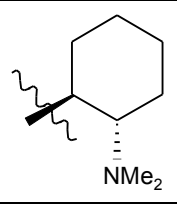
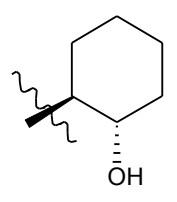
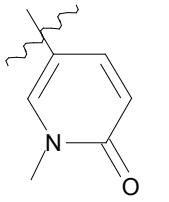
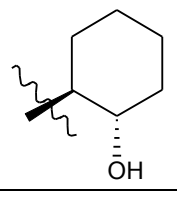
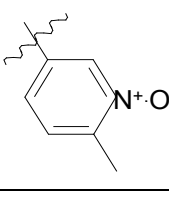
рацемічна		
рацемічна		
рацемічна		
(1S,2S)		
рацемічна		
рацемічна		
(1S,2S)		

(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
рацемічна		
рацемічна		
рацемічна		

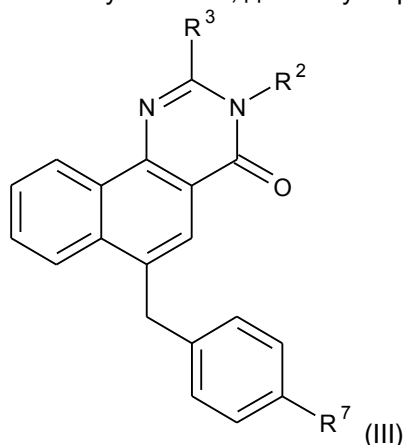
(1S,2S)		
рацемічна		
рацемічна		
рацемічна		SCH ₃
(1S,2S)		SCH ₃
рацемічна		SO ₂ CH ₃
рацемічна		CH ₂ =CH-
рацемічна		CH ₂ CH ₃
(1S,2S)		CH ₂ CH ₃

(1S,2S)		CH ₂ OH
(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
(1S,2S)		
рацемічна		CHO
рацемічна		OCH ₃
(1S,2S)		OCH ₃
рацемічна		H

рацемічна		Cl
рацемічна		Cl
(1S,2S)		CH ₃
рацемічна		Cl
(1S,2S)		Cl
(1S,2S)		Cl
(1S,2S)		Cl
(1S,2S)		Cl
(1S,2S)		Cl

(1S,2S)		Cl
рацемічна		
(1S,2S)		

15. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) є сполукою формули (III)



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де

5 R^2 і R^3 мають зазначені вище значення і R^7 вибраний із групи, яка складається з

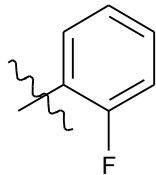
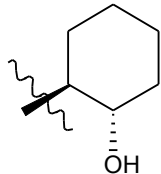
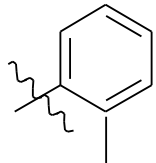
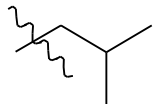
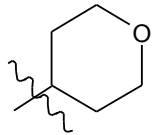
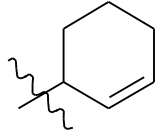
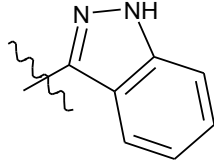
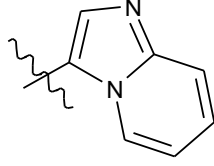
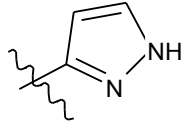
- (1) водню,
- (2) арилу,
- (3) гетероарилу,
- (4) галогену,

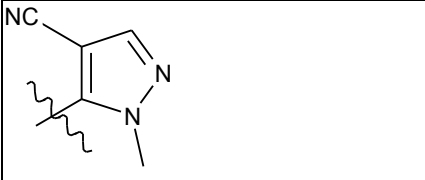
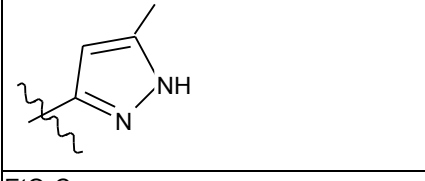
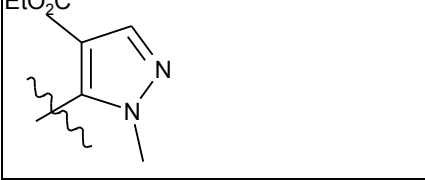
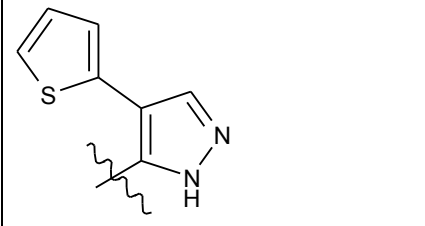
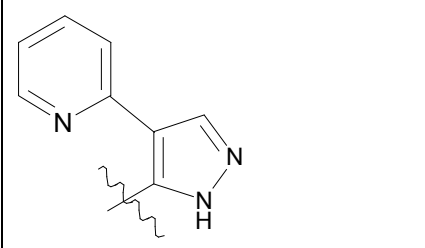
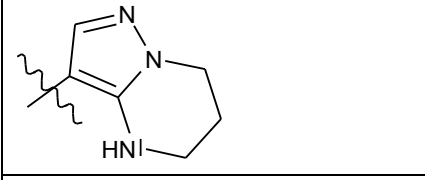
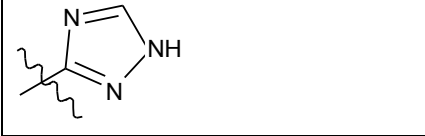
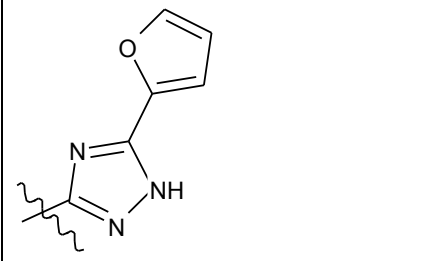
- 10 (5) -CN,
- (6) -O-C₁₋₆алкілу,
- (7) -C₁₋₆алкілу,
- (8) -C₂₋₆алкенілу,
- (9) -S(=O)_n-R⁴ і
- 15 (10) -NR^{5A}R^{5B},

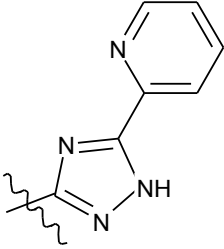
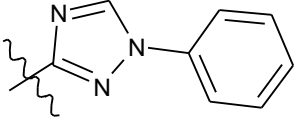
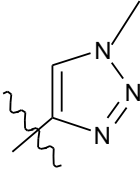
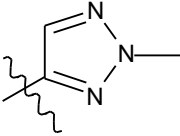
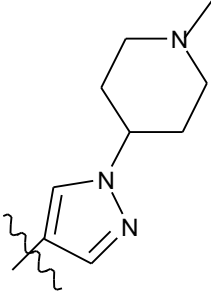
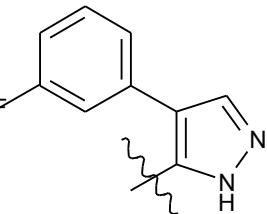
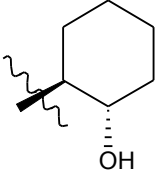
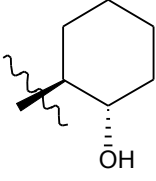
де зазначена арильна, гетероарильна, алкільна й алкенільна частина необов'язково є заміщеною одним або більше

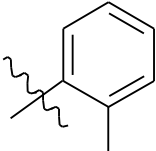
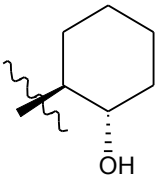
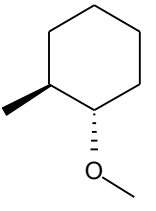
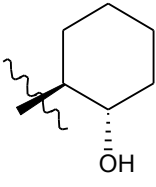
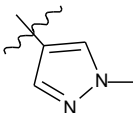
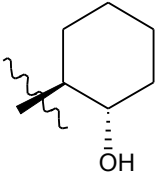
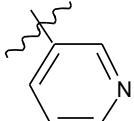
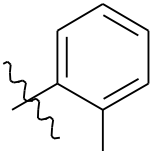
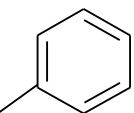
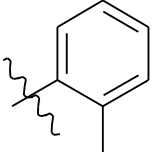
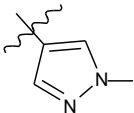
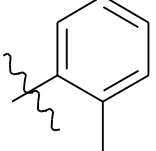
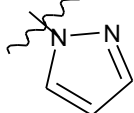
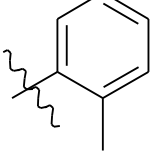
- (a) галогеном,
- (b) гідрокси,
- 20 (c) -O-C₁₋₆алкілом,
- (d) -C₁₋₆алкілом,
- (e) -C(=O)-(O)_m-R⁶,
- (f) -N(R^{5A}R^{5B}),
- (g) -S(=O)_n-R⁸ і
- 25 (h) оксо.

16. Сполука за п. 15, де R^3 являє собою водень і R^2 і R^7 мають значення, вибрані попарно з групи, яка складається з

R ²	R ¹
	OCH ₃
H	OCH ₃
аліл	OCH ₃
Me	OCH ₃
Ph	OCH ₃
 (рацемічний)	OCH ₃
3-піридил	OCH ₃
4-піридил	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ CN	OCH ₃
	OCH ₃
CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃
 (рацемічний)	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

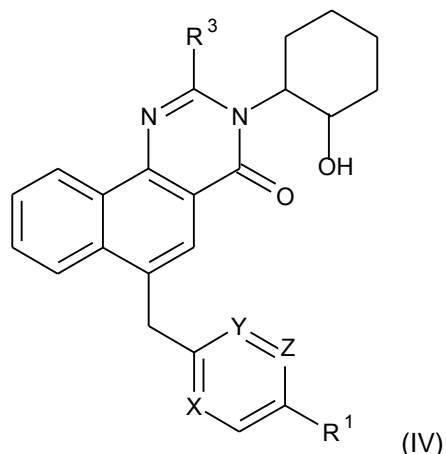
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃

	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
	OCH ₃
 (рацемічний)	OCH ₃
 (рацемічний)]	Cl

	Cl
 (рацемічний)	Cl
 (рацемічний)	Cl
 (рацемічний)	
 (рацемічний)	
PMB	OCH ₃
	
	
	
	H

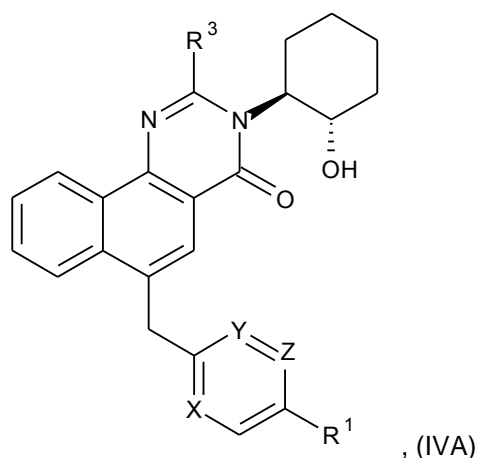
або її фармацевтично прийнятна сіль.

17. Сполука за п. 1, де сполука формули (I) є сполукою формули (IV)



або її фармацевтично прийнятною сіллю, де X, Y, Z, R¹ і R³ мають значення, зазначені в п. 1.

18. Сполука за п. 17, де сполука формули (IV) є сполукою формули (IVA)



5

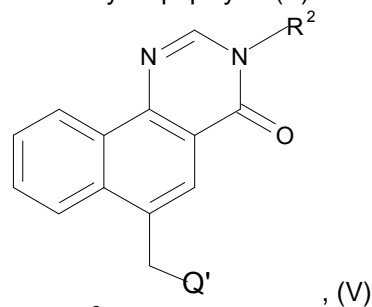
у якій зв'язок між атомом азоту бензохіназоліну і 1-м атомом вуглецю кільця циклогексилу і зв'язок між гідрокси і 2-м атомом вуглецю кільця циклогексилу мають транс-конфігурацію.

19. Сполука за п. 17 або 18, у якій кожний з X і Y являє собою CH і Z являє собою N.

20. Сполука за п. 18 або 19, у якій кожний з X, Y і Z являє собою CH.

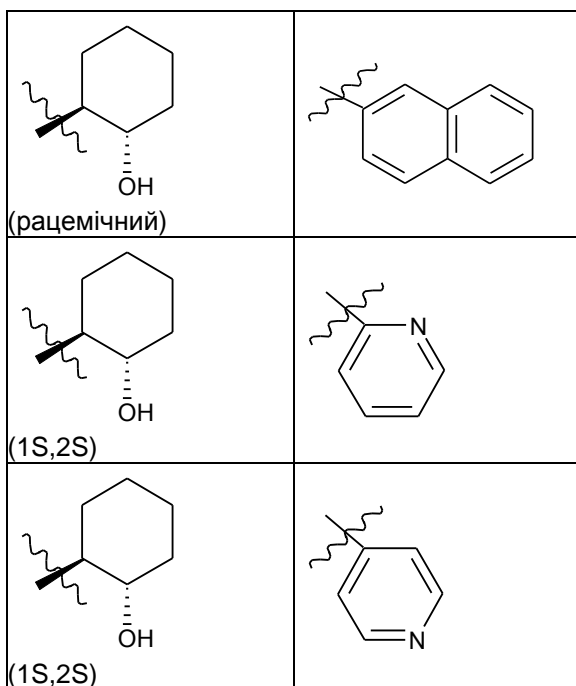
10

21. Сполука формули (V)



у якій R² і Q' мають попарно значення, зазначені нижче:

R ²	Q'
H	



або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

23. Фармацевтична композиція для лікування захворювання або порушення, опосередкованого мускариновим рецептором M1, де зазначене захворювання або порушення вибране з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, шизофренії, болісних порушень або порушень сну, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

24. Застосування фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 1-21 для лікування захворювання або порушення, опосередкованого мускариновим рецептором M1, де зазначене захворювання або порушення вибране з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, шизофренії, болісних порушень або порушень сну.

25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або порушення, опосередкованого мускариновим рецептором M1, де зазначене захворювання або порушення вибране з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, шизофренії, болісних порушень або порушень сну.

26. Спосіб лікування захворювання або порушення, опосередкованого мускариновим рецептором M1, де зазначене захворювання або порушення вибране з групи, яка складається з хвороби Альцгеймера, шизофренії, болісних порушень або порушень сну, у пацієнта, що потребує цього, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-21 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного носія.

Комп'ютерна верстка Л.Литвиненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601