



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007105995/04, 25.08.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.08.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
25.08.2004 DE 102004041163.8

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2008 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 27.01.2011 Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2004/035569 A, 29.04.2004. WO
2004/002992 A, 08.01.2004. WO 03/087098 A,
23.10.2003. DE 10256405 A1, 17.06.2004. DE
10247233 A1, 17.06.2004. TERENCEW;
GURWITSCH. SB.STATEI OVBHCH. KHIM,
1953, p.404-407 PROFFT; BIEDERMANN.
J.PRAKT. CHEM, vol.15, 1962, p 54-61. RU
95117585 A, 20.09.1997.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 26.03.2007(86) Заявка РСТ:
EP 2005/009204 (25.08.2005)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2006/021448 (02.03.2006)

Адрес для переписки:

101000, Москва, Малый Златоустинский
пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
Н.В.Кузенковой

(72) Автор(ы):

ПИРАУ Забине (DE),
ДАЛЕ Гленн (CH),
КАППИ Михаэль В. (DE),
ЦУМБРУНН Корнелия (CH),
ХУБШВЕРЛЕН Кристиан (FR),
СЮРИВЕ Жан-Филипп (FR)

(73) Патентообладатель(и):

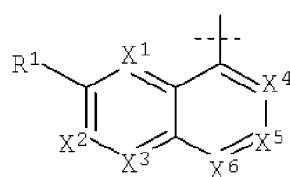
МОРФОХЕМ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ
ФЮР КОМБИНАТОРИШЕ ХЕМИ (DE)

(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

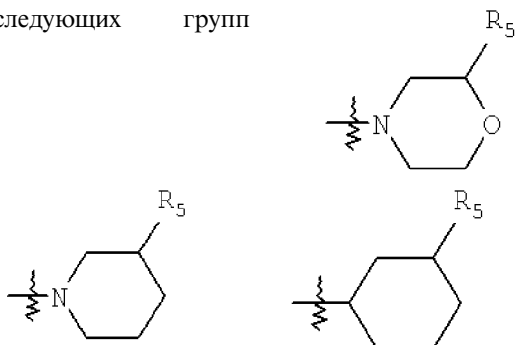
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
антибактериальным соединениям формулы (I)Соединения формулы (I)
 $Q-NH-CO-R^3$ (I)

где Q означает группу следующей структуры

R¹ означает водород,галоген, гидроксигруппа, амино, меркапто, алкил,
гетероалкил, алкилокси, гетероалкилокси,
циклоалкил, гетероциклоалкил,

алкилциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, циклоалкилокси, алкилциклоалкилокси, гетероциклоалкилокси или гетероадкилциклоалкилокси, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 каждый независимо друг от друга означает атом азота или группу формулы CR^2 , R^2 означает водород, галоген или гидроксильную, амино-, алкильную, алкенильную, алкинильную или гетероалкильную группу, R^3 выбран из следующих групп



R^5 означает группу

формулы $-B-Y$, где B означает алкилен, алкенилен, алкинилен, $-NH-$ или гетероалкилен, а Y означает арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкилциклоалкил или гетероалкилциклоалкил, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую композицию, а также к фармацевтической композиции, обладающей антибактериальной активностью, на основе этих соединений и к их применению для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальных инфекций. Технический результат: получены и описаны соединения, которые могут быть полезны в медицине. 3 н. и 6 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 419/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2007105995/04, 25.08.2005**

(24) Effective date for property rights:
25.08.2005

Priority:

(30) Priority:
25.08.2004 DE 102004041163.8

(43) Application published: **10.10.2008 Bull. 28**

(45) Date of publication: **27.01.2011 Bull. 3**

(85) Commencement of national phase: **26.03.2007**

(86) PCT application:
EP 2005/009204 (25.08.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/021448 (02.03.2006)

Mail address:
**101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
N.V.Kuzenkovej**

(72) Inventor(s):

**PIRAU Zabine (DE),
DALE Glenn (CH),
KAPPI Mikhaehl' V. (DE),
TsUMBRUNN Kornelija (CH),
KhUBShVERLEN Kristian (FR),
SJURIVE Zhan-Filipp (FR)**

(73) Proprietor(s):

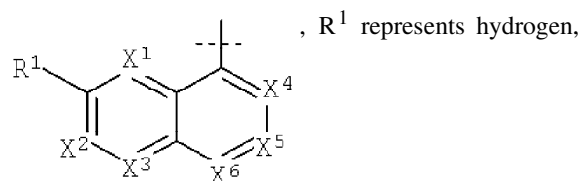
**MORFOKhEM AKTsIENGEZEL'ShAFT FJuR
KOMBINATORIShE KhEMI (DE)**

(54) **NOVEL COMPOUNDS POSSESSING ANTIBACTERIAL ACTIVITY**

(57) Abstract:

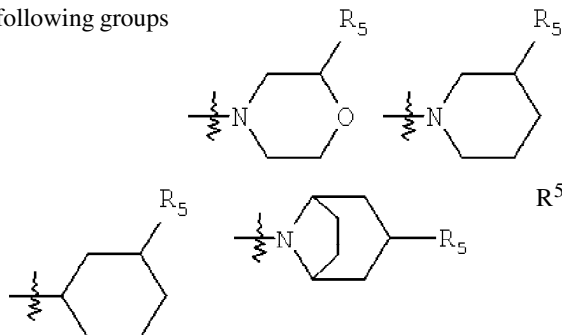
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to novel antibacterial compounds of formula (I). Compounds of formula (I) Q-NH-CO-R³, where Q stands for group of the following structure



halogen, hydroxy, amino, mercapto, alkyl, heteroalkyl, alkeloxy, heteroalkyloxy, cycloalkyl,

heterocycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, cycloalkyloxy, alkylcycloalkyloxy, heterocycloalkyloxy or heteroalkylcycloalkyloxy, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ and X⁶ each independently on each other represent nitrogen atom or group of formula CR², R² represents hydrogen, halogen or hydroxy, amino, alkyl, alkenyl, alkynyl or heteroalkyl group, R³ is selected from the following groups



represents group of formula -B-Y, where B represents alkylene, alkenylene, alkynylene, -NH- or heteroalkylene, and Y represents aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkylcycloalkyl or heteroalkylcycloalkyl, or their pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate or pharmaceutically acceptable composition, as well as

to pharmaceutical composition, which possesses antibacterial activity, based on said compounds and to their application for preparation of medication, intended for treatment of bacterial infections.

EFFECT: obtained and described are compounds, which can be useful in medicine.

9 cl, 147 ex

R U 2 4 1 0 3 8 6 C 2

R U 2 4 1 0 3 8 6 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

В последние годы во многих странах мира наблюдается заметное
возрастание устойчивости патогенных микроорганизмов к используемым
5 антибиотикам и в некоторых случаях этот рост принимает угрожающие
масштабы. Основная проблема состоит в том, что такие патогены приобретают
устойчивость не к одному антибиотику, а, как правило, становятся
10 полирезистентными. Это прежде всего относится к некоторым
грамположительным группам патогенов, таким, как стафилококки, пневмококки
и энтерококки (S. Ewig и др., Antibiotika-Resistenz bei Erregern ambulant
erworbener Atemwegsinfektionen (Antibiotic resistance in pathogens of outpatient-
15 acquired respiratory tract infections), Chemother. J., 11, 12-26 (2002), F. Tenover,
Development and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents: an overview,
Clin. Infect. Dis., Sep 15, 33 Suppl. 3, 108-115 (2001)).
20

25

30

35

40

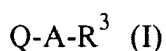
45

50

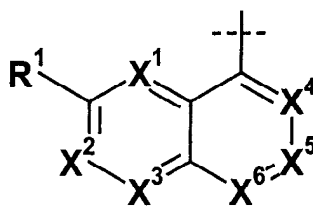
В последнее время произошли события, вызывающие сильную озабоченность. В США описан первый штамм *Staphylococcus aureus*, который не только устойчив к метициллину, но и высокоустойчив к ванкомицину (Centers for Disease Control and Prevention, *Staphylococcus aureus resistant to vancomycin - United States*, MMWR, 51, 565-567 (2002)). Следовательно, наряду с гигиеническими мерами в больницах необходим поиск новых антибиотиков, которые благодаря новой структуре и новому механизму действия являются эффективными в отношении таких опасных бактерий.

В настоящем изобретении описаны соединения нового типа, обладающие антибактериальной активностью. Указанные соединения наряду с прочими представляют интерес в качестве ингибиторов ДНК-гиразы.

Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



где Q означает группу, характеризующуюся следующей структурой

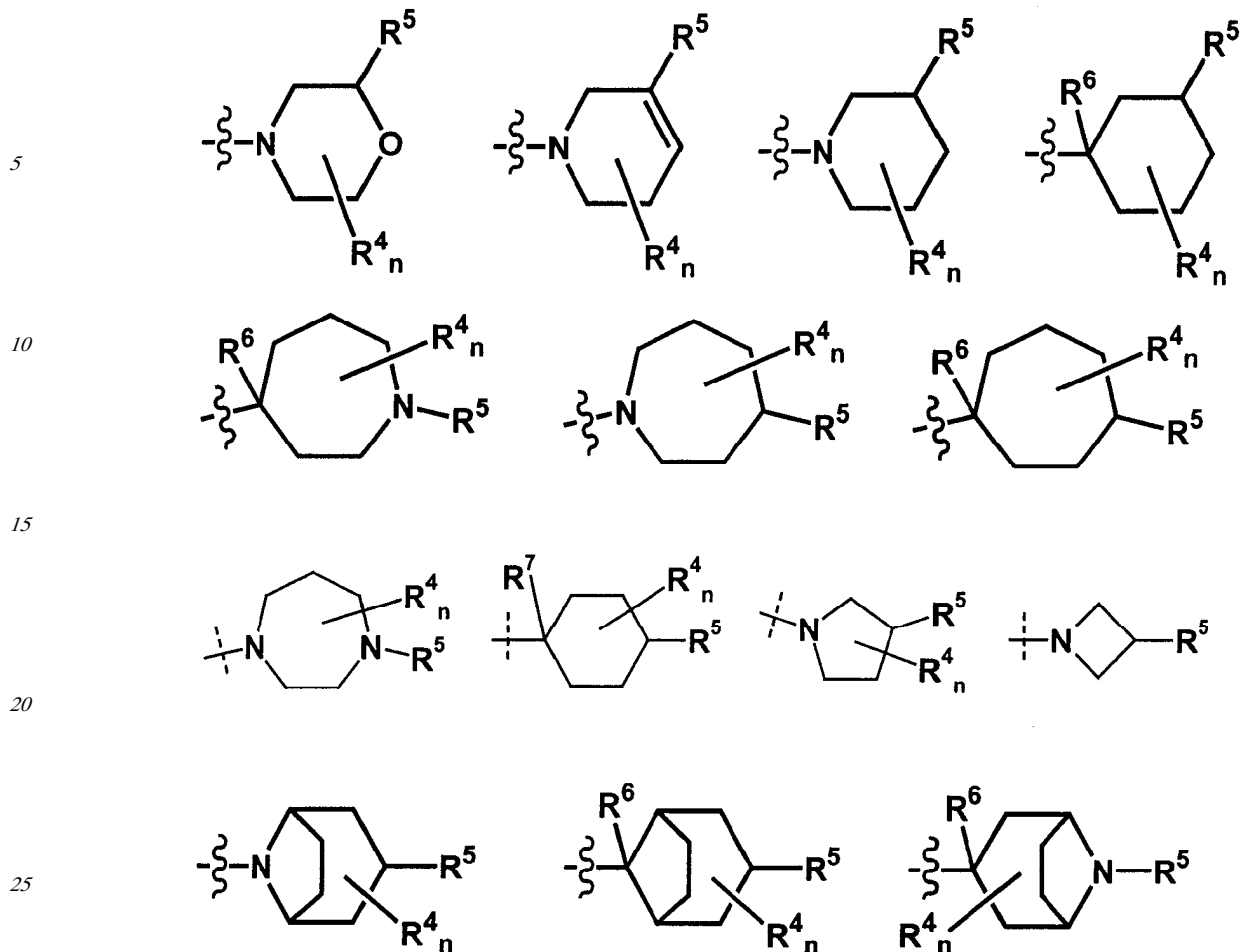


R^1 означает водород, галоген, гидроксильную, амино-, меркапто-, алкил-, гетероалкил-, алкокси-, гетероалкилокси-, циклоалкил-, гетероциклоалкил-, алкилциклоалкил-, гетероалкилциклоалкил-, циклоалкилокси-, алкилциклоалкилокси-, гетероциклоалкилокси или гетероалкилциклоалкилокси,

X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 и X^6 каждый независимо друг от друга означает атомы азота или группы формулы CR^2 ,

R^2 означает водород, галоген или группу гидроксильную, амино-, алкил-, алкенил-, алкинил или гетероалкил,

R^3 выбирают из следующих групп



30 радикалы R^4 каждый независимо друг от друга означает галоген, гидроксигруппу, амино, нитро или меркаптогруппу, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил или гетероаралкил, или два радикала R^4 вместе образуют фрагмент циклической системы арила, гетероарила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкилциклоалкила, гетероалкилциклоалкила, аралкила или гетероаралкила,

40 R^5 означает радикал алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, арил, гетероарил, циклоалкил, алкилциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, гетероциклоалкил, аралкил или гетероаралкил,

45 R^6 означает водород или R^7 ,

R^7 означает галоген, гидроксигруппу, алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил,

50 n равно 0, 1 или 2,

А выбирают из группы, включающей $-NR^8CO-$, $-CR^9R^{10}CO-$, $-CR^9R^{10}SO_2-$, $-NR^8SO_2-$, $-CR^9R^{10}CR^{11}(OR^{12})-$, $-CONR^8-$, $-CR^9R^{10}NR^8-$, $-CR^9R^{10}O-$, $-CR^9R^{10}S-$, $-CR^{11}(OR^{12})CR^{13}R^{14}-$, $-COCR^{13}R^{14}-$ и $-CR^9R^{10}CR^{13}R^{14}-$,

R^8 означает водород, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилкарбонил или аминокарбонил, где аминогруппа при необходимости замещена заместителем, выбранным из группы, включающей C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилкарбонил, C_2 - C_6 алкенилоксикарбонил, C_2 - C_6 алкенилкарбонил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, и при необходимости замещенным группой C_1 - C_6 алкил или C_2 - C_6 алкенил, радикалы R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{13} и R^{14} каждый независимо друг от друга означают водород, галоген, азид, трифторметил, гидроксигруппу, амино-, C_1 - C_6 алкилокси-, C_1 - C_6 алкилтио-, C_1 - C_6 алкил-, C_2 - C_6 алкенил-, C_1 - C_6 алкоксикарбонил-, C_2 - C_6 алкенилоксикарбонил-, C_1 - C_6 алкилсульфонил-, C_2 - C_6 алкенилсульфонил или C_1 - C_6 аминосульфони-, где аминогруппа при необходимости замещена группой C_1 - C_6 алкил или фенил,

R^{12} означает водород, трифторметил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилкарбонил или аминокарбонил, где аминогруппа при необходимости замещена заместителем, выбранным из группы, включающей C_1 - C_6 алкоксикарбонил, C_1 - C_6 алкилкарбонил, C_2 - C_6 алкенилоксикарбонил, C_2 - C_6 алкенилкарбонил, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, и при необходимости замещенным группой C_1 - C_6 алкил или C_2 - C_6 алкенил, или к их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или фармацевтически приемлемой композиции.

Термин алкил означает насыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода, прежде всего от 1 до 6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил, 2,2-диметилбутил или н-октил.

Термины алкенил и алкинил означают по меньшей мере частично ненасыщенную углеводородную группу с прямой или разветвленной цепью,

содержащую от 2 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода, прежде всего от 2 до 6 атомов углерода, например, этенил, аллил, ацетиленил, пропаргил, изопренил или гекс-2-енил. Предпочтительно алкенильные группы содержат одну или две (прежде всего) одну) двойную (двойные) связи, алкинильные группы содержат одну или две (прежде всего одну) тройную связь (связи).

Кроме того, термины алкил, алкенил и алкинил означают группы, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атом галогена (предпочтительно F или Cl), такие например, как группа 2,2,2-трихлорэтил или трифторметил.

Термин гетероалкил означает группы алкил, алкенил или алкинил (например, гетероалкенил, гетероалкинил), в которых один или более (предпочтительно 1, 2 или 3) атомов углерода каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота, фосфора, бора, селена, кремния или серы (предпочтительно кислорода, серы или азота). Кроме того, термин гетероалкил означает карбоновые кислоты или группу, включающую карбоновую кислоту, такую например, как ацил, ацилалкил, алкоксикарбонил, ацилокси, ацилоксиалкил, карбоксиалкиламид или алкоксикарбонилокси.

Примерами гетероалкильных групп являются группы формулы R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$, $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, где R^a означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, R^b означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, R^c означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, R^d означает водород, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил или C_2-C_6 алкинил, а Y^a означает химическую связь, C_1-C_6 алкилен,

C₂-C₆алкенилен или C₂-C₆алкинилен, причем каждая гетероалкильная группа содержит по меньшей мере один атом углерода, и возможно один или более атомов водорода заменен на атомы фтора или хлора. Конкретными примерами гетероалкильных групп являются метокси, трифторметокси, этокси, н-пропилокси, изопрпилокси, трет-бутилокси, метоксиметил, этоксиметил, метоксиэтил, метиламино, этиламино, диметиламино, диэтиламино, изопрпилэтиламино, метиламинометил, этиламинометил, диизопрпиламиноэтил, енольный эфир, диметиламинометил, диметиламиноэтил, ацетил, пропионил, бутирилокси, ацетилокси, метоксикарбонил, этоксикарбонил, N-этил-N-метилкарбамоил и N-метилкарбамоил. Другими примерами гетероалкильных групп являются группы нитрил, изонитрил, цианат, тиоцианат, изоцианат, изотиоцианат и алкилнитрил. Примеры гетероалкиленовой группы включают группу формулы -CH₂CH(OH)- или -CONH-.

Термин циклоалкил означает насыщенную или частично ненасыщенную (например, циклическую группу, содержащую одну, две или более двойных связей, такую, как циклоалкенильная группа), циклическую группу, содержащую один или более циклов (предпочтительно 1 или 2), от 3 до 14 атомов углерода в цикле, предпочтительно от 3 до 10 (прежде всего 3, 4, 5, 6 или 7) атомов углерода в цикле. Кроме того, термин циклоалкил означает группы, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH или NO₂, например, циклические кетоны, такие например, как циклогексанон, 2-циклогексенон или циклопентанон. Другими конкретными примерами циклоалкила являются группы циклопропил, циклобутил, циклопентил, спиро[4,5]деканил, норборнил, циклогексил, циклопентенил, циклогексадиенил, декалинил, бицикло[4.3.0]нонил, тетралин, циклопентилциклогексил, фторциклогексил или циклогекс-2-енил.

Термин гетероциклоалкил означает циклоалкильную группу, указанную выше, в котором один или более (предпочтительно 1, 2 или 3) атома углерода в цикле каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота, кремния, селена, фосфора или серы (предпочтительно кислорода, серы или азота). Группа гетероциклоалкил предпочтительно включает 1 или 2 цикла,

содержащие в цикле от 3 до 10 (прежде всего 3, 4, 5, 6 или 7) атомов. Кроме того, термин гетероциклоалкил означает группы, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH или NO₂. Примерами являются пиперидил, пиперазинил, морфолинил, уротропинил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, тетрагидрофурил или 2-пиразолинил, а также лактамы, лактоны, циклические имиды и циклические ангидриды.

Термин алкилциклоалкил означает группы, содержащие группу циклоалкил, а также группы алкил, алкенил или алкинил, имеющие значения, указанные выше, например, алкилциклоалкил, циклоалкилалкил, алкилциклоалкенил, алкенилциклоалкил и алкинилциклоалкил.

Алкилциклоалкильная группа предпочтительно содержит циклоалкильную группу, которая содержит одну или две циклических системы, включающие от 3 до 10 (прежде всего 3, 4, 5, 6 или 7) атомов углерода, и одну или две группы алкил, алкенил или алкинил, содержащие от 1 или 2 до 6 атомов углерода.

Термин гетероалкилциклоалкил означает алкилциклоалкильные группы, указанные выше, в которых один или более (предпочтительно 1, 2 или 3) атома углерода в цикле каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота, кремния, селена, фосфора или серы (предпочтительно кислорода, серы или азота). Группа гетероалкилциклоалкил предпочтительно включает 1 или 2 циклических системы, содержащие в цикле от 3 до 10 (прежде всего 3, 4, 5, 6 или 7) атомов, и одну или две группы алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил, содержащие от 1 или 2 до 6 атомов углерода. Примерами таких групп являются группы алкилгетероциклоалкил, алкилгетероциклоалкенил, алкенилгетероциклоалкил, алкинилгетероциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, гетероалкилгетероциклоалкил и гетероалкилгетероциклоалкенил, причем циклические группы являются насыщенными или моно-, ди- или триненасыщенными.

Термин арил или Ar означает ароматическую группу, включающую один или более циклов, содержащую в цикле от 6 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 6 до 10 (прежде всего 6) атомов углерода. Кроме того, термин арил (или Ar) означает группы, в которых один или более атомов

водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, SH, NH₂ или NO₂. Примерами являются фенил, нафтил, бифенил, 2-фторфенил, анилин, 3-нитрофенил или 4-гидроксифенил.

Термин гетероарил означает ароматическую группу, включающую один или более циклов, содержащую в цикле от 5 до 14 атомов, предпочтительно от 5 до 10 (прежде всего 5 или 6) атомов углерода в цикле, и один или более (предпочтительно 1, 2, 3 или 4) атома кислорода, азота, фосфора или серы (предпочтительно O, S или N). Кроме того, термин гетероарил означает группы, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, SH, NH₂ или NO₂. Примерами являются 4-пиридил, 2-имидазол, 3-фенилпирролил, тиазол, оксазол, триазол, тетразол, изоксазол, индазол, индол, бензимидазол, пиридазин, хиолин, пурилин, карбазол, акридин, пиримидил, 2,3'-бифурил, 3-пиразол и изохинолин.

Термин аралкил означает группы, содержащие арил, а также группы алкил, алкенил, алкинил и/или циклоалкил, имеющие значения, указанные выше, такие например, как арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилциклоалкил, арилциклоалкенил, алкиларилциклоалкил и алкиларилциклоалкенил. Конкретными примерами аралкила являются толуол, ксилол, мезитилен, стирол, бензилхлорид, орто-фтортолуол, 1H-инден, тетралин, дигидронафталин, инданон, фенилциклопентил, кумен (кумол), циклогексилфенил, флуорен и индан. Аралкильная группа предпочтительно включает одну или две ароматических циклических системы (1 или 2 цикла), содержащие от 6 до 10 атомов углерода и одну или две группы алкил, алкенил и/или алкинил, содержащие от 1 или 2 до 6 атомов углерода и/или циклоалкильную группу, содержащую в цикле 5 или 6 атомов углерода.

Термин гетероаралкил означает аралкильную группу, указанную выше, в которой один или более (предпочтительно 1, 2, 3 или 4) атомов углерода каждый независимо друг от друга заменены на атом кислорода, азота, кремния, селена, фосфора, бора или серы (предпочтительно кислорода, серы или азота), т.е. группы, включающие арил или гетероарил, а также группы алкил, алкенил, алкинил и/или гетероалкил и/или циклоалкил и/или гетероциклоалкил,

указанные выше. Гетероаралкильная группа предпочтительно включает одну или две ароматических циклических системы (1 или 2 цикла), содержащие в цикле от 5 или 6 до 10 атомов углерода и одну или две группы алкил, алкенил и/или алкинил, содержащие от 1 или 2 до 6 атомов углерода, и/или циклоалкильную группу, содержащую в цикле 5 или 6 атомов углерода, причем 1, 2, 3 или 4 таких атомов углерода каждый независимо друг от друга заменены на атомы кислорода, серы или азота.

Примерами являются группы арилгетероалкил, арилгетероциклоалкил, арилгетероциклоалкенил, арилалкилгетероциклоалкил, арилалкенилгетероциклоалкил, арилалкинилгетероциклоалкил, арилалкилгетероциклоалкенил, гетероарилалкил, гетероарилалкенил, гетероарилалкинил, гетероарилгетероалкил, гетероарилциклоалкил, гетероарилциклоалкенил, гетероарилгетероциклоалкил, гетероарилгетероциклоалкенил, гетероарилалкилциклоалкил, гетероарилалкилгетероциклоалкенил, гетероарилгетероалкилциклоалкил, гетероарилгетероалкилциклоалкенил и гетероарилгетероалкилгетероциклоалкил, причем циклические группы являются насыщенными или моно-, ди- или триненасыщенными. Конкретными примерами являются тетрагидроизохинолинил, бензоил, 2- или 3-этилиндолил, 4-метилпиридино, 2-, 3- или 4-метоксифенил, 4-этоксифенил, 2-, 3- или 4-карбоксифенилалкил.

Термины циклоалкил, гетероциклоалкил, алкилциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, арил, гетероарил, аралкил и гетероаралкил означают группы, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH или NO₂.

Термин “необязательно замещенная” относится к группам, в которых один или более атомов водорода каждый независимо друг от друга заменены на атомы фтора, хлора, брома или иода, или на группы OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH или NO₂. Кроме того, указанный термин относится к группам, замещенным или незамещенным группами C₁-C₆алкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, C₁-C₆гетероалкил, C₃-C₁₀циклоалкил, C₂-C₉гетероциклоалкил, C₆-C₁₀арил, C₁-C₉гетероарил, C₇-C₁₂аралкил или C₂-C₁₁гетероаралкил.

Благодаря заместителям соединения формул (I)-(XII) могут содержать один или более центров хиральности. Следовательно, настоящее изобретение включает все чистые энантиомеры и все чистые диастереоизомеры, а также их смеси в любом соотношении. Кроме того, настоящее изобретение включает все цис/транс-изомеры соединений общих формул (I)-(XII), а также их смеси. Кроме того, настоящее изобретение включает все таутомерные формы соединений формул (I)-(XII).

Предпочтительны соединения формулы (I), где А выбирают из группы, включающей -NHCO-, -CH₂CO-, -CH₂SO₂-, -NHSO₂-, -CH₂CH(OH)-, -CH₂CH₂-, -CH(OH)CH₂-, -CONH-, -CH₂N(C₁-C₄алкил)-, -CH₂O- или -CH₂S-.

Предпочтительны прежде всего соединения формулы (I), где А означает группы формулы -NHCO- или -CH(OH)CH₂-.

Кроме того, предпочтительны группы формулы (I), соответствующие одной из следующих общих структур Q-NH-CO-R³ или Q-CH(OH)-CH₂-R³.

Предпочтительны также соединения формулы (I), в которых три, четыре или пять групп X¹, X², X³, X⁴, X⁵ и X⁶ каждая независимо друг от друга означают группы CR².

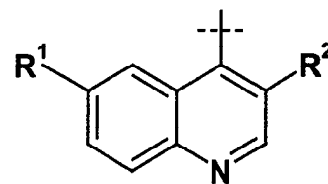
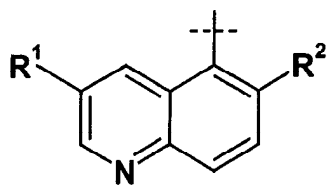
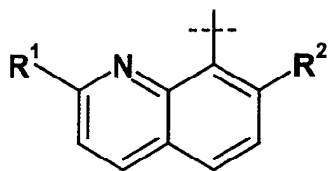
Более предпочтительные четыре группы из X¹, X², X³, X⁴, X⁵ и X⁶, каждая из которых независимо друг от друга означает группы CR², а две группы означают атомы азота, или пять групп независимо друг от друга означают группы CR², а одна из групп означает атом азота.

Предпочтительны также соединения формулы (I), где X⁶ означает атом азота.

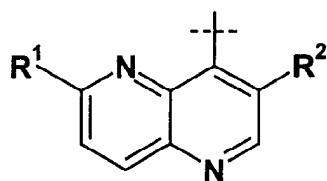
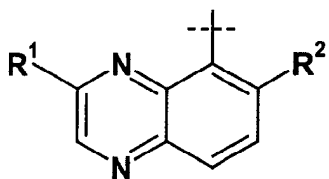
Более того, предпочтительны соединения формулы (I), где X² и X⁵ означают группы CH, а X⁴ означает группу CR², где R² предпочтительно означает водород или галоген.

Кроме того, предпочтительны соединения формулы (I), где Q выбирают из следующих групп

5



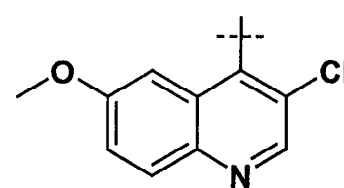
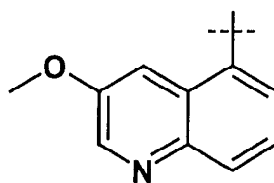
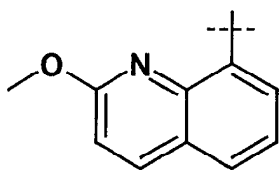
10



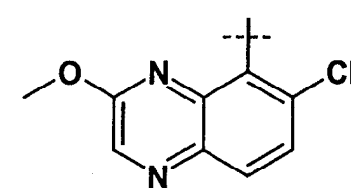
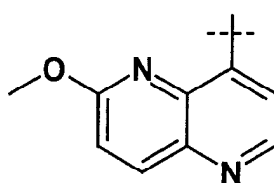
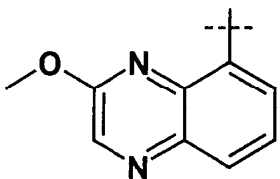
15

Предпочтительны прежде всего соединения формулы (I), где Q выбирают из следующих групп

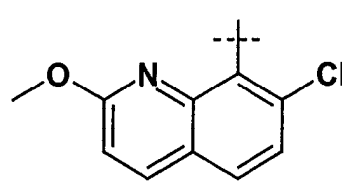
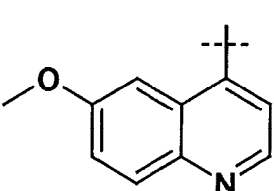
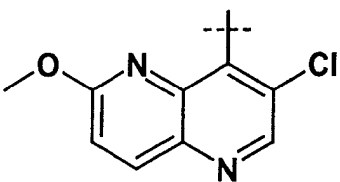
20



25



30



35

Предпочтительны соединения формулы (I), где R² означает атом водорода или атом галогена, более предпочтительно R² означает атом водорода или атом хлора.

40

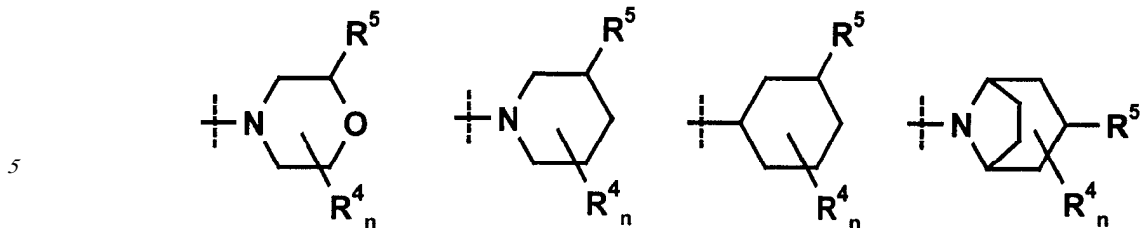
Предпочтительно R¹ означает C₁-C₄алкокси или C₁-C₄гетероалкилокси, где один или более атомов водорода заменен на атомы фтора.

45

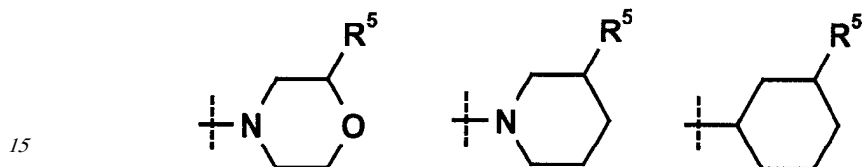
Более предпочтительны соединения формулы (I), где R¹ означает метокси.

Предпочтительны соединения формулы (I), где R³ выбирают из следующих групп

50



10 Более предпочтительны соединения формулы (I), где R^3 выбирают из следующих групп



20 Предпочтительно R^4 означает атом галогена, гидроксигруппу, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 гетероалкил или C_6 - C_{12} гетероаралкил.

25 Более предпочтительны соединения формулы (I), где n равно 0.

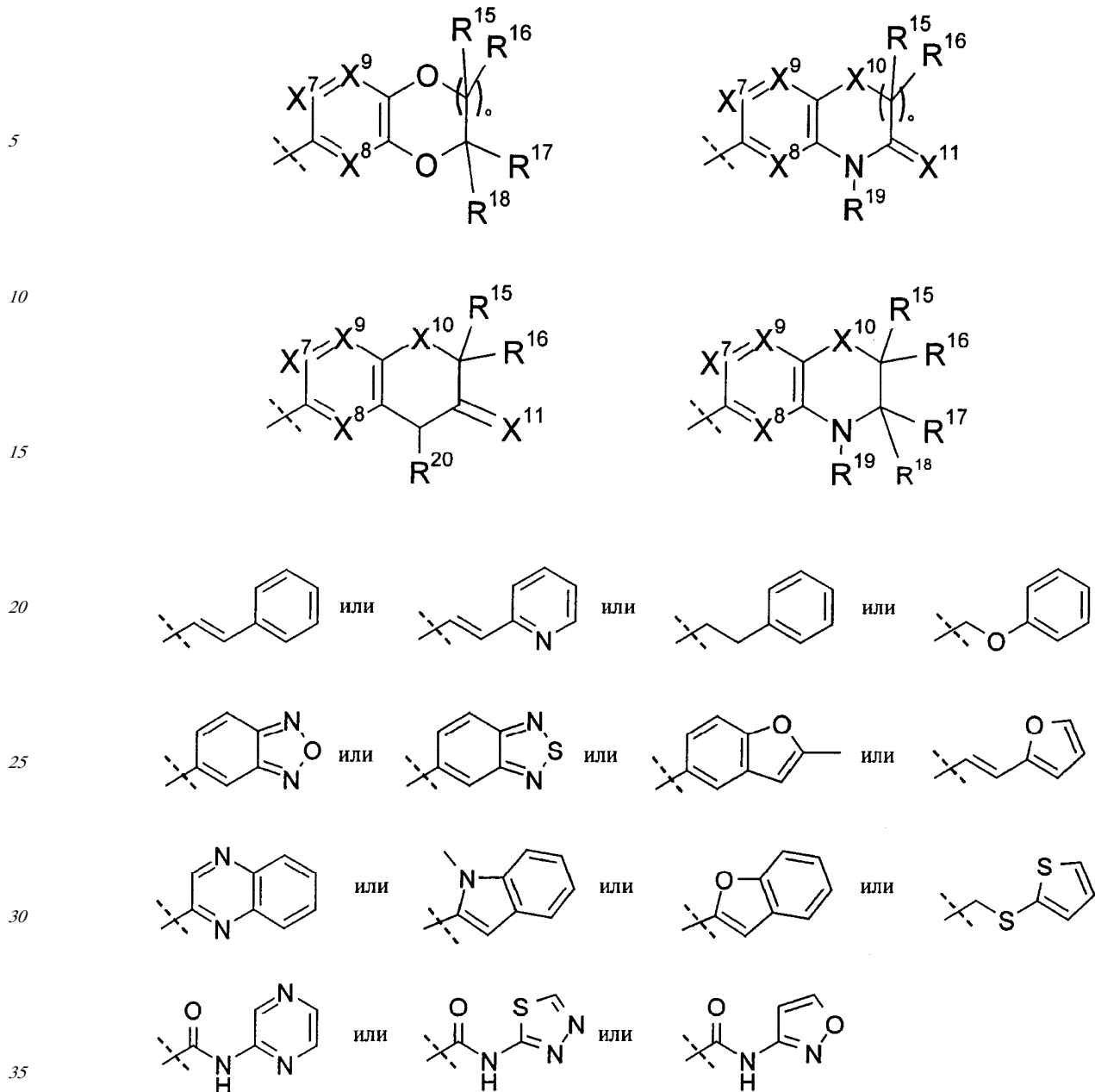
30 Кроме того, предпочтительно R^5 означает гетероалкилциклоалкил или гетероаралкил.

35 Более предпочтительно R^5 означает группу формулы $-B-Y$, где B означает алкилен (прежде всего C_1 - C_4 алкилен), алкенилен, алкинилен, $-NH-$ или гетероалкилен (прежде всего C_1 - C_4 гетероалкилен), а Y означает арил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкилциклоалкил или гетероалкилциклоалкил (прежде всего гетероциклоалкил, гетероарил, аралкил, гетероаралкил, гетероарилгетероциклоалкил или арилгетероциклоалкил).

40 Предпочтительно B означает группу формулы $-CH_2CH(OH)-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CO-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2NHCH_2CH_2-$ или $-NHCH_2-$.

45 Более предпочтительно B означает группу формулы $-CH_2NHCH_2-$ или $-NHCH_2-$.

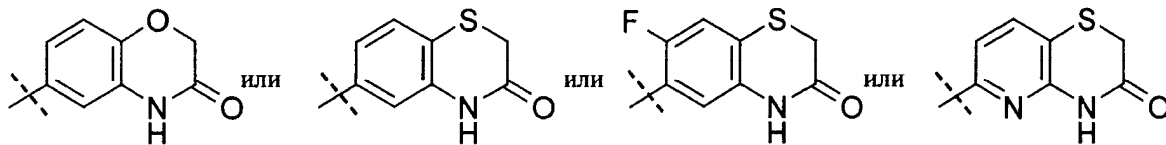
50 Кроме того, Y предпочтительно означает одну из следующих структур



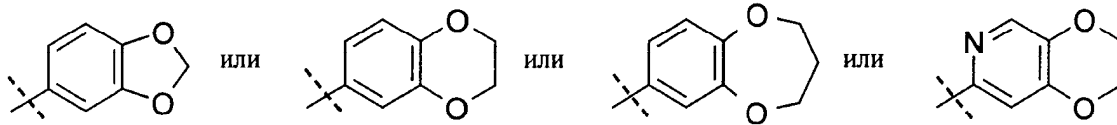
где X^7 , X^8 и X^9 каждый независимо друг от друга означает атом азота или
 40 группу формулы CR^{21} , X^{10} и X^{11} каждый независимо друг от друга означает
 атом кислорода или серы или группу формулы NR^{22} , о равно 0, 1 или 2, R^{15} , R^{16} ,
 R^{17} , R^{18} , R^{20} и R^{21} каждый независимо друг от друга означает атом водорода,
 45 атом галогена, гидрокси, алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил (прежде всего
 H, F или Cl), а R^{19} и R^{22} каждый независимо друг от друга означает атом
 водорода, алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил (прежде всего H).

50 Предпочтительно Y выбирают из следующих структур

5



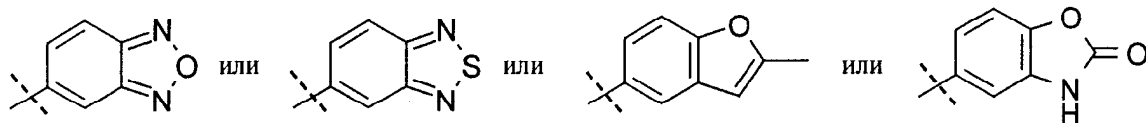
10



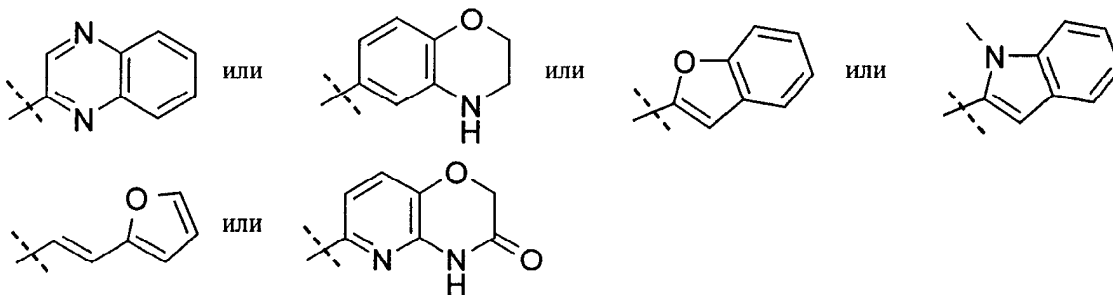
15



20



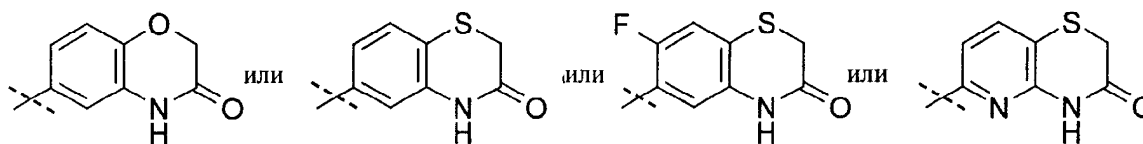
25



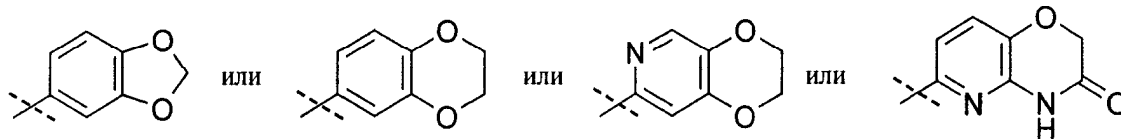
30

Более предпочтительно Y означает одну из следующих структур

35



40

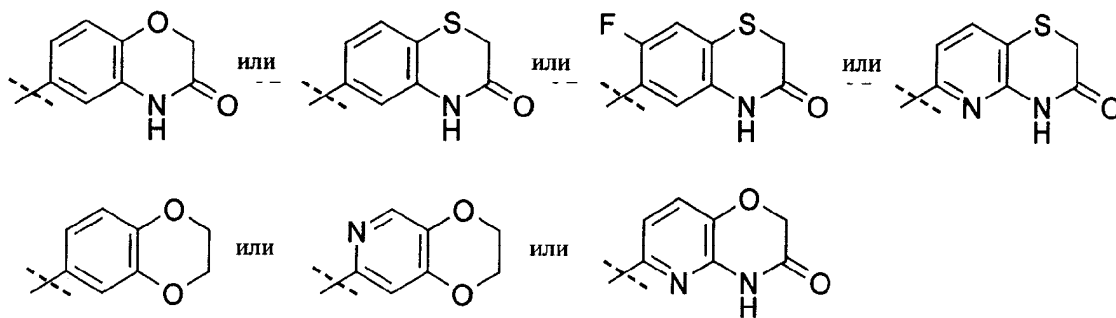


45



Более предпочтительно, Y выбирают из следующих структур

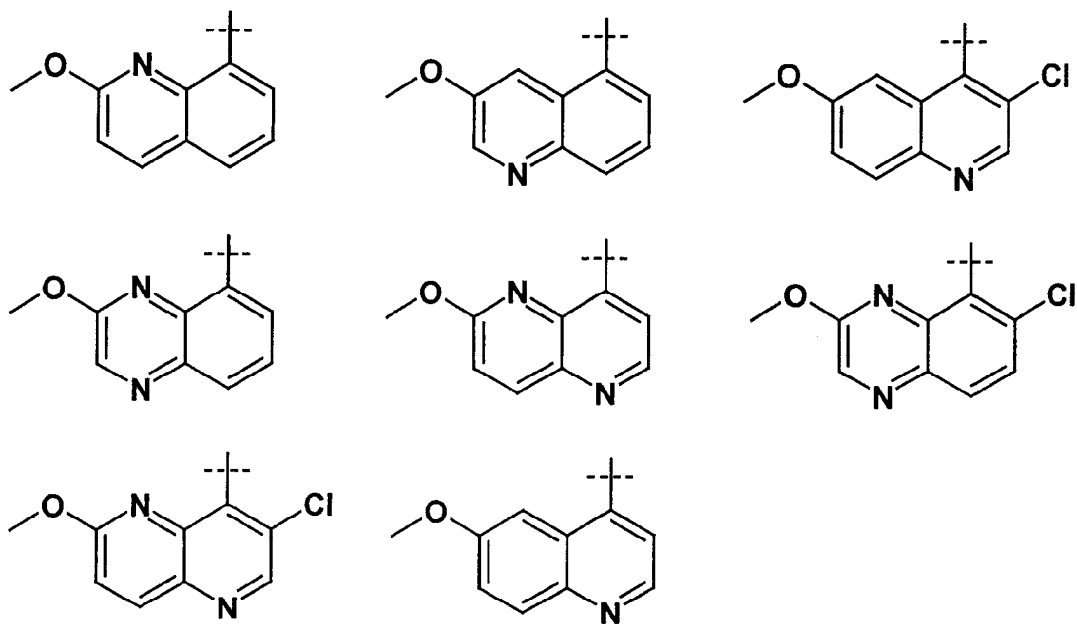
50



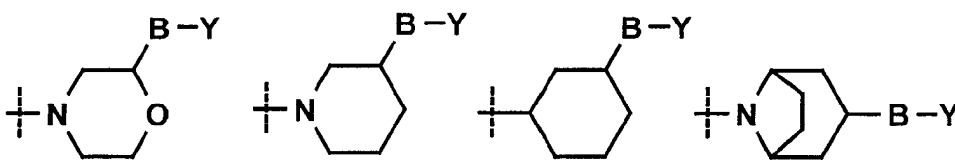
Предпочтительно R^7 означает атом фтора или хлора или гидроксигруппы, C_1 -
 C_4 алкилокси или C_3 - C_6 диалкиламинометил, где один или более атомов водорода
 15 заменен на атомы фтора.

Более предпочтительно R^7 означает гидроксигруппы.

Предпочтительны прежде всего соединения формулы (I) общей структуры
 20 $Q-NH-CO-R^3$, где Q выбирают из следующих групп

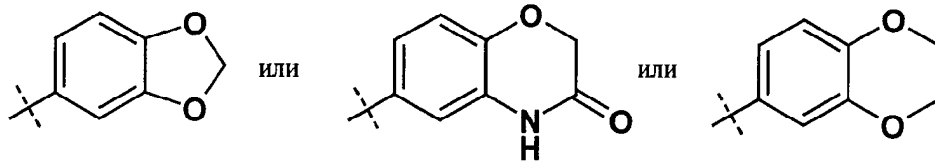


R^3 выбирают из следующих групп



В означает группу формулы $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ или $-\text{NHCH}_2-$, а Y имеет значения, указанные выше; предпочтительно Y выбирают из следующих групп

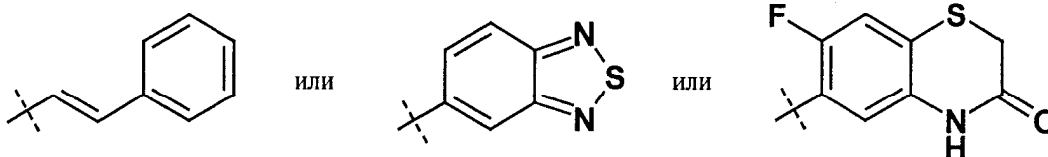
5



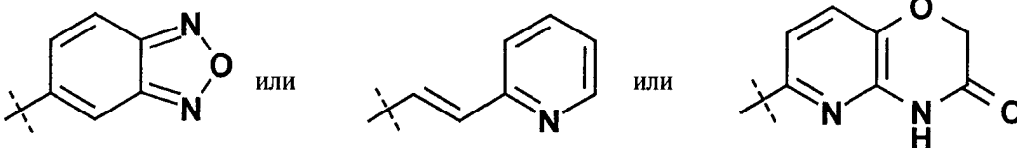
10



15



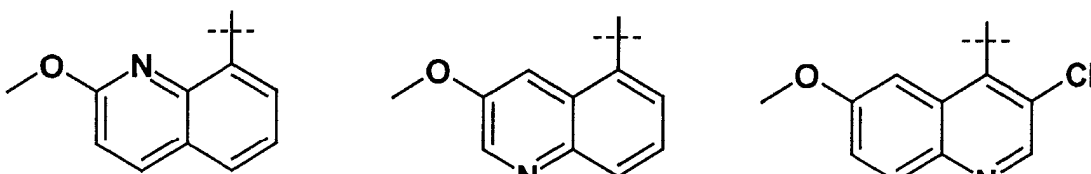
20



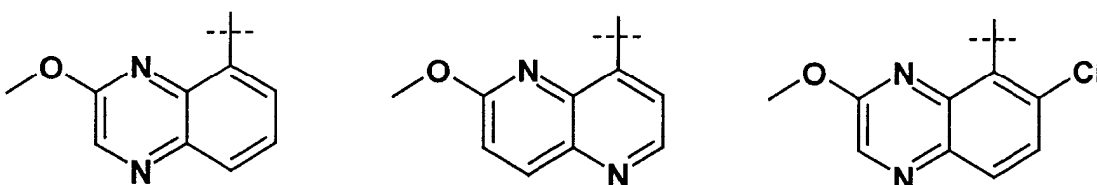
25

Кроме того, более предпочтительны соединения формулы (I) общей структуры $\text{Q}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^3$, где Q выбирают из следующих групп

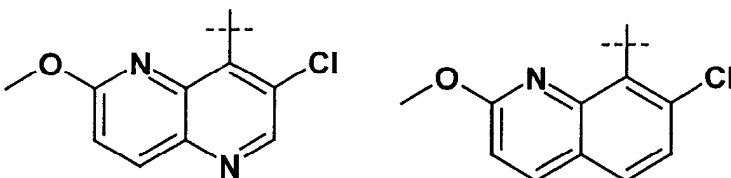
30



35



40

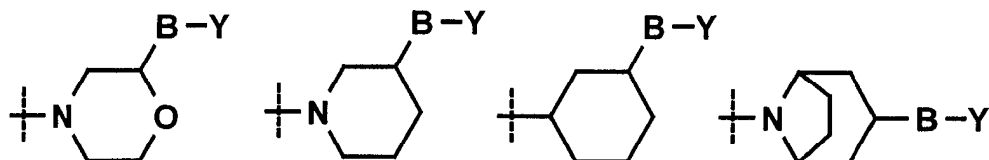


45

50

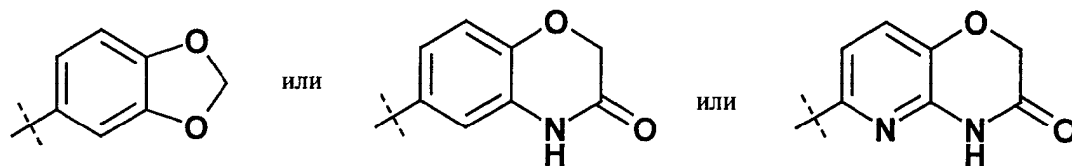
R^3 выбирают из следующих групп

5



В означает группу формулы $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ или $-\text{NHCH}_2-$, а Y имеет значения указанные выше; предпочтительно Y выбирают из следующих групп

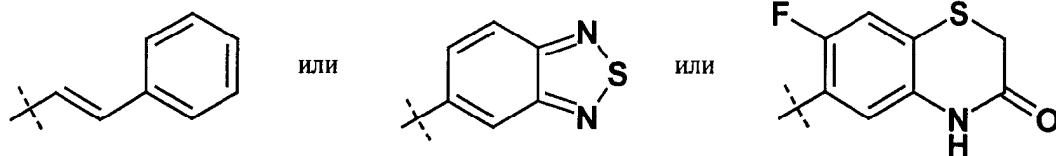
10



15



20



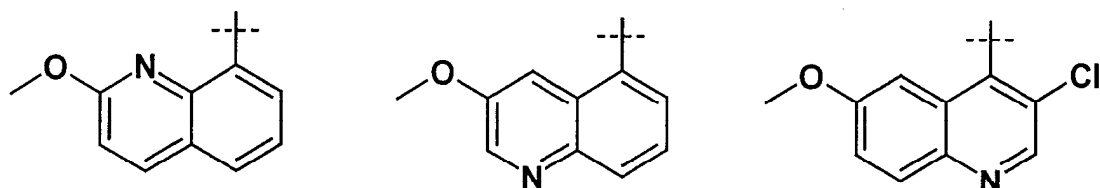
25



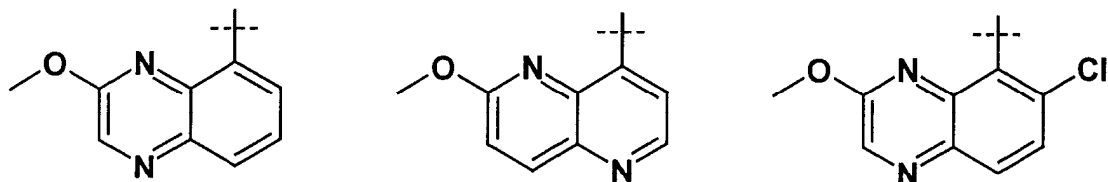
30

Предпочтительны прежде всего соединения формулы (I) общей структуры $\text{Q}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^3$, где Q выбирают из следующих групп

35

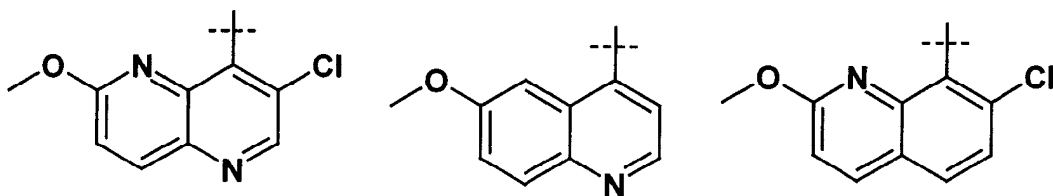


40

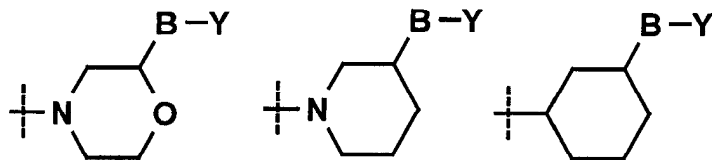


45

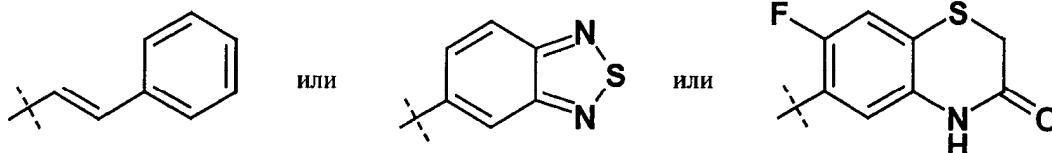
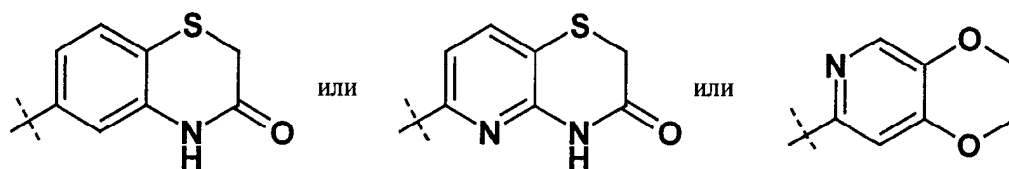
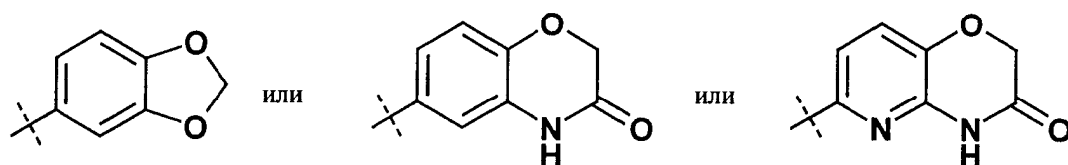
50



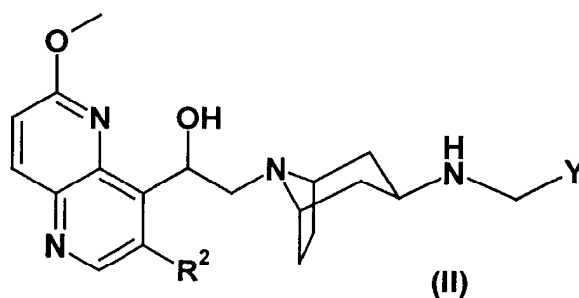
R³ выбирают из следующих групп



15 В означает группу формулы -CH₂NHCH₂- или -NHCH₂-, а Y имеет значения, указанные выше; предпочтительно Y выбирают из следующих групп

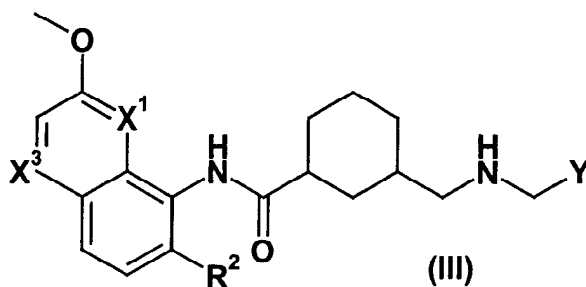


40 Кроме того предпочтительны соединения формулы (II)



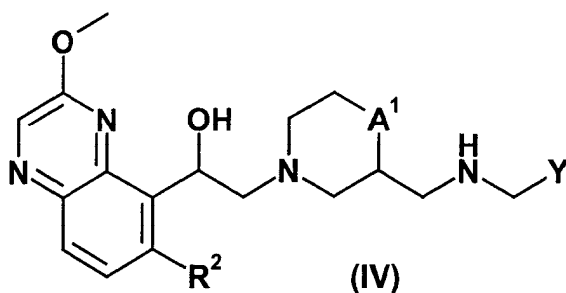
50 где R² означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl).

Кроме того предпочтительны соединения формулы (III):



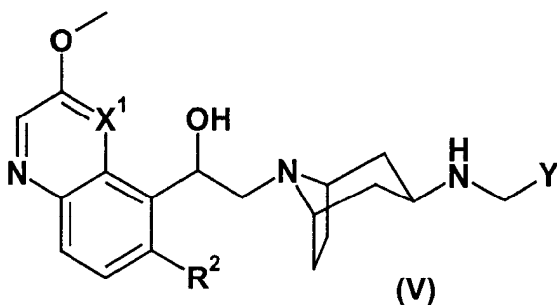
где X^1 означает N или CH, X^3 означает N или CH и R^2 означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl), при условии, что оба X^1 и X^3 не означают CH.

15 Кроме того предпочтительны соединения формулы (IV)



где A^1 означает CH_2 или O, а R^2 означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl).

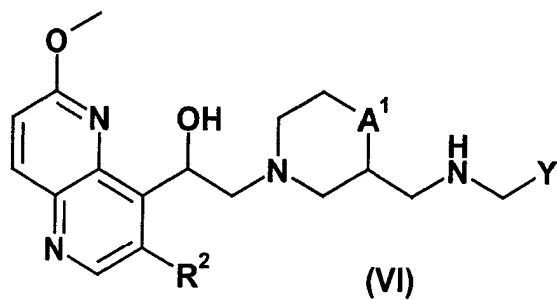
30 Кроме того предпочтительны соединения формулы (V)



где X^1 означает N или CH, а R^2 означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl).

45 Кроме того предпочтительны соединения формулы (VI)

5

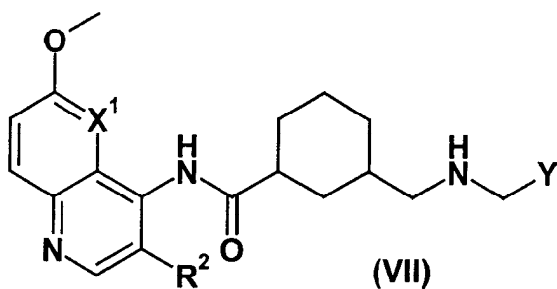


10

где A^1 означает CH_2 или O , а R^2 означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl).

Кроме того предпочтительны соединения формулы (VII)

15



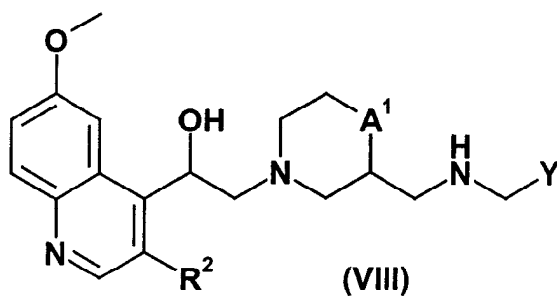
20

25

где X^1 означает N или CH , а R^2 означает H или атом галогена (прежде всего H или Cl).

Кроме того предпочтительны соединения формулы (VIII)

30

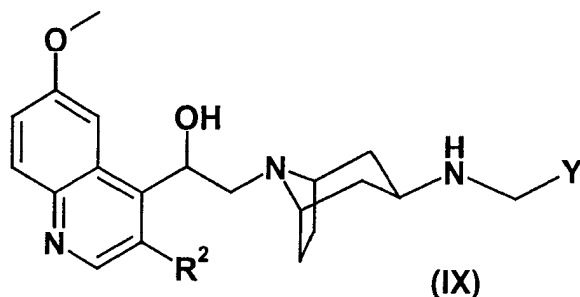


35

где A^1 означает O или CH_2 , а R^2 означает атом галогена (прежде всего Cl).

Кроме того предпочтительны соединения формулы (IX)

40

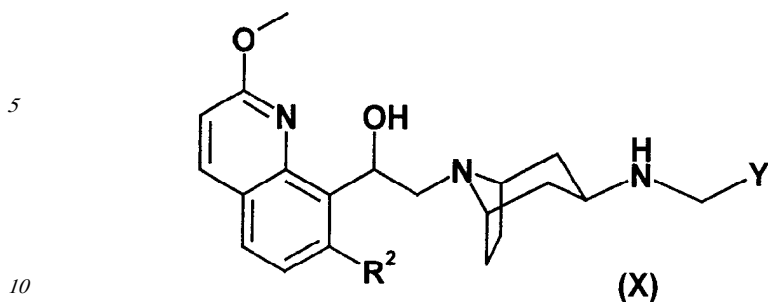


45

50

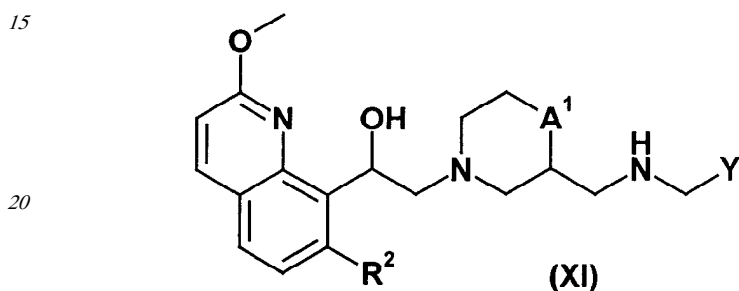
где R^2 означает атом галогена (прежде всего Cl).

Кроме того предпочтительны соединения формулы (X)



где R^2 означает Н или атом галогена (прежде всего Н или Cl).

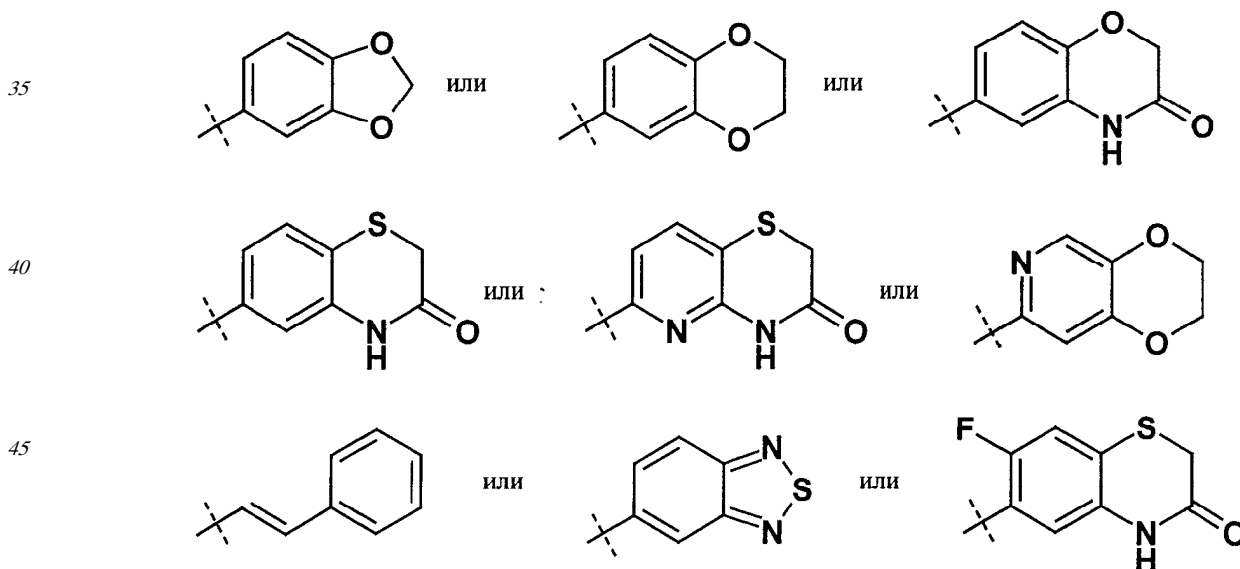
Кроме того предпочтительны соединения формулы (XI)

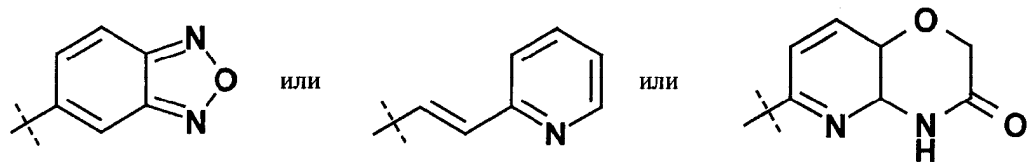


25 где A^1 означает CH_2 или O, а R^2 означает Н или атом галогена (прежде всего Н или Cl).

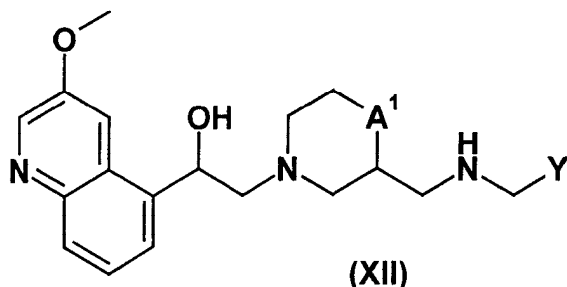
В формулах (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) и (XI), Y имеет значения, указанные выше.

30 Предпочтительны прежде всего соединения формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X) и (XI), где Y выбирают из следующих групп

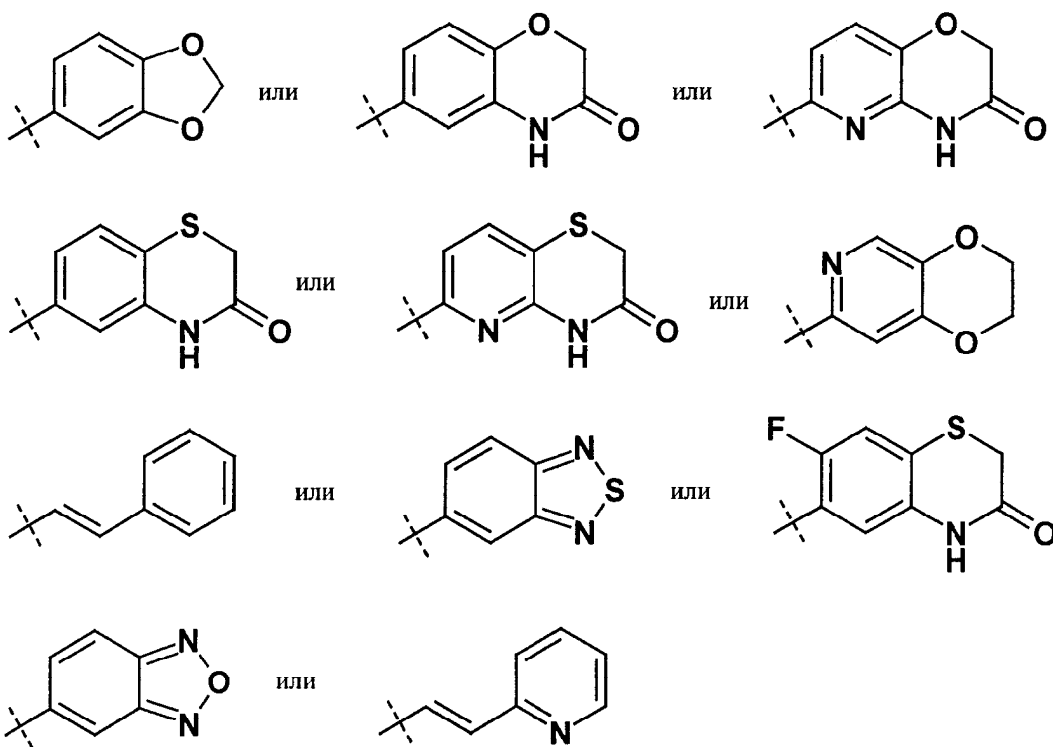




Кроме того предпочтительны соединения формулы (XII)



где A¹ означает O или CH₂, а Y выбирают из следующих групп



Предпочтительны прежде всего любые комбинации предпочтительных вариантов каждой общей группы формулы (I).

45 Настоящее изобретение включает также терапевтическое применение соединений формул (I)-(XII), их фармацевтических приемлемых солей или сольватов и гидратов, а также составов и фармацевтических композиций.

50

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают по меньшей мере одно соединение формул (I)-(XII) и необязательно носители и/или адъюванты.

5
10
15
20
25
Примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формул (I)-(XII) являются соли физиологически приемлемых минеральных кислот, таких, как хлористоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и т.п., или соли органических кислот, таких, как метансульфоновая кислота, пара-толуолсульфоновая кислота, молочная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и салициловая кислота. Другими примерами фармакологически приемлемых солей соединений формул (I)-(XII) являются соли щелочного металла и щелочно-земельного металла, такие например, как соли натрия, калия, лития, кальция или магния, соли аммония или соли органических оснований, такие например, как соли метиламина, диметиламина, триэтиламина, пиперидина, этилендиамина, лизина, гидроксида холина, меглумина, морфолина или аргинина. Соединения формул (I)-(XII) могут присутствовать в сольватированной, прежде всего гидратированной форме.

30
35
Гидратирование происходит, например, в процессе получения или как следствие гигроскопичности первоначально безводных соединений формул (I)-(XII). Если соединения формул (I)-(XII) включают асимметрические атомы углерода, то они могут присутствовать в форме ахиральных соединений, диастереоизомерных смесей, смесей энантиомеров или в форме оптически чистых соединений.

40
Настоящее изобретение включает также пролекарства соединений формул (I)-(XII), содержащих по меньшей мере одну фармакологически приемлемую защитную группу, которая может отщепляться в физиологических условиях, такую например, как алкокси-, аралкилокси-, ацил- или ацилоксигруппа, например, этокси, бензилокси, ацетил или ацетилокси.

45
50
Настоящее изобретение относится также к применению указанных активных ингредиентов для получения лекарственных средств. В общем случае, соединения формул (I)-(XII) вводят отдельно или в комбинации с любым другим требуемым терапевтическим агентом с использованием известных и приемлемых способов. Такие терапевтические агенты можно вводить, например, одним из следующих способов: перорально, например в форме драже, таблеток с

5 покрытием, пилюлей, полутвердых форм, мягких и твердых капсул, растворов, эмульсий или суспензий; парентерально, например в форме инъекционного раствора; ректально в форме суппозитория; ингаляцией, например, в форме порошкообразного состава или спрея; чрескожно или интраназально. При
10 получении таких таблеток, пилюлей, полутвердых форм, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, терапевтически приемлемый продукт смешивают с фармакологически инертными неорганическими или органическими носителями, такими, как лактоза, сахароза, глюкоза, желатин, солод, силикагель, крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота
15 или ее соли, обезжиренное сухое молоко и т.п. При получении мягких капсул в качестве фармацевтических носителей используют, например, растительные масла, вазелин, животные или синтетические масла, воск, жиры и полиолы. При получении жидких растворов и сиропов в качестве фармацевтических носителей используют, например, воду, спирты, солевой раствор, раствор декстрозы,
20 полиолы, глицерин, растительные масла, вазелин и животные или синтетические масла. При получении суппозитория в качестве фармацевтических носителей используют, например, растительные масла, вазелин, животные или синтетические масла, воск, жиры и полиолы. При получении аэрозольных составов используют сжатые газы, такие например, как кислород, азот или
25 диоксид углерода. Фармацевтически приемлемые агенты могут также включать дополнительные компоненты, такие, как консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, соли для регуляции осмотического давления, буферные соединения, инкапсулирующие компоненты и
30 антиоксиданты.

Соединения формул (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI)
40 и (XII) обладают улучшенными свойствами по сравнению антибактериальными соединениями, известными из уровня техники, прежде всего улучшенной антибактериальной активностью, улучшенной растворимостью и улучшенным фармакокинетическими свойствами.

45 Комбинации с другими терапевтическими агентами могут включать другие антибактериальные и противогрибковые активные ингредиенты.

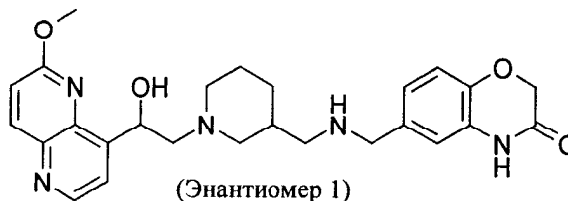
50 При профилактике и/или лечении бактериальных инфекций доза биологически активного соединения по изобретению может изменяться и широким интервале в соответствии с индивидуальными требованиями. Обычно

пригодной является доза от 10 мг до 4000 мг в сутки, предпочтительно от 50 до 3000 мг в сутки. В отдельных случаях доза может быть выше или ниже указанных значений. Суточную дозу можно вводить в виде разовой дозы или в виде отдельных доз. Обычно разовая доза содержит приблизительно 50 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг, 1 г или 2 г активного ингредиента.

Примеры

Пример 1

6-[(1-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино]метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)



1a) 6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ол

5-Амино-2-метоксипиридин (12,29 г) растворяли в этаноле (41 мл), добавляли 2,2-диметил-[1,3]диоксан-4,6-дион (17 г) и триэтилортоформиат (17 мл), полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали этанолом и высушивали в вакууме в течение 1 ч, при этом получали 25,24 г промежуточного соединения.

Промежуточное соединение небольшими порциями медленно добавляли в перегнанный дифениловый эфир (292 г, 260°C), смесь перемешивали при температуре 260°C до прекращения выделения газа (около 3 мин) и охлаждали на ледяной бане. Твердое вещество суспендировали в диэтиловом эфире, отделяли фильтрованием, промывали охлажденным диэтиловым эфиром и этилацетатом, при этом получали требуемый продукт (13,2 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 11,90 (ушир. s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 6,20 (ушир. s, 1H), 3,93 (s, 3H).

1b) 6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Нафтиридин-4-ол (1a, 4,83 г) суспендировали в дихлорметане (111 мл), охлаждали до 0°C и в полученную смесь добавляли 2,6-лутидин (4,8 мл), DMAP (0,50 г) и трифторметансульфоновый ангидрид (5,1 мл), перемешивали при

указанной температуре в течение 4 ч, разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан), при этом получали требуемый продукт (6,14 г).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,85 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,06 (s, 3H).

1c) 2-Метокси-8-винил-[1,5]нафтиридин

Трифлат (1b, 10,00 г) и трибутилвинилстаннан (10,4 мл) растворяли в безводном ДМФА (173 мл) и дегазировали при продувании аргона через смесь в течение 25 мин. Затем в смесь добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,14 г), перемешивали при температуре 90°C в течение ночи, выпаривали ДМФА и остаток растворяли в диэтиловом эфире. Полученную суспензию фильтровали через слой целита®, фильтрат промывали водой, насыщенным раствором фторида калия и солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат), при этом получали требуемый продукт (4,34 г).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,72 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,55 (dd, 1H), 4,10 (s, 3H).

1d) 1-(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этан-1,2-диол (энантиомер 1)

Винилнафтиридин (1c, 4,34 г) растворяли в воде (144 мл) и трет-бутаноле (144 мл), в полученную смесь добавляли коммерческий катализатор (AD mix beta, 41,5 г) и перемешивали при температуре 0°C в течение 2 сут. Затем в смесь добавляли при температуре 0°C метабисульфит натрия (30,47 г) и перемешивали в течение 1 ч при указанной температуре. Смесь фильтровали, полученный фильтрат упаривали, остаток растворяли в воде и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат), при этом получали требуемый продукт (3,82 г).

$^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,62 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,08 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H).

1e) 2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (энантиомер 1)

Диол (1d, 3,82 г) суспендировали в дихлорметане (150 мл), триэтиламинe (12 мл) и ТГФ (30 мл), в полученную смесь добавляли DMAP (318 мг), охлаждали до температуры -78°C и перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (3,31 г), смесь перемешивали при -78°C в течение 2,5 ч и выдерживали в морозильнике в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой и солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 1:1), при этом получали требуемый продукт (2,11 г). МС (EI): m/z 375 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

1f) 2-Метокси-8-оксиранил[1,5]нафтиридин (энантиомер 1)

Тозилат (1e, 2,11 г) растворяли в ДМФА (10 мл), охлаждали до 0°C и перемешивали при данной температуре в течение 10 мин. В полученную смесь добавляли гидрид натрия (225 мг), перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 1:1, 3:7), при этом получали требуемый продукт (1,16 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,75 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,38 (m, 1H), 2,82 (m, 1H).

1g) трет-Бутиловый эфир {1-[2-гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]пиперидин-3-илметил} карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

В раствор эпоксида (1f, 1,16 г) и трет-бутилового эфира пиперидин-3-илметилкарбаминовой кислоты (1,48 г) в ДМФА (10 мл) добавляли перхлорат лития (116 мг) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь растворяли в воде (150 мл), трижды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (1,1 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,70 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,81 (ушир.d, 1H), 4,71-4,55 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,07-2,84 (m, 4H), 2,68-2,46 (m, 1H), 2,34-1,92 (m, 2H), 1,89-1,45 (m, 5H), 1,35 (s, 9H), 1,11-0,95 (m, 1H).

1h) 2-(3-Аминометилпиперидин-1-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

В раствор Вос-амина (1g, 1,0 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТФУ (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь концентрировали, добавляли дихлорметан (20 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (40 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали трижды дихлорметаном, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (0,9 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,73-8,68 (m, 1H), 8,20-8,13 (m, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,12-7,03 (m, 1H), 5,95 (ушир. s, 2H), 5,81 (ушир.d, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,05-2,74 (m, 3H), 2,65-2,40 (m, 2H), 2,34-2,18 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,88-1,55 (m, 4H), 1,35-1,15 (m, 1H).

1i) Этиловый эфир (4-формил-2-нитрофенокси)уксусной кислоты

В раствор 4-гидрокси-3-нитробензальдегида (25 г) в ДМФА (250 мл) при перемешивании добавляли карбонат калия (22,7 г), в смесь добавляли по каплям этиловый эфир хлоруксусной кислоты (23,2 мл), смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 2 сут и при комнатной температуре в течение 2 сут. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемое соединение (37,8 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 9,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 1,21 (t, 3H).

1j) 3-Оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-карбальдегид

Соединение (1i, 37,7 г) растворяли в уксусной кислоте (1 л), добавляли порошкообразное железо (83 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через декалит и концентрировали, остаток растворяли в насыщенном растворе

бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, полученный остаток растирали в диэтиловом эфире, отделяли фильтрованием, при этом получали требуемый продукт (20 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 11,00 (ушир. s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,72 (s, 2H).

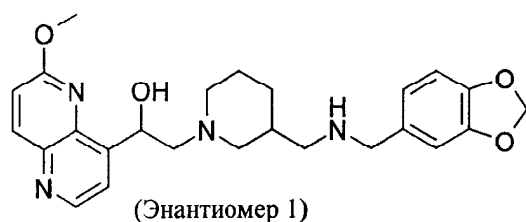
1к) Соединение, указанное в заголовке

Амин (1h, 100 мг) растворяли в 1,2-дихлорэтано (6 мл) и метаноле (2 мл), добавляли молекулярные сита 3Å (1,00 г) и альдегид (1j, 67 мг), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем в смесь добавляли боргидрид натрия (12 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сита отделяли фильтрованием, фильтрат промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (70 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,65 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,93-6,78 (m, 3H), 5,80-5,77 (m, 2H), 5,22 (ушир. s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,69-1,38 (m, 5H).

Пример 2

2-(3-{{(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



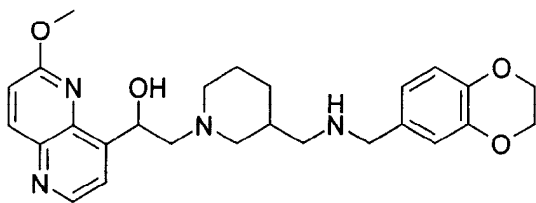
Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,72-8,62 (m, 1H), 8,19-8,08 (m, 1H), 7,73-7,59 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,92-6,68 (m, 3H), 5,86-5,74 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-

3,80 (m, 2H), 3,18-2,92 (m, 4H), 2,62-2,55 (m, 4H), 2,25-1,88 (m, 4H), 1,80-1,40 (m, 4H), 1,12-0,92 (m, 1H).

Пример 3

2-(3-{{(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



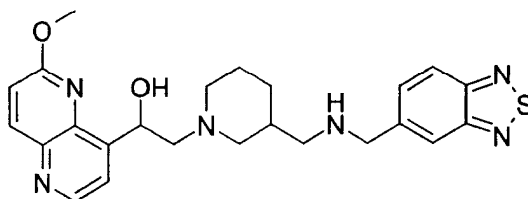
Энантиомер 1

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,69 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,78-6,65 (m, 3H), 5,72-5,64 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 3H), 2,38-2,20 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,94-1,48 (m, 5H), 1,04-0,84 (m, 1H).

Пример 4

2-(3-{{(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



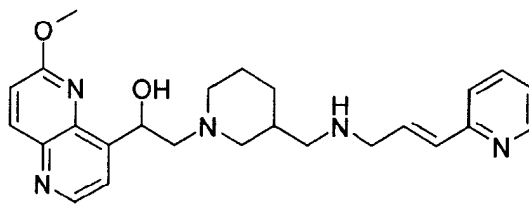
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,77-8,72 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04-7,91 (m, 2H), 7,76-7,61 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 5,81-5,78 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,92-1,43 (m, 7H).

Пример 5

1-(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-{{3-[(E)-3-пиридин-2-илаллиламино)метил]пиперидин-1-ил}этанол (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

5a) (E)-3-пиридин-2-илпропеналь

В раствор формилпиридина (4,22 г) в толуоле (400 мл) добавляли (трифенил-λ⁵-фосфанилиден)ацетальдегид (12 г), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 сут и растворитель упаривали.

Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат, 2:1, 1:1; 1:2), при этом получали требуемый продукт (3,96 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,74 (d, 1H), 8,66-8,64 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H).

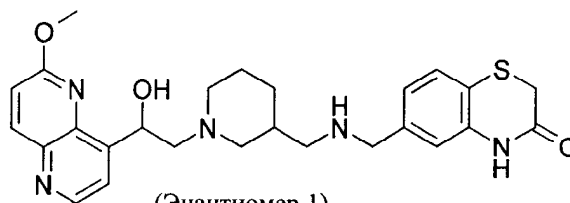
5b) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (5a) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,55-8,51 (m, 1H), 8,30-8,27 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,55-6,37 (m, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21-3,05 (m, 3H), 2,90-2,40 (m, 4H), 2,08-1,60 (m, 3H), 1,52-1,15 (m, 5H), 1,10-0,88 (m, 3H).

Пример 6

6-{{1-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

6a) Метилловый эфир (4-формил-2-нитрофенилсульфанил)уксусной кислоты

4-Хлор-3-нитробензальдегид (10 г) растворяли в ДМФА (100 мл), добавляли гидрид натрия (2,35 г) и перемешивали в течение 15 мин. Затем в

смесь добавляли по каплям метилтиогликолят (3,45 мл, перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои дважды промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат, 2:1), при этом получали требуемый продукт (5,5 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,05 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,68 (d, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

6b) 3-Оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-карбальдегид

Соединение (6a, 5,5 г) растворяли в уксусной кислоте (115 мл) и добавляли небольшими порциями порошкообразное железо (8,42 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и при температуре 50°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали, фильтровали через декалит, слой сорбента промывали метанолом, фильтрат и органические слои упаривали. Полученный остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат, 2:1, этилацетат), при этом получали требуемый продукт (1 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,18 (ушир. s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 3,39 (s, 2H).

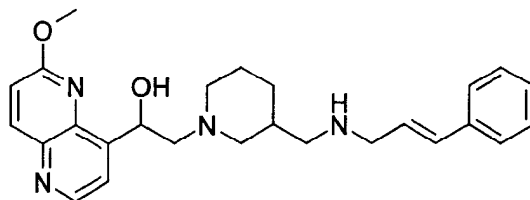
6c) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,54-10,51 (m, 1H), 8,78-8,74 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,95-6,89 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,42 (ушир. s, 2H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,95-2,64 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,13-2,07 (m, 1H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,89-1,39 (m, 4H).

Пример 7

1-(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-{3-[(E)-3-фенилаллиламино)метил]пиперидин-1-ил}этанол (энантиомер 1)



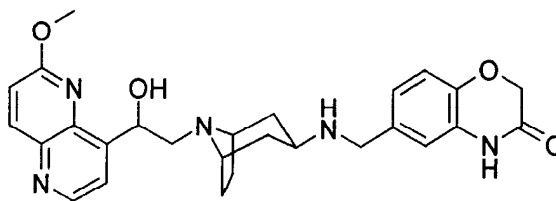
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,78-8,73 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,47-7,29 (m, 6H), 6,71-6,64 (m, 1H), 6,38-6,26 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 3H), 3,36-2,94 (m, 2H), 2,86-2,62 (m, 3H), 2,17-1,40 (m, 7H), 1,08-0,92 (m, 2H).

Пример 8

6-({8-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]-8-азабицикло[3,2,1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

8а) 8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он

В 10% раствор соляной кислоты (206 мл) добавляли 2,3-диметокситетрагидрофуран (50 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, охлаждали до 0°C , добавляли раствор бензиламина (50,7 мл) в воде (250 мл) и бн. соляную кислоту (78 мл). Затем в реакционную смесь добавляли 1,3-ацетон дикарбоновой кислоты (56,4 г) и 10% раствор ацетата натрия (175 мл), перемешивали при указанной температуре в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч, нагревали при 50°C в течение 2 ч, охлаждали, гетерогенную смесь фильтровали и твердое вещество отбрасывали. Фильтрат трижды промывали диэтиловым эфиром (3×200 мл), в водный слой добавляли твердый бикарбонат натрия до pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3×400 мл). Объединенные экстракты промывали солевым

раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха.

Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 3:7, 1:1), при этом получали требуемое соединение (20 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,26-6,94 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 2,55-2,48 (dd, 2H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,54-1,37 (m, 2H).

8b) 8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

Раствор кетона (8a, 16,8 г) в ТГФ (95 мл) охлаждали до температуры -78°C и добавляли L-селектрид (94 мл), реакцию смесь перемешивали в течение 90 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч.

Затем смесь охлаждали до 0°C, добавляли 20% раствор гидроксида натрия (81 мл) и 30% перекись водорода (41 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 19:1, дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (8,12 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,34-7,06 (m, 5H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,13-1,90 (m, 6H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,38-1,21 (m, 1H).

8c) 8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иловый эфир метансульфоновой КИСЛОТЫ

Раствор спирта (8b, 8,0 г) в дихлорметане (132 мл) охлаждали до 0°C и добавляли триэтиламин (10 мл) и метансульфонилхлорид (3,5 мл), реакцию смесь перемешивали при указанной температуре в течение 60 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Затем в смесь добавляли воду, дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (9,84 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,30-7,18 (m, 5H), 4,92-4,88 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 6H).

8d) 3-Азидо-8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан

В раствор мезилата (8с, 9,84 г) в ДМФА (111 мл) добавляли азид натрия (6,49 г), смесь нагревали при температуре 65°С в течение 14 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Летучее вещество удаляли в
5
высоком вакууме, полученный остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и этилацетатом (200 мл), водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), объединенные экстракты
10
промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали продукт (8 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,32-7,13 (m, 5H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,50 (s, 2H),
15
3,20-3,17 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 4H), 1,56-1,41 (m, 2H).

8e) 8-Бензил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламин

В раствор азида (8d, 7,52 г) в ТГФ (369 мл) и воде (5,6 мл) добавляли
20
трифенилфосфин (9,77 г), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, летучее вещество удаляли при пониженном давлении и полученный остаток распределяли между 2н. соляной кислотой (200 мл) и этилацетатом (200 мл). Водный слой трижды промывали
25
этилацетатом (3×150 мл), добавляли твердый гидроксид натрия до pH 14 и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали,
30
полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (3,86 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,42-7,22 (m, 5H), 3,59 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 2H),
35
3,09-2,98 (m, 1H), 2,54 (s, 2H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 4H).

8f) трет-Бутиловый эфир (8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбаминовой кислоты

В раствор амина (8e, 3,42 г) в 10% растворе триэтиламина в метаноле (26
45
мл) при комнатной температуре добавляли Вос-ангидрид (6,89 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, летучее вещество удаляли при пониженном давлении, остаток переносили в дихлорметан, промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния,
50
фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-

хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак 9:1), 98:2, (дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 19:1), при этом получали требуемый продукт (4,54 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,33-7,15 (m, 5H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,21-3,10 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,57-1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

8g) трет-Бутиловый эфир 8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)карбаминовой кислоты

В раствор Вос-защищенного амина (8f, 4,76 г) в ТГФ (75 мл) и метаноле (75 мл) добавляли 20% Pd(OH)₂ (3,17 г), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 3 ч, катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (3,29 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,57-4,45 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 2,93 (ушир. s, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,68 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

8h) трет-Бутиловый эфир {8-[2-гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

2-Метокси-8-оксиранил[1,5]нафтиридин (1f, 726 мг) и амин (8g, 813 мг) растворяли в ДМФА (9 мл), добавляли карбонат калия (521 мг) и перхлорат лития (382 мг) и перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане/метаноле, 9:1 и промывали водой, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 97:3), при этом получали требуемый продукт (1,28 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,78 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,69 (ушир. s, 1H), 5,52 (ушир. s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,72-1,43 (m, 6H), 1,39-1,28 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).

8i) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

Соединение (8h, 1,28 г) растворяли в дихлорметане (23 мл), добавляли ТФУ (2,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия, слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 9:1), при этом получали требуемый продукт (718 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,78 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 5,18 (ушир. s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,62-1,43 (m, 5H), 1,41-1,22 (m, 3H).

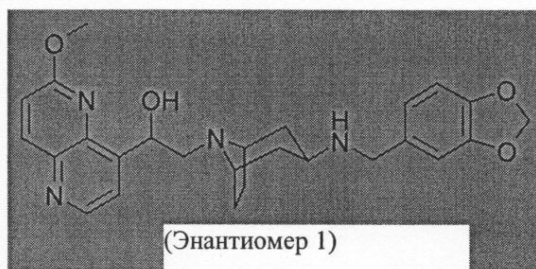
8j) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из амина (8i) и альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,78 (ушир. s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,90 (s, 3H), 5,76 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,24 (ушир. s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,72 (ушир. s, 2H), 3,50-3,41 (m, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H), 1,94-1,68 (m, 4H), 1,61-1,40 (m, 4H).

Пример 9

2-{3-[(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

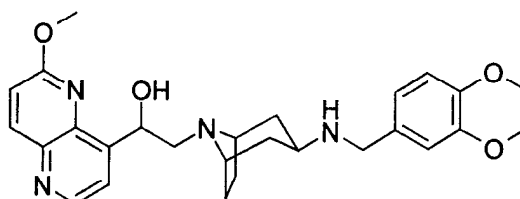


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,79 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 (ушир. s, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,18-2,91 (m, 2H), 2,50-2,42 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,68-1,40 (m, 4H).

Пример 10

2-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



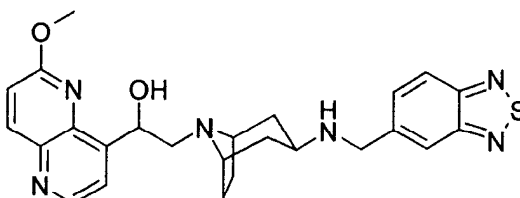
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,78 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 5,28 (ушир. s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,79 (ушир. s, 2H), 3,50-3,44 (m, 1H), 3,10-3,01 (ушир. s, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,95-1,72 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,38-1,22 (m, 2H).

Пример 11

2-{3-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



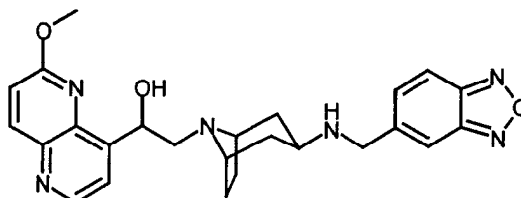
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,78 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,06-7,90 (m, 2H), 7,88-7,62 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 5,71-5,55 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 4,49-3,35 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,04-2,85 (m, 1H), 2,84-2,66 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 1,91-1,60 (m, 4H), 1,55-1,34 (m, 4H), 1,31-1,14 (m, 1H).

Пример 12

2-{3-[(Бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)



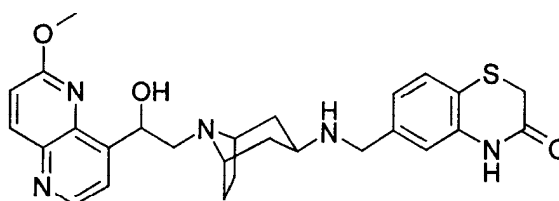
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]оксадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,78 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,58-3,26 (ушир. s, 3H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 4H), 1,58-1,35 (m, 4H).

Пример 13

6-({8-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]-8-азабисцикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



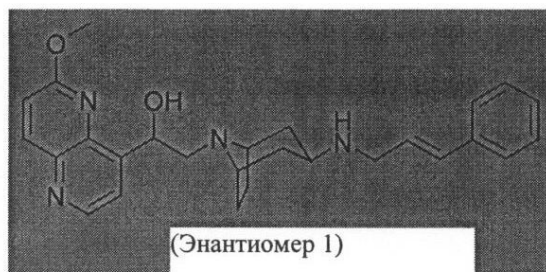
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,50 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 2H), 5,66-5,56 (m, 1H), 5,17 (ушир. s, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,40-3,28 (m, 2H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 1,87-1,59 (m, 4H), 1,55-1,28 (m, 4H).

Пример 14

1-(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-[3-((E)-3-фенилаллиламино)-8-азабисцикло[3.2.1]окт-8-ил]этанол (энантиомер 1)

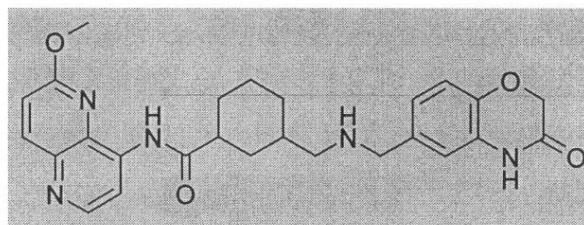


10 Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,78 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,78 (d,), 7,44-7,15 (m, 6H), 6,48 (d, 1H), 6,32-6,20 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 5,15 (ушир. s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,44-3,15 (m, 5H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,55-1,21 (m, 4H).

20 Пример 15

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-илметил)амино]метил} циклогексанкарбоновой кислоты



30 15а) трет-Бутиловый эфир [3-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-илкарбамоил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты

35 Трифлат (1b, 22,56 г) и гидрохлорид пропиламина (41,97 г) растворяли в пиридине (210 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь упаривали и полученный остаток растворяли в воде, добавляли 1н. раствор гидроксида натрия до рН 12. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои дважды промывали водой и однократно соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (40 (силикагель, элюент: этилацетат, затем этилацетат/метанол 9:1), при этом получали требуемый продукт (12,28 г).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,30 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,27 (ушир. s, 2H), 3,98 (s, 3H).

50 15b) (6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Хинолинамин (15а, 1,93 г) и 3-(трет-
бутоксикарбониламинометил)циклогексанкарбоновую кислоту (указанное
соединение получали аналогично тому, как описано в статье Yang, J. Med.
Chem., 2175-2179, 1998), (2,84 г) суспендировали в ДМФА (60 мл), добавляли
НАТУ (4,2 г) и триэтиламин (3,1 мл) и смесь нагревали при температуре 60°С в
течение ночи. Затем растворитель упаривали, остаток распределяли между
этилацетатом и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом
магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток перекристаллизовывали
из этилацетата и пентана, при этом получали требуемый продукт (2,24 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,75 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d,
1H), 7,30 (d, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,14-3,02 (m, 1H), 2,93-2,68 (m,
3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,60-1,45 (m, 1H),
1,37 (s, 9H), 1,22-1,03 (m, 2H), 0,95-0,78 (m, 1H).

15с) (6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-
аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Нафтиридинамид (15b, 2,24 г) растворяли в дихлорметане (128 мл),
добавляли при температуре 0°С молекулярные сита 3А (3,40 г) и эфират
трифторида бора (3,4 мл) и смесь перемешивали при указанной температуре в
течение 15 мин и при комнатной температуре в течение ночи. Сита отделяли
фильтрованием и промывали этилацетатом, дихлорметаном и метанолом.
Фильтрат упаривали, полученный остаток очищали экспресс-хроматографией
(силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом
получали требуемый продукт (1,56 г).

¹Н-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d,
1H), 7,31 (d, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,80-2,71 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,13-1,95 (m,
2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 2H), 1,25-1,07 (m, 1H),
1,00-0,82 (m, 1H).

15d) Соединение, указанное в заголовке

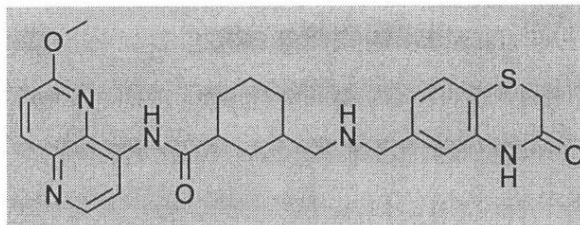
Указанное соединение получали из амина (15с) и альдегида (1j) аналогично
тому, как описано в примере 1к.

¹Н-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,49 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,16 (d,
1H), 8,03 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 3H), 6,46 (ушир. s, 1H), 4,30 (s, 2H),
3,88 (s, 3H), 3,11 (ушир. s, 2H), 2,53-2,46 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,91-1,87 (m,

1H), 1,78-1,76 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,49-1,29 (m, 1H), 1,24-1,06 (m, 2H), 1,02-0,81 (m, 2H), 0,72-0,60 (m, 1H).

Пример 16

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

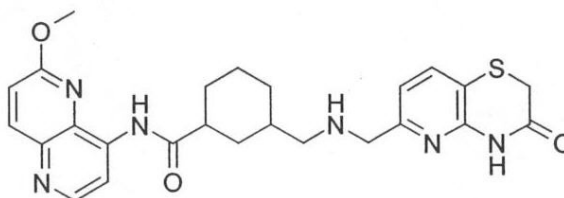


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,54 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,32-7,23 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 1H), 1,46-1,30 (m, 2H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,98-0,82 (m, 1H).

Пример 17

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты



17a) N-(6-Метилпиридин-2-ил)ацетамид

Раствор 3-амино-6-пиколина (39 г) в уксусном ангидриде (200 мл) нагревали при температуре 70^oC в течение 90 мин, летучее вещество удаляли при пониженном давлении, остаток переносили в воду (500 мл) и добавляли бикарбонат натрия до pH 8. Твердый остаток экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (53,3 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,43 (ушир. s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

17b) 6-Ацетиламинопиридин-2-карбоновой кислоты

5 Раствор ацетамида (17a, 53,3 г) в воде (530 мл) нагревали до 75°C до образования гомогенного раствора, затем небольшими порциями добавляли перманганат калия (133 г) в течение 1,25 ч (за температурой реакционной смеси
10 следили с помощью встроенного термометра). Смесь перемешивали при температуре 75°C в течение 3 ч и горячую смесь фильтровали через слой целита®. Слой сорбента промывали горячей водой, фильтрат концентрировали
15 приблизительно до 100 мл, добавляли конц. соляную кислоту до образования твердого осадка белого цвета. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и сушили в вакууме, при этом получали требуемый продукт (32
20 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 10,85 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,97-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 2,11 (s, 3H).

17c) Метилловый эфир 6-аминопиридин-2-карбоновой кислоты

25 Кислоту (17b, 18 г) суспендировали в метаноле и насыщали газообразным хлористым водородом, реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали и концентрировали досуха. Полученный остаток
30 распределяли между водой и дихлорметаном, добавляли твердый бикарбонат натрия и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном (200 мл), объединенные органические слои промывали соевым раствором,
35 сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/этилацетат, 1:1), при этом получали требуемый продукт (9,64 г).

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,52-7,41 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 5,12 (ушир. s, 2H), 3,91 (s, 3H).

17d) Метилловый эфир 6-амино-5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты

45 В раствор эфира (17c, 9,64 г) в хлороформе (408 мл) добавляли раствор брома (3,35 мл) в хлороформе (70 мл) в течение 1 ч, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч, добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (150 мл) и органический слой отделяли. Водный слой
50 однократно экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат, 2:1), при этом получали требуемый продукт (1,8 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,73 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,39 (ушир. s, 2H), 3,90 (s, 3H).

17e) Метилловый эфир 3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-6-карбоновой кислоты

В раствор метилтиогликолята (2,4 мл) в ДМФА (75 мл) добавляли гидрид натрия (1,1 г), через 1 ч добавляли бромпиридин (17d, 5,0 г), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой (150 мл). Осадок отделяли фильтрованием, тщательно промывали этилацетатом и ацетонитрилом, при этом получали требуемый продукт (1,65 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 11,29 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,33 (s, 3H).

17f) 3-Оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-6-карбоновая кислота

В раствор эфира (17e, 2,33 г) в диоксане (354 мл) и воде (90 мл) добавляли по каплям 0,5н. раствор гидроксида натрия (24 мл) в течение 2 ч, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (10 мл) и добавляли 2н. соляную кислоту до pH 4 до образования твердого осадка белого цвета, твердое вещество отделяли фильтрованием, тщательно промывали (небольшим количеством) водой и сушили в вакууме в течение ночи, при этом получали требуемый продукт (1,72 г). МС (EI): m/z 211 [M+H]⁺.

17g) 6-Гидроксиметил-4H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он

Раствор кислоты (17f, 1,72 г) в ТГФ (82 мл) охлаждали до температуры -10 °С, добавляли триэтиламин (1,4 мл) и изобутилхлорформиат (1,2 мл). Через 25 мин полученную гетерогенную смесь фильтровали через слой целита® и фильтрат выливали в раствор боргидрида натрия (1,1 г), охлажденный на водяной бане, в воде (28 мл). Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и добавляли 0,2н. соляную кислоту до pH 7. Затем смесь упаривали, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и сушили в вакууме, при этом получали требуемый продукт (1,1 г). МС (EI): m/z 197 [M+H]⁺.

17h) 3-Оксо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазин-6-карбальдегид

В раствор спирта (17g, 1,1 г) в дихлорметане (100 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли диоксид марганца (2,5 г), перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, добавляли вторую порцию диоксида марганца (3 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита®, фильтрат концентрировали, при этом получали требуемый продукт (598 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9,85 (s, 1H), 8,40 (ушир. s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,50 (s, 2H).

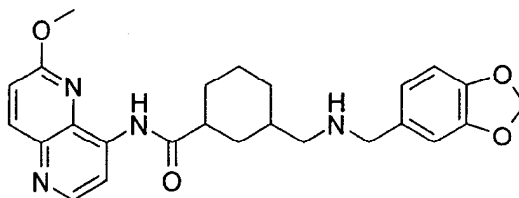
17i) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,87 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,86-1,72 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 2H), 1,15-1,06 (m, 2H), 1,00-0,81 (m, 1H).

Пример 18

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

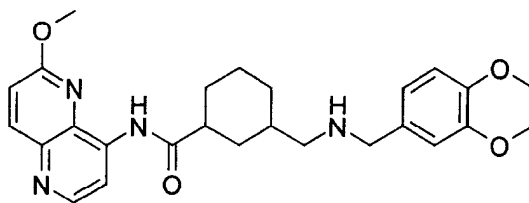


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,76 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85-6,77 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 1H), 1,46-1,24 (m, 2H), 1,23-1,02 (m, 2H), 0,95-0,90 (m, 1H).

Пример 19

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

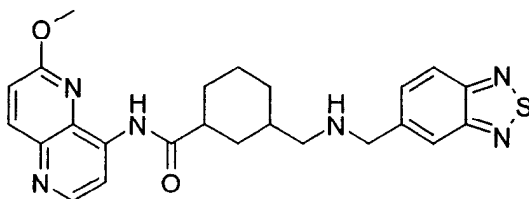


Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,42 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,80-6,71 (m, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,89-1,62 (m, 3H), 1,49-1,27 (m, 3H), 1,26-1,12 (m, 4H), 0,99-0,72 (m, 2H).

Пример 20

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

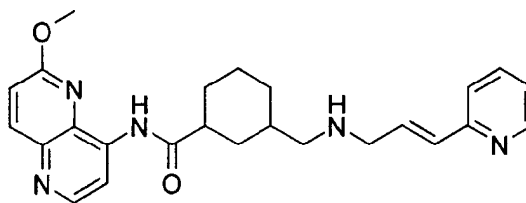


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,74 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,71 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,70-1,51 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,99-0,81 (m, 1H).

Пример 21

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(E)-3-пиридин-2-илаллиламино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

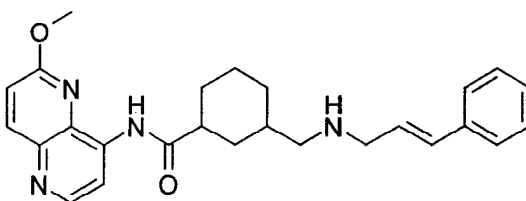


Указанное соединение получали из альдегида (5a) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,58 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,77-2,69 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 2H), 1,24-1,07 (m, 2H), 1,00-0,82 (m, 1H).

Пример 22

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-[(E)-3-фенилаллиламино)метил]циклогексанкарбоновой кислоты

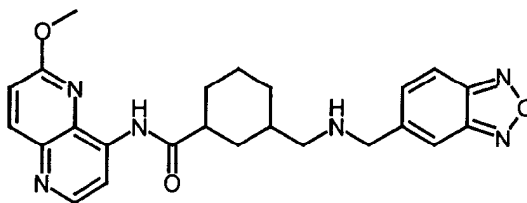


Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,77 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,55-6,50 (m, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,80-2,64 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,47-1,04 (m, 5H), 0,98-0,81 (m, 1H).

Пример 23

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-[(бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илметил)амино]метил]циклогексанкарбоновой кислоты

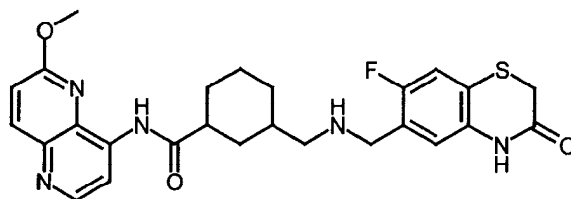


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]оксадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,75 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04-7,94 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,46-2,37 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 1H), 1,48-1,30 (m, 2H), 1,24-1,06 (m, 1H), 1,00-0,80 (m, 1H).

Пример 24

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{(7-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты



24а) Этиловый эфир 2,4-дифторбензойной кислоты

2,4-Дифторбензойную кислоту (5,00 г) растворяли в этаноле (50 мл) и через раствор пропускали газообразный хлористый водород в течение 20 мин. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч, концентрировали и остаток растворяли в диэтиловом эфире. Органический слой промывали 1н. раствором гидроксида натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (3,8 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,05-7,95 (m, 1H), 6,99-6,82 (m, 2H), 4,40 (q, 2H), 1,22 (t, 3H).

24b) Этиловый эфир 2,4-дифтор-5-нитробензойной кислоты

Этиловый эфир (24а, 3,8 г) растворяли в смеси конц. азотной кислоты (3 мл) и конц. серной кислоты (3 мл) при температуре 0°C , перемешивали в

течение 2,5 ч, полученную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 1:6), при этом получали требуемый продукт (3,96 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,70 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 4,36 (q, 2H), 1,35 (t, 3H).

24с) Этиловый эфир 2-фтор-4-метоксикарбонилметилсульфанил-5-нитробензойной кислоты

Нитробензойную кислоту (24b, 3,96 г) растворяли в дихлорметане (75 мл), добавляли триэтиламин (2,8 мл), охлаждали до 0°C и добавляли метилтиогликолят (1,5 мл), смесь перемешивали при температуре $0-5^\circ\text{C}$ в течение 3,5 ч и выдерживали в течение ночи в холодильнике. Затем смесь концентрировали и полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 2:8), при этом получали требуемый продукт (3,86 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,82 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,35 (t, 3H).

24d) Этиловый эфир 7-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-карбоновой кислоты

Соединение (24с, 3,86 г) растворяли в уксусной кислоте (142 мл), добавляли порошкообразное железо (6,8 г) и перемешивали при температуре 60°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали метанолом, фильтрат частично упаривали, добавляли воду и этилацетат, слои разделяли. Водный слой однократно экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали четырежды водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, при этом получали требуемый продукт (3,11 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,71 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 4,30 (q, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,30 (t, 3H).

24е) 7-Фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-карбоновая кислота

Тиазин (24d, 3,11 г) суспендировали в ТГФ (37 мл), добавляли 1н. раствор гидроксида натрия (37 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, смесь подкисляли добавлением 1н. соляной кислоты до pH 3 и частично

упаривали. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой, сушили при пониженном давлении (100 мбар, 40°C), при этом получали

требуемый продукт (2,49 г).
¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 13,26 (ушир. s, 1H), 10,72 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 3,57 (s, 2H).

24f) 7-Фтор-6-гидроксиметил-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он

Тиазиновую кислоту (24e, 2,49 г) суспендировали в безводном ТГФ (80 мл), охлаждали до 0°C, затем в смесь добавляли триэтиламин (1,8 мл) и изобутилхлорформиат (1,6 мл) и смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин. Затем смесь быстро фильтровали через слой целита®, фильтрат выливали в раствор боргидрида натрия (1,24 г) в ледяной воде (24 мл) при интенсивном перемешивании. Полученную суспензию перемешивали в течение еще 45 мин, подкисляли добавлением 1н. соляной кислоты до pH 1 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, при этом получали требуемый продукт (2,29 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,61 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,26 (s, 2H).

24g) 7-Фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-карбальдегид

Тиазинон (24f, 1,63 г) растворяли в дихлорметане/ТГФ, (1:1, 138 мл), добавляли диоксид марганца (6,63 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 сут. Затем в смесь добавляли вторую порцию диоксида марганца (3,32 г) и перемешивали в течение еще 3 сут. Смесь фильтровали через слой целита®, промывали ТГФ и фильтрат упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 3:7), при этом получали требуемый продукт (765 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,80 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,60 (s, 2H).

24h) Соединение, указанное в заголовке

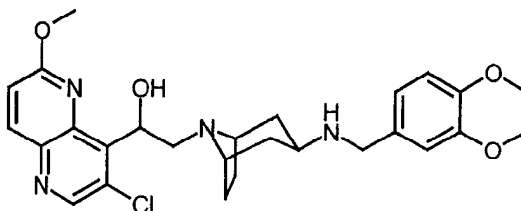
Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1k.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,35 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,46 (s, 2H),

3,22 (s, 2H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,48-1,30 (m, 1H), 1,26-1,08 (m, 2H), 1,04-0,84 (m, 2H), 0,78-0,58 (m, 1H).

Пример 25

1-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}этанол



25a) 3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ол

6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ол (1a) (12 г) суспендировали в уксусной кислоте (200 мл) и нагревали до полного растворения вещества, добавляли NCS (10 г) и смесь перемешивали при температуре 35^oС в течение ночи. Затем смесь охлаждали, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали уксусной кислотой и высушивали в вакууме, при этом получали требуемый продукт (13,1 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,30 (ушир. s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

25b) 3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Гидрид натрия (80 мг) промывали гексаном, гексан декантировали и добавляли сухой ДМФА (10 мл). Затем добавляли хлорнафтиридин (25a, 4,5 г), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, охлаждали на ледяной бане, добавляли N-фенилтрифторметансульфонимид (8,39 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель упаривали, остаток растворителя упаривали в смеси с толуолом (30 мл), остаток разбавляли диэтиловым эфиром/дихлорметаном, 1:1. Органический слой промывали насыщенном раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан), при этом получали требуемый продукт (4,75 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,83 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,18 (s, 3H).

25c) 8-(1-Бутоксивинил)-7-хлор-2-метокси[1,5]нафтиридин

5 Трифлат (25b, 4,71 г) растворяли в ДМФА (50 мл), добавляли триэтиламин (3,8 мл), н-бутилвиниловый эфир (11 мл), ацетат палладия (II) (309 мг) и 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (680 мг), реакцию перемешивали при температуре 60-70°C в течение 30 ч. Смесь упаривали, остаток растворителя упаривали в смеси с толуолом, продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/гексан, 1:1), при этом получали требуемый продукт (3,25 г).

10 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

20 25d) 2-Бром-1-(3-хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол

Виниловый эфир (25c, 3,2 г) растворяли в ТГФ (49 мл), добавляли воду (4,4 мл) и N-бромсукцинимид (3,2 г), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, растворитель выпаривали и полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/гексан, 2:1), при этом получали требуемый продукт (2,13 г).

25 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

30 25e) 7-Хлор-2-метокси-8-оксиранил[1,5]нафтиридин

35 Бромкетон (25d, 1 г) растворяли в метаноле (15 мл) и воде (3,8 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли боргидрид натрия (247 мг), полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, разбавляли водой и трижды экстрагировали хлороформом. Объединенные органические
40 слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Промежуточное соединение растворяли в метаноле (4,8 мл), в раствор добавляли карбонат калия (483 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь
45 разбавляли водой, экстрагировали хлороформом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан, дихлорметан/метанол, 98:2) и перекристаллизовывали из диэтилового эфира/гексана, при этом получали
50 требуемый продукт (290 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (m, 1H).

5 25f) трет-Бутиловый эфир {8-[2-(3-хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбаминовой кислоты

Эпоксид (25e, 200 мг) и амин (8г, 96 мг) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли карбонат калия (61 мг) и перхлорат лития (45 мг) и реакционную
10 смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 130°C в течение 40 мин. Затем смесь концентрировали, остаток растворяли в дихлорметане/метаноле, 9:1 и промывали водой и соевым раствором.

15 Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан, дихлорметан/метанол, 9:1 + 1% аммиак), при этом получали
20 требуемый продукт (200 мг). МС (EI): m/z 463 [M+H]⁺.

25g) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол

25 Вос-амин (25f, 200 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,33 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида
30 натрия и слои разделяли, водный слой экстрагировали однократно дихлорметаном, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент:
35 дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (97 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,61-5,49
40 (m, 1H), 5,42-5,28 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,19-2,97 (m, 4H), 2,87-2,66 (m, 3H), 2,58-2,43 (m, 1H), 1,68-1,44 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 4H), 0,98-0,82 (m, 1H).

25h) Соединение, указанное в заголовке

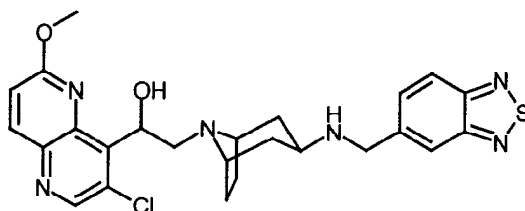
45 Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,87-6,71
50 (m, 3H), 5,84-5,70 (m, 1H), 5,64-5,50 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,71-3,55

(m, 2H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,10-2,94 (m, 2H), 2,90-2,71 (m, 1H), 1,92-1,56 (m, 4H), 1,48-1,19 (m, 4H).

Пример 26

2-{3-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол

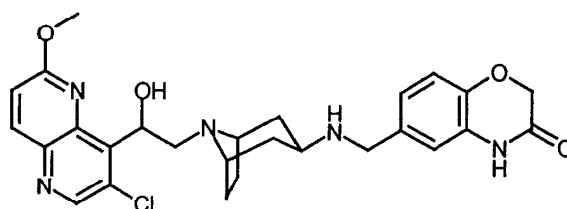


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,81-5,74 (m, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,13-2,92 (m, 3H), 2,78-2,59 (m, 1H), 1,85-1,55 (m, 4H), 1,45-1,13 (m, 4H).

Пример 27

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

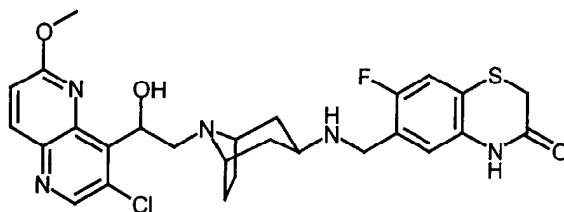


Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,74 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,89 (s, 3H), 5,86-5,74 (m, 1H), 5,68-5,52 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,10-2,80 (m, 3H), 1,95-1,58 (m, 4H), 1,54-1,10 (m, 5H).

Пример 28

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-7-фтор-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

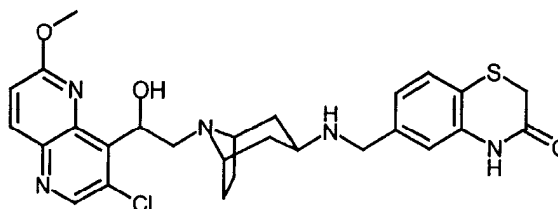


Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,58 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 5,72-5,59 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,47-2,93 (m, 4H), 1,94-1,58 (m, 2H), 1,56-1,42 (m, 2H), 1,39-1,10 (m, 3H).

Пример 29

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

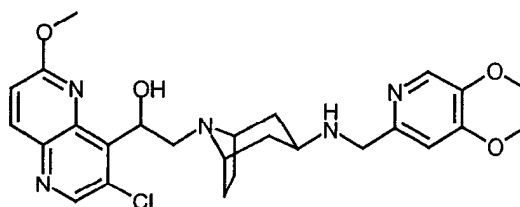


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,54 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H), 5,85-5,75 (m, 1H), 5,69-5,52 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,40-3,30 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 3H), 2,85-2,64 (m, 1H), 1,92-1,54 (m, 4H), 1,50-1,05 (m, 5H).

Пример 30

1-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-{3-[(2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}этанол



30a) 5-Бензилокси-2-гидроксиметилпирин-4-он

В раствор койевой кислоты (10,36 г) в теплом метаноле (135 мл) несколькими порциями добавляли метоксид натрия (4,3 г) и одной порцией бензилхлорид (9,6 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали, при этом получали требуемый продукт (6,43 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,18 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 6,33 (s, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,30 (d, 2H).

30b) 5-Бензилокси-2-гидроксиметил-1H-пиридин-4-он

Смесь пиранона (30a, 6,43 г) и конц. раствора аммиака (67 мл) в этаноле (14 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи, полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество отделяли

фильтрованием и высушивали, при этом получали требуемый продукт (5,1 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 11,17 (ушир. s, 1H), 7,48-7,29 (m, 5H), 6,14 (ушир. s, 1H), 5,59 (ушир. s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,34 (s, 2H).

30c) (2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-ил)метанол

Раствор пиридинона (30b, 12,6 г) в воде (1,4 л), содержащий гидроксид натрия (4,36 г), гидрировали над 10% палладием на угле (6,7 г) в течение 2 сут, смесь фильтровали, фильтрат лиофилизировали, полученный осадок растворяли в ДМФА (106 мл) и добавляли карбонат калия (18,13 г) и 1,2-дибромэтан (3,84 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре 100°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток

распределяли между водой и этилацетатом, водный слой дважды экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали.

Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (1,49 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,00 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,41 (d, 2H), 4,36-4,33 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 2H).

30d) 2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-карбальдегид

Раствор оксалилхлорида (2,2 мл) в дихлорметане (22 мл) охлаждали до -78°C, добавляли по каплям раствор ДМСО (2,2 мл) в дихлорметане (22 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, добавляли раствор спирта (30c, 1,49 г) в дихлорметане (16 мл), перемешивали при указанной температуре в

течение 1 ч и добавляли раствор триэтиламина (8,7 мл) в дихлорметане (11 мл).
 Затем реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, нагревали до 0°C,
 перемешивали в течение 30 мин, добавляли воду и слои разделяли. Водный слой
 5 дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои
 сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток
 очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол,
 10 19:1), при этом получали требуемый продукт (1,36 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,91 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,33 (s, 4H).

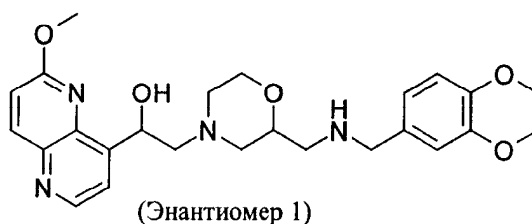
30е) Соединение, указанное в заголовке

15 Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как
 описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,32 (d,
 20 1H), 6,93 (s, 1H), 5,86-5,76 (m, 1H), 5,69-5,55 (m, 1H), 4,35-4,33 (m, 2H), 4,30-4,27
 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,31-2,79 (m, 4H), 1,90-1,55
 (m, 4H), 1,46-1,22 (m, 5H).

Пример 31

25 2-(2-{(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}морфолин-
 4-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол



35 31а) трет-Бутиловый эфир (4-бензилморфолин-2-илметил)карбаминовой
 кислоты

40 (4-Бензил-1,4-оксазинан-2-ил)метиламин (4 г) растворяли в абсолютном
 дихлорметане (100 мл), затем при комнатной температуре добавляли
 триэтиламин (5,4 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (5,085 г). Реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и растворитель
 45 упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель,
 элюент: этилацетат/н-гептан, 4:1), при этом получали требуемый продукт (5,9 г).
 МС (EI): m/z 317 [M+H]⁺.

50 31b) трет-Бутиловый эфир морфолин-2-илметилкарбаминовой кислоты

трет-Бутиловый эфир (4-бензилморфолин-2-илметил)карбаминовой кислоты (31a, 5,9 г) растворяли в метаноле/ТГФ (1:1, 100 мл), в раствор добавляли 10% палладий на угле (2,8 г), смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения реакции катализатор отделяли фильтрованием на силикагеле и полученный раствор упаривали досуха, при этом получали требуемый продукт (3,5 г). МС (EI): m/z 217 [M+H]⁺.

31c) трет-Бутиловый эфир {4-[2-гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]морфолин-2-илметил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

Нафтиридинэпоксид (1f, 200 мг) и трет-бутиловый эфир морфолин-2-илметилкарбаминовой кислоты (31b, 214 мг) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли карбонат калия (144 мг) и перхлорат лития (105 мг) и перемешивали при температуре 80°C в течение 4 сут. Смесь концентрировали, остаток растворяли в дихлорметане/метаноле, 9:1 и экстрагировали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 9:1), при этом получали требуемый продукт (329 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,84-8,76 (m, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,96 (ушир.d, 1H), 5,96-5,84 (m, 1H), 4,11-3,93 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,54-3,03 (m, 5H), 2,86-2,56 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

31d) 2-(2-Аминотетрагидро-1H-бензо[5,6-b]пиридин-4-ил)-1-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

Вос-амин (31a, 329 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл), добавляли ТФУ (0,6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия и слои разделяли, водный слой экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 8:2), при этом получали требуемый продукт (172 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,82-8,75 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,76 (ушир.d, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02-3,68 (m, 6H), 3,39-2,86 (m, 4H), 2,84-2,62 (m, 1H), 2,60-2,06 (m, 3H).

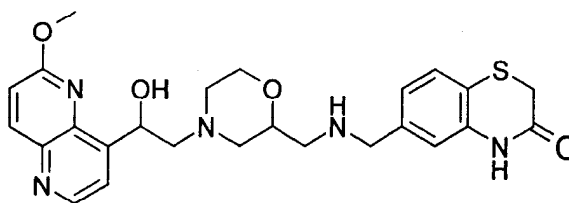
31e) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,78 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,83-6,69 (m, 3H), 5,88-5,76 (m, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,60-3,42 (m, 5H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,54-2,35 (m, 3H), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 1H).

Пример 32

6-[(4-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]морфолин-2-илметил)амино)метил]-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он

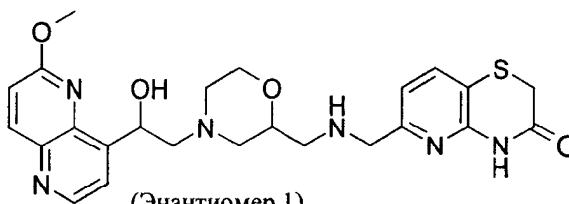


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (об) аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 496 [M+H]⁺.

Пример 33

6-[(4-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]морфолин-2-илметил)амино)-метил]-4H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он

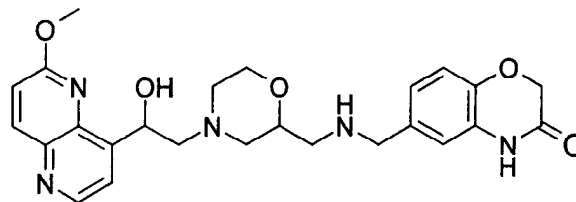


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 497 [M+H]⁺.

Пример 34

6-[(4-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]морфолин-2-илметил)амино)метил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он

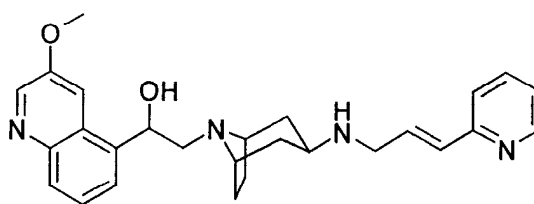


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 480 $[M+H]^+$.

Пример 35

1-(3-Метоксхинолин-5-ил)-2-[3-((E)-3-пиридин-2-илаллиламино)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этанол (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

35a) 3,5-Дибромхинолин

3-Бромхинолин (250 г) добавляли по каплям при перемешивании в конц. серную кислоту (625 мл), охлаждаемую на ледяной бане, при этом температуру смеси поддерживали не выше 15°C. В полученный раствор медленно порциями добавляли N-бромсукцинимид (240 г), поддерживая температуру смеси не выше 20°C, и смесь перемешивали в течение ночи. Затем раствор осторожно выливали в лед (10 кг), подщелачивали добавлением гранул гидроксида натрия и охлаждали. Полученную смесь фильтровали, твердое вещество промывали водой и высушивали в вакуумном шкафу при температуре 40°C. К неочищенному сухому твердому веществу добавляли метанол (1,5 л), полученную смесь кипятили с обратным холодильником, охлаждали, фильтровали и твердый остаток промывали охлажденным метанолом (500 мл). Фильтрат упаривали и продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/н-гептан, от 1:29 до 1:19 до 1:9), при этом получали требуемый продукт (151 г). ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,85 (d, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H).

35b) 5-Бром-3-метоксхинолин

В смесь метоксида натрия (35,78 г) в сухом DMPU (1,5 л) при температуре 100°C добавляли 3,5-дибромхинолин (35а, 150 г), реакцию нагревали при температуре 125°C в течение 90 мин, охлаждали до комнатной температуры, выливали в лед (7,5 кг) и перемешивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали, твердое вещество промывали водой и высушивали в вакуумном шкафу при температуре 40°C. Продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: н-гептан/этилацетат, от 19:1 до 4:1), при этом получали требуемый продукт (65,2 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 3,93 (s, 3H).

35с) 3-Метокси-5-винилхинолин

В раствор 5-бром-3-метоксихинолина (35b, 9,52 г) в сухом диметоксиэтаноле (450 мл) при перемешивании в атмосфере азота при комнатной температуре добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,155 г) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем добавляли безводный карбонат калия (5,57 г), воду (120 мл) и комплекс 2,4,6-тривинилциклобороксан/пиридин (3,85 г, реагент О'Шиза, см. статью J. Org. Chem., 67, 4968-4971 (2002)), смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×150 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: н-гептан/этилацетат, от 9:1 до 3:2), при этом получали требуемый продукт (7,41 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H).

35d) 1-(3-Метоксихинолин-5-ил)этан-1,2-диол (энантиомер 1)

В воду (280 мл) и трет-бутанол (280 мл) при комнатной температуре добавляли коммерческий катализатор (AD mix beta, 90,2 г) и метансульфонамид (7,6 г), полученный раствор оранжевого цвета охлаждали до температуры 0°C, добавляли винилхинолин (35с, 14,4 г) и смесь перемешивали при температуре 0-4°C в течение 2 сут. Затем в смесь при температуре 0°C добавляли метабисульфит натрия (108 г), перемешивали в течение 30 мин при указанной температуре, нагревали до комнатной температуры и экстрагировали

этилацетатом (5×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, от 29:1 до 4:1), при этом получали требуемый продукт (14,91 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (d, 1H), 7,88-7,85 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,67-3,57 (m, 2H).

35e) 2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (энантиомер 1)

В суспензию диола (35d, 14,4 г) в сухом дихлорметане (150 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляли оксид дибутиллолова (0,33 г), пара-толуолсульфоновую кислоту (12,78 г) и триэтиламин (9,33 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, реакцию останавливали добавлением воды (150 мл) и слои разделяли. Водный слой снова экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл), объединенные органические экстракты промывали водой (150 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (16,12 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,58-7,47 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 6,05 (ушир. s, 1H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

35f) 3-Метокси-5-оксиранилхинолин (энантиомер 1)

Тозилат (35e, 5,15 г) растворяли в ДМФА (69 мл), охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 10 мин. Затем в реакционную смесь добавляли гидрид натрия (661 мг), перемешивали при температуре 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь разбавляли эфиром, экстрагировали водой и солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 1:9), при этом получали требуемый продукт (2,12 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,64 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

35g) трет-Бутиловый эфир {8-[2-гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

5 Эпоксид (35f, 500 мг) растворяли в ДМФА (13 мл), добавляли амин (8g, 562 мг) и перхлорат лития (317 мг) и смесь перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, 10 фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан, дихлорметан/метанол, 19:1), при этом получали требуемый продукт (808 мг).

15 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,55 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 1H), 5,66 (ушир. s, 1H), 4,58 (ушир. s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,53-3,50 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,03-1,73 (m, 9H), 1,36 (s, 9H), 1,30-1,15 (m, 2H).

35h) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол (энантиомер 1)

25 Вос-амин (35g, 808 мг) растворяли в дихлорметане (7 мл), добавляли ТФУ (1,4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия, водный слой однократно экстрагировали дихлорметаном, органический слой промывали 30 водой и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом 35 получали требуемый продукт (366 мг).

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,65 (d, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,21 (ушир. s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,25-3,12 (m, 2H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,60-2,56 (m, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,59-1,15 (m, 8H).

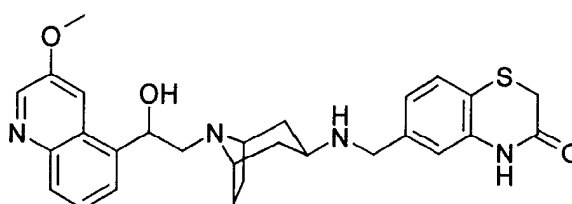
35i) Соединение, указанное в заголовке

45 Указанное соединение получали из альдегида (5a) аналогично тому, как описано в примере 1k.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-DMCO): δ 8,58 (d, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,63-7,61 (m, 2H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,72-6,52 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,39 (s, 4H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 4H).

Пример 36

6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



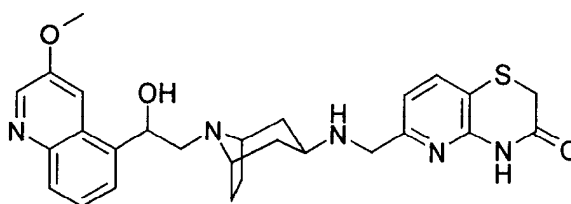
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,64 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,51 (ушир. s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,66-3,48 (m, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,16-2,96 (m, 1H), 2,94-2,67 (m, 2H), 2,03-1,44 (m, 9H).

Пример 37

6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



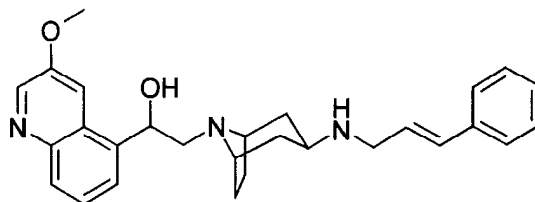
(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,89 (s, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,91-7,84 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (ушир. s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,50-3,26 (m, 4H), 2,98-2,66 (m, 2H), 1,95-1,40 (m, 8H).

Пример 38

1-(3-Метоксихинолин-5-ил)-2-[3-((E)-3-фенилаллиламино)-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этанол

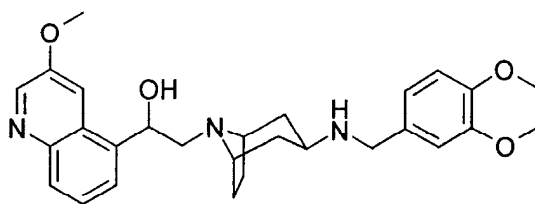


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 444 $[M+H]^+$.

Пример 39

2-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол

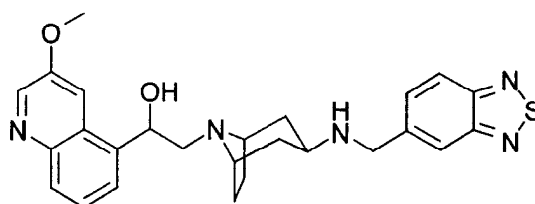


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 476 $[M+H]^+$.

Пример 40

2-{3-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол

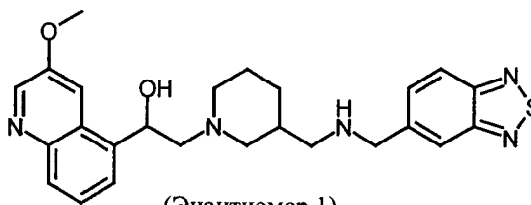


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 476 $[M+H]^+$.

Пример 41

2-(3-{[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

5
10
41a) трет-Бутиловый эфир {1-[2-гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

15
20
В раствор эпоксида (35f, 500 мг) и (3-Вос-аминометил)пиперидина (533 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли перхлорат лития (317 мг) и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь растворяли в воде (150 мл), экстрагировали трижды этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (934 мг).

МС (EI): m/z 416 [M+H]⁺.

25
41b) 2-(3-Аминометилпиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол (энантиомер 1)

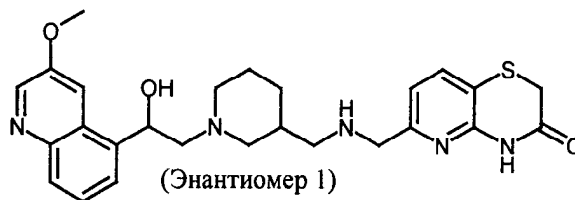
30
35
В раствор Вос-амина (41a, 900 мг) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, концентрировали, добавляли дихлорметан (10 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (30 мл). Водный слой трижды повторно экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (634 мг). МС (EI): m/z 316 [M+H]⁺.

40
41c) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 464 [M+H]⁺.

45
Пример 42

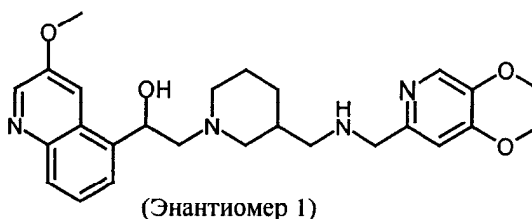
6-[(1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил}аминометил]-4Н-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



10 Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 494 [M+H]⁺.

Пример 43

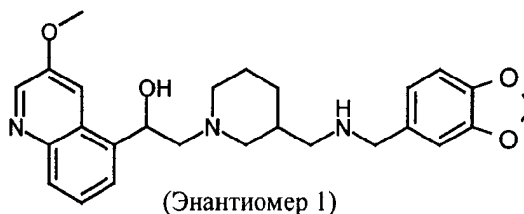
15 2-(3-{{(2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол (энантиомер 1)



25 Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 465 [M+H]⁺.

Пример 44

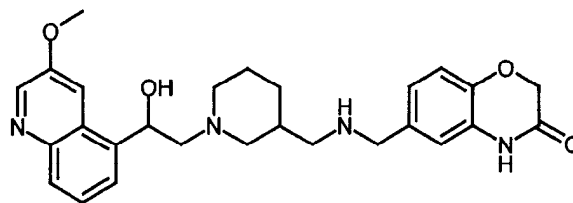
30 2-(3-{{(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихинолин-5-ил)этанол (энантиомер 1)



40 Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 450 [M+H]⁺.

Пример 45

45 6-{{(1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино}метил}-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)

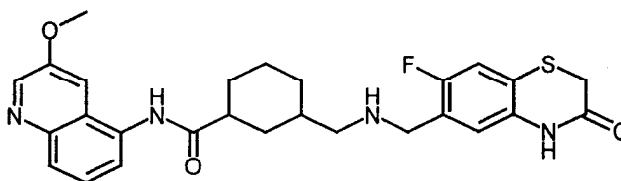


(Энантиомер 1)

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 477 $[M+H]^+$.

Пример 46

(3-Метоксихинолин-5-ил)амид 3-{[(7-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



46a) трет-Бутиловый эфир (3-карбамоилциклогексилметил)карбаминовой кислоты

В раствор 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексанкарбоновой кислоты (5,14 г, получали способом, описанным в статье Yang, J. Med. Chem., 2175-2179 (1998)) в сухом ДМФА при комнатной температуре добавляли аммониевую соль НОВТ (4,02 г), перемешивали в течение 12 ч и растворитель упаривали. Неочищенную смесь переносили в этилацетат (500 мл), промывали водой (250 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл) и соевым раствором (250 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (4,48 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

46b) трет-Бутиловый эфир [3-(3-метоксихинолин-5-илкарбамоил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты

Смесь амида (46a, 1,5 г), карбоната цезия (2,44 г), комплекса трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0), хлороформа (0,108 г) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,208 г) в сухом диоксане (50 мл) в атмосфере водорода обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, при этом раствор приобретал коричневый цвет. В полученный раствор добавляли 5-бром-3-метоксихинолин (35b, 1,8 г), смесь нагревали при температуре 100°C в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали, отбирали

супернатант и выпаривали. Полученный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/н-гептан, 3:2), при этом получали требуемый продукт (1,84 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,84 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,94-2,72 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,77-1,64 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24-1,05 (m, 2H), 0,96-0,79 (m, 1H).

46c) (3-Метоксихинолин-5-ил)амид 3-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Молекулярные сита 3 Å (876 мг) суспендировали в сухом дихлорметане (15 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор Вос-амина (46b, 600 мг) в сухом дихлорметане (8 мл), добавляли в течение 45 мин эфират трифторида бора (0,152 мл) в сухом дихлорметане (1,3 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, сита отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом, дихлорметаном и метанолом. Затем смесь концентрировали и добавляли дихлорметан/метанол, 9:1. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали пентаном, при этом получали требуемый продукт (454 мг).

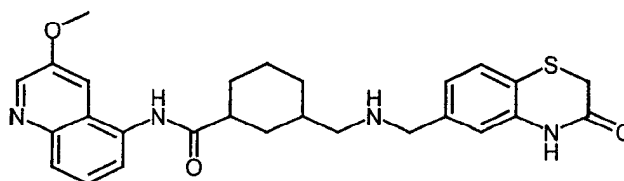
¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,91 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,86-7,55 (m, 6H), 3,98 (s, 3H), 2,83-2,56 (m, 3H), 2,10-1,60 (m, 5H), 1,52-1,19 (m, 3H), 1,08-0,90 (m, 1H).

46d) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 509 [M+H]⁺.

Пример 47

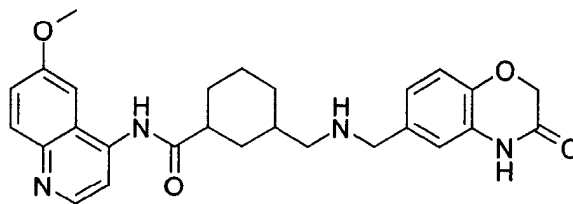
(3-Метоксихинолин-5-ил)амид 3-[[3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил]амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 491 [M+H]⁺.

Пример 48

(6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-{[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



48a) 6-Метоксихинолин-4-ол

В раствор пара-анизидина (20 г) в этаноле (120 мл) добавляли триэтилортоформиат (27,2 мл) и кислоту Мельдрума (27,4 г), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали, фильтровали, промывали этанолом и промежуточное соединение высушивали вакууме в течение ночи. Промежуточное соединение (38,9 г) добавляли порциями в кипящий дифениловый эфир (250 г). Через 2 мин после добавления всего количества продукта смесь охлаждали, разбавляли диэтиловым эфиром и этилацетатом и фильтровали. Полученный осадок промывали этилацетатом и высушивали в вакууме, при этом получали требуемый продукт (21,7 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 11,75 (ушир. s, 1H), 7,87-7,83 (m, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

48b) 4-Хлор-6-метоксихинолин

Раствор фенола (48a, 1,35 г) в хлороксиде фосфора (3 мл) нагревали при температуре 80°C в течение 2 ч, затем смесь охлаждали, добавляли воду и подщелачивали добавлением бн. раствора гидроксида натрия. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали водой, переносили в диэтиловый эфир и фильтровали, фильтрат сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (1 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,66 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,51-7,43 (m, 3H), 4,01 (s, 3H).

48c) 6-Метоксихинолин-4-иламин

В раствор хлорида (48b, 3,0 г) в пиридине (50 мл) добавляли гидрохлорид n-пропиламина (9,6 г), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 40 ч, растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток распределяли между водой (30 мл) и этилацетатом (50 мл). Затем раствор подщелачивали добавлением 1M раствора гидроксида натрия, водный слой повторно

экстрагировали этилацетатом (4×50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (2,4 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,19 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 6,60 (ушир. s, 2H), 6,51 (d, 1H), 3,87 (s, 3H).

48d) трет-Бутиловый эфир [3-(6-метоксихинолин-4-илкарбамоил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты

Хинолинамин (48с, 1,74 г) и 3-(трет-бутоксикарбониламинометил)циклогексанкарбоновую кислоту (2,57 г, получали аналогично тому, как описано в статье Yang, J. Med. Chem., 2175-2179 (1998)) растворяли в ДМФА (50 мл), добавляли НВТУ (3,8 г) и триэтиламин (2,8 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре 60°C в течение ночи, растворитель выпаривали, остаток распределяли между этилацетатом и солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 19:1), при этом получали требуемый продукт (3,42 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,78 (ушир. s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 4,71-4,67 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,98-2,93 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,78-1,68 (m, 1H), 1,61-1,42 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,26-1,11 (m, 2H), 0,97-0,81 (m, 1H).

48e) (6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Соединение (48d, 3,42 г) растворяли в дихлорметане (198 мл), добавляли молекулярные сита 3Å (5,2 г) и эфират трифторида бора (5,2 мл), охлаждали на ледяной бане в течение 25 мин и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем сита отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом, дихлорметаном и метанолом. Фильтрат упаривали, полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (2,43 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,01 (ушир. s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,48 (ушир. s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,61 (d, 2H), 2,07-1,72 (m, 4H), 1,65-1,47 (m, 1H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,28-1,10 (m, 1H), 1,01-0,85 (m, 1H).

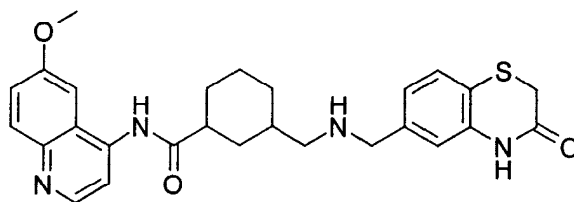
48f) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,79 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,00-6,93 (m, 3H), 4,59 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (ушир. s, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 1H), 1,56-1,35 (m, 2H), 1,32-1,14 (m, 2H), 1,06-0,88 (m, 1H).

Пример 49

(6-Метоксифинолин-4-ил)амид 3-{[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

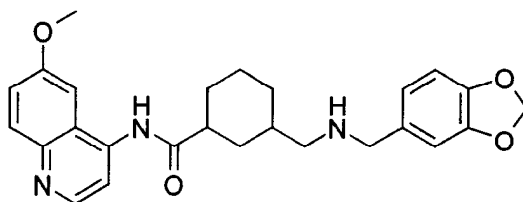


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,52 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,01-6,93 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,84-2,68 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,65-1,52 (m, 1H), 1,48-1,28 (m, 2H), 1,26-1,07 (m, 2H), 0,99-0,82 (m, 1H).

Пример 50

(6-Метоксифинолин-4-ил)амид 3-{[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

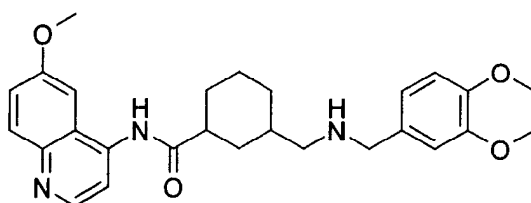


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,06 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89-6,82 (m, 2H), 5,99 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,93-2,75 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,49-1,30 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 2H), 1,00-0,82 (m, 1H).

Пример 51

(6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

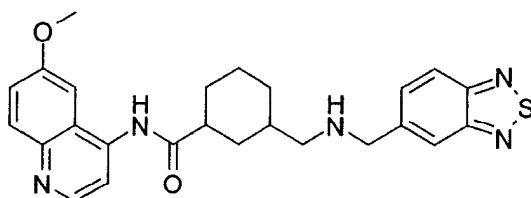


Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,11 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,90-2,74 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,12-1,90 (m, 2H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,48-1,12 (m, 5H), 1,04-0,86 (m, 1H).

Пример 52

(6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-[(бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

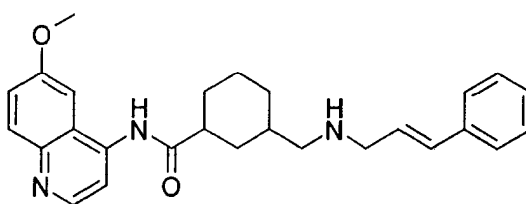


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,75 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,66 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,08 (ушир. s, 1H), 2,60-2,44 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 2H), 1,44-1,28 (m, 1H), 1,26-1,05 (m, 2H), 1,02-0,84 (m, 2H), 0,76-0,55 (m, 2H).

Пример 53

(6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-[[(E)-3-фенилаллиламинометил]циклогексанкарбоновой кислоты

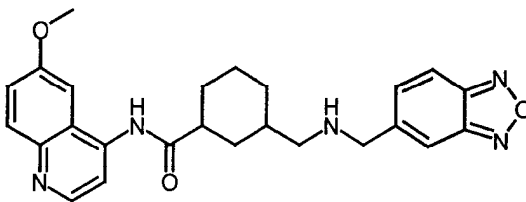


Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,48-6,24 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,34 (ушир. s, 1H), 2,86-2,71 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 1H), 1,52-1,30 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 2H), 1,06-0,85 (m, 1H).

Пример 54

(6-Метоксихинолин-4-ил)амид 3-[[(бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илметил)аминометил]циклогексанкарбоновой кислоты

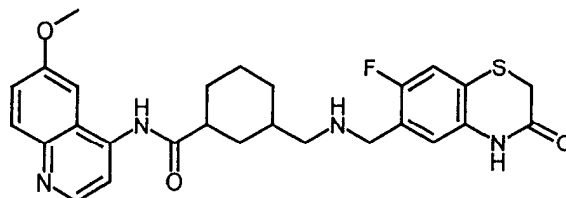


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]оксадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,98 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,94-7,87 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,70-1,52 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 1H), 1,02-0,84 (m, 1H).

Пример 55

(6-Метоксихиолин-4-ил)амид 3-{{(7-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

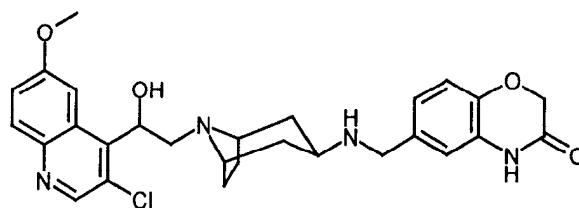


Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,61 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,06-1,76 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 1H), 1,48-1,08 (m, 4H), 1,03-0,79 (m, 1H).

Пример 56

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метоксихиолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)



(Энантиомер 1)

56а) 3-Хлор-6-метоксихиолин-4-ол

6-Метоксихиолин-4-ол (48а, 21,7 г) растворяли в уксусной кислоте (880 мл), добавляли N- хлорсукцинимид (18,2 г), реакционную смесь нагревали при температуре 60⁰С в течение 4,5 ч, охлаждали и упаривали. Затем в смесь добавляли избыток насыщенного раствора бикарбоната натрия, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали в вакууме

при температуре 40°C в течение ночи, при этом получали требуемый продукт (23,6 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 12,29 (ушир. s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H).

56b) 3-Хлор-6-метоксихинолин-4-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Хлорхинолинол (56a, 3,0 г) суспендировали в дихлорметане (50 мл), охлаждали до 0°C, добавляли 2,6-лутидин (2,3 мл), DMAP (270 мг) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (2,4 мл), реакцию перемешивали при указанной температуре в течение 4 ч. Затем смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония, дважды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 2:8), при этом получали требуемый продукт (4,13 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 3,89 (s, 3H).

56c) 3-Хлор-6-метокси-4-винилхинолин

Трифлат (56b, 3,0 г) и трибутилвинилстаннан (2,8 мл) растворяли в сухом ДМФА (60 мл) и дегазировали пропусканием аргона через смесь в течение 25 мин. Затем в смесь добавляли PdCl₂(PPh₃)₂ (308 мг), перемешивали при температуре 90°C в течение 4 ч, охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в диэтиловом эфире и промывали водой, насыщенным раствором фторида калия и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан, этилацетат/гексан, 1:5, 1:1), при этом получали требуемый продукт (1,45 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,72 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H).

56d) 1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этан-1,2-диол (энантиомер 1)

Винилхинолин (56c, 470 мг) растворяли в воде (16 мл) и трет-бутаноле (16 мл), добавляли коммерческий катализатор (AD mix beta, 4,5 г) и перемешивали при температуре 0°C в течение 2 сут (в холодильнике). Затем в реакцию

смесь при температуре 0°C добавляли метабисульфит натрия (3,3 г), перемешивали при указанной температуре в течение 60 мин, смесь фильтровали, фильтрат упаривали, полученный остаток переносили в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат), при этом получали требуемый продукт (458 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,65 (m, 1H).

56e) 2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты (энантиомер 1)

Хинолиндиол (56d, 386 мг) суспендировали в дихлорметане (15 мл), триэтилаmine (1,1 мл) и ТГФ (3,7 мл). В полученную смесь добавляли DMAP (28 мг), охлаждали на бане (ацетон/сухой лед) и перемешивали в течение 5 мин, добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (290 мг), перемешивали при указанной температуре в течение 2,5 ч, и затем выдерживали в холодильнике в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали (температуру водяной бани поддерживали не выше 30°C). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

56f) 3-Хлор-6-метокси-4-оксиранилхинолин (энантиомер 1)

Неочищенный тозилат (56e, 700 мг) растворяли в ДМФА (10 мл), охлаждали на ледяной бане, перемешивали при указанной температуре в течение 10 мин и в раствор добавляли гидрид натрия (80 мг). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 5 мин и при комнатной температуре в течение 90 мин, разбавляли диэтиловым эфиром и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 3:7, 1:1), при этом получали требуемый продукт (281 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 2,95 (m, 1H).

5 56g) трет-Бутиловый эфир {8-[2-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

10 Эпоксид (56f, 273 мг) и амин (8g, 262 мг) растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли карбонат калия (160 мг) и перхлорат лития (129 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 140°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали, растворяли в дихлорметане/метаноле, 9:1 и промывали водой. 15 Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 19:1, 9:1), при этом получали 20 требуемый продукт (442 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,93 (ушир. s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60-3,43 (m, 1H), 25 3,35-3,25 (m, 1H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,59-1,36 (m, 5H), 1,35 (s, 9H).

56h) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

30 Вос-амин (56g, 435 мг) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли ТФУ (0,072 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия и слои 35 разделяли. Водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный 40 остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/(метанол/аммиак, 9:1), 9:1), при этом получали требуемый продукт (232 мг).

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,12-8,01 (m, 1H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73-3,56 (m, 1H), 3,54-3,46 (m, 1H), 3,46-3,19 (m, 2H), 2,83-2,58 (m, 2H), 2,05-1,72 (m, 7H), 1,70-1,52 (m, 3H).

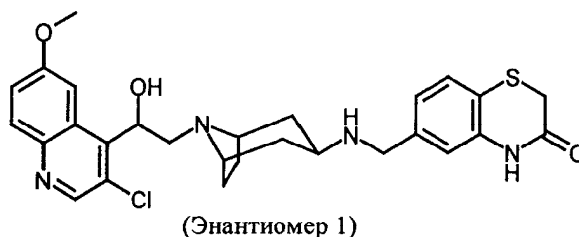
50 56i) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,43 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,67-6,54 (m, 3H), 5,70 (ушир. s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19-3,03 (m, 3H), 2,91-2,72 (m, 2H), 2,60-2,36 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 4H), 1,44-0,90 (m, 6H).

Пример 57

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)

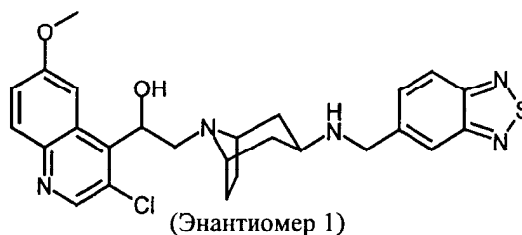


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,93-6,89 (m, 2H), 5,91 (ушир. s, 1H), 5,57 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,11-2,93 (m, 2H), 2,82-2,60 (m, 2H), 1,90-1,53 (m, 2H), 1,50-1,18 (m, 4H).

Пример 58

2-{3-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

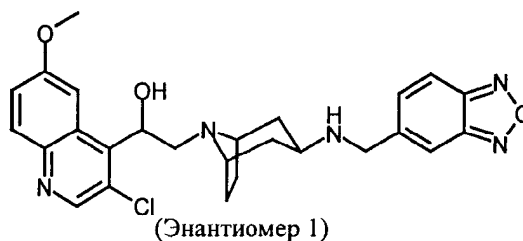


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,87-7,79 (m, 3H), 7,51-7,43 (m, 1H), 5,64 (d, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 1H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,92-2,76 (m, 2H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,68-1,48 (m, 3H).

Пример 59

2-{3-[(Бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

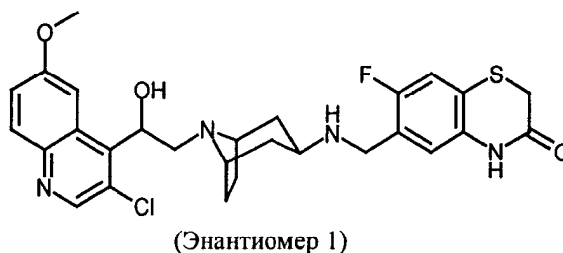


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]оксадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 5,66 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 2,92-2,66 (m, 3H), 2,06-1,51 (m, 8H).

Пример 60

6-({8-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-7-фтор-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



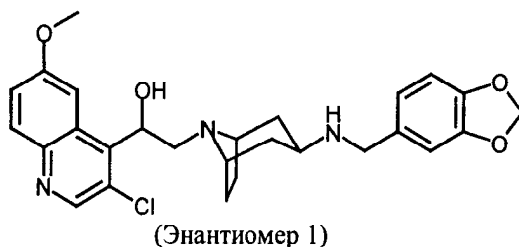
Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,17-7,03 (m, 2H), 5,90 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,12-2,95 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,70-2,56 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 1H).

Пример 61

2-{3-[(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

5



10

Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

15

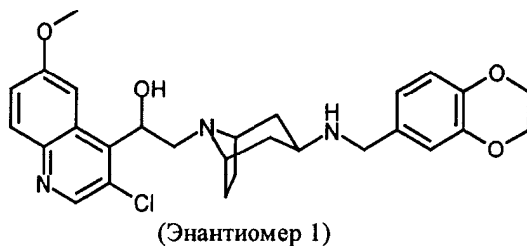
¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,87-6,72 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 5,95-5,84 (m, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,35-3,20 (m, 1H), 3,11-2,92 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 2H), 1,46-1,15 (m, 5H).

Пример 62

20

1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабicyclo[3.2.1]окт-8-ил}этанол (энантиомер 1)

25



30

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

35

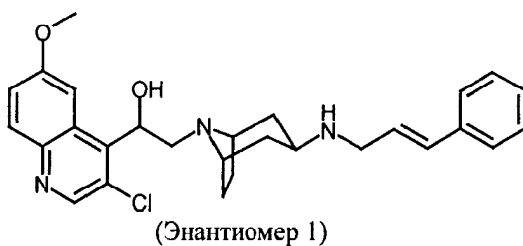
¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,80-6,72 (m, 3H), 5,89 (d, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,68-2,52 (m, 1H), 1,96-1,50 (m, 4H), 1,46-1,15 (m, 4H).

40

Пример 63

1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-[3-((E)-3-фенилаллиламино)-8-азабicyclo[3.2.1]окт-8-ил]этанол (энантиомер 1)

45



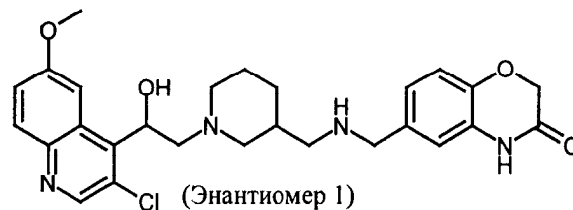
50

Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,34-7,15 (m, 6H), 6,58-6,51 (m, 1H), 6,35-6,23 (m, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,56-3,27 (m, 4H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,10-1,66 (m, 8H), 1,64-1,24 (m, 2H).

Пример 64

6-[(1-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)



64а) трет-Бутиловый эфир {1-[2-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

Эпоксид (56f, 900 мг), 3-(N-Вос-аминометил)пиперидин (819 мг), карбонат калия (555 мг) и перхлорат лития (405 мг) суспендировали в ДМФА (9 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при температуре 130°C в течение 35 мин. Смесь концентрировали, полученный остаток растворяли в этилацетате, промывали водой и солевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали

экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 97:3), при этом получали требуемый продукт (1,6 г).

МС (EI): m/z 450 [M+H]⁺.

64b) 2-(3-Аминометилпиперидин-1-ил)-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

Вос-амин (64а, 1,60 г) растворяли в дихлорметане (27 мл), добавляли при температуре 0-5°C ТФУ (2,7 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия, слои разделяли, водный слой однократно экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент:

дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (995 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,69-5,65 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,33 (ушир. s, 2H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,85-2,58 (m, 2H), 2,43-2,26 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,91-1,25 (m, 6H), 0,92-0,81 (m, 1H).

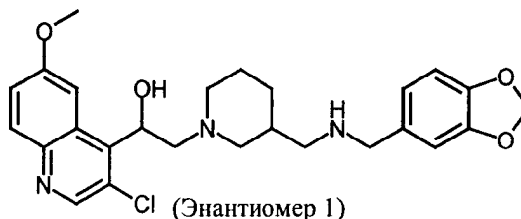
64с) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,63 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,94-6,75 (m, 3H), 5,98-5,86 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,70-5,60 (m, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 3,08-2,83 (m, 2H), 2,74-2,59 (m, 1H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,70-1,23 (m, 5H), 0,92-0,75 (m, 1H).

Пример 65

2-(3-{{(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

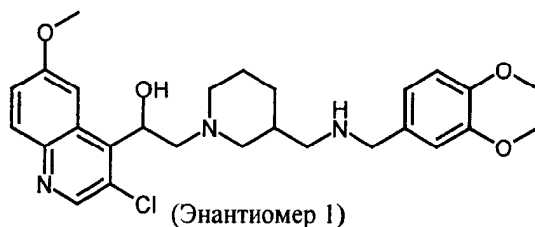


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,93-6,68 (m, 3H), 5,96 (d, 2H), 5,94-5,88 (m, 1H), 5,72-5,62 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,52 (d, 2H), 3,09-2,82 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,16-1,92 (m, 2H), 1,94-1,71 (m, 1H), 1,69-1,35 (m, 4H), 0,95-0,75 (m, 1H).

Пример 66

1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-(3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)этанол (энантиомер 1)

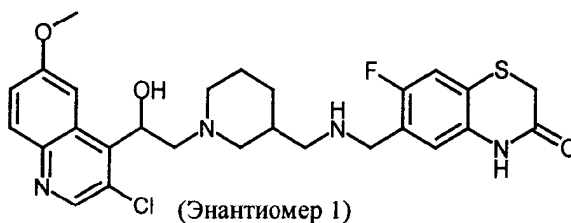


Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

10 ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,64 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,82-6,66 (m, 3H), 5,91 (d, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 4,22 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 (d, 2H), 3,08-2,83 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,38-2,18 (m, 2H), 2,16-1,96 (m, 15 1H), 1,90-1,74 (m, 2H), 1,70-1,25 (m, 4H), 0,95-0,76 (m, 1H).

Пример 67

6-[(1-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-7-фтор-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)

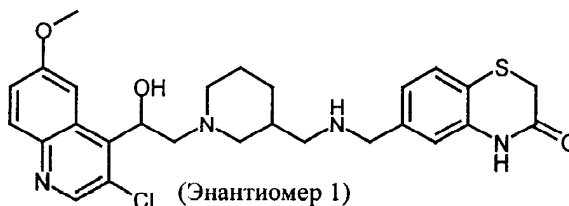


Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

30 ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,53 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 5,91 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,74-5,62 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (d, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,39-2,22 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,74-1,24 (m, 4H), 0,96-0,78 (m, 1H).

40 Пример 68

6-[(1-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)

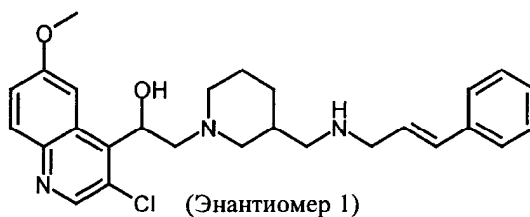


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,49 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 2H), 5,96-5,85 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (d, 2H), 3,43 (d, 2H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,38-2,19 (m, 2H), 2,15-1,88 (m, 2H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,72-1,21 (m, 5H).

Пример 69

1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-{3-[[((E)-3-фенилаллиламино)метил]пиперидин-1-ил]этанол (энантиомер 1)}

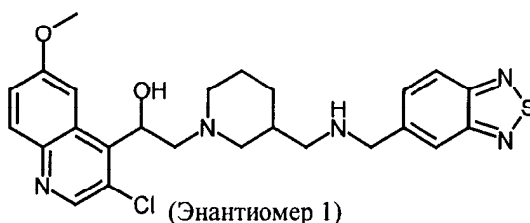


Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,44-7,19 (m, 6H), 6,52-6,44 (m, 1H), 6,32-6,21 (m, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 5,71-5,62 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,76-2,59 (m, 2H), 2,43-2,23 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 1H), 1,85-1,22 (m, 6H), 0,98-0,75 (m, 1H).

Пример 70

2-(3-[[((Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино)метил]пиперидин-1-ил]-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)}



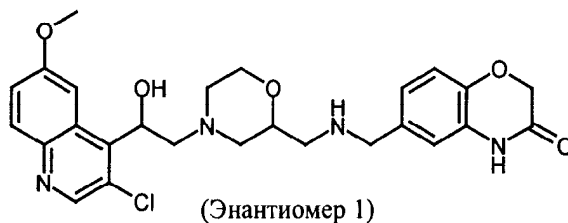
Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08-7,85 (m, 3H), 7,75-7,60 (m, 1H), 7,57-7,35 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 1H), 5,74-5,62 (m, 1H), 3,88 (s, 3H),

3,83 (s, 2H), 3,12-2,82 (m, 2H), 2,76-2,58 (m, 2H), 2,44-2,22 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,90-1,21 (m, 5H), 1,03-0,78 (m, 1H).

Пример 71

6-[(4-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он (энантиомер 1)



71a) трет-Бутиловый эфир {4-[2-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]морфолин-2-илметил}карбаминовой кислоты (энантиомер 1)

Эпоксид (56f, 1,00 г) и трет-бутиловый эфир морфолин-2-илметилкарбаминовой кислоты (31b, 0,92 г) растворяли в ДМФА (13 мл), добавляли карбонат калия (0,62 г) и перхлорат лития (0,45 г), перемешивали при температуре 80°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали, остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой и соевым раствором, органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 97:3), при этом получали требуемый продукт (1,46 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,52 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,99-6,83 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41-2,94 (m, 7H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,54-2,18 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

71b) 2-(2-Аминометилморфолин-4-ил)-1-(3-хлор-6-метоксихинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

Вос-амин (71a, 1,46 г) растворяли в дихлорметане (25 мл), добавляли ТФУ (2,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия, слои разделяли, водный слой однократно экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (708 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,02 (ушир. s, 1H), 5,71-5,67 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,51-3,22 (m, 5H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,74-2,45 (m, 3H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H).

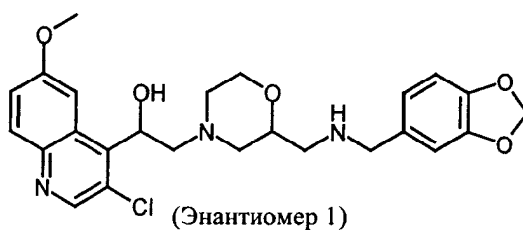
71с) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,79 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,88-6,82 (m, 3H), 6,02 (d, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,67-3,58 (d, 2H), 3,57-3,29 (m, 4H), 3,09-2,88 (m, 2H), 2,78-2,47 (m, 3H), 2,31-2,12 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H).

Пример 72

2-(2-{[(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]метил}морфолин-4-ил)-1-(3-хлор-6-метоксхинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

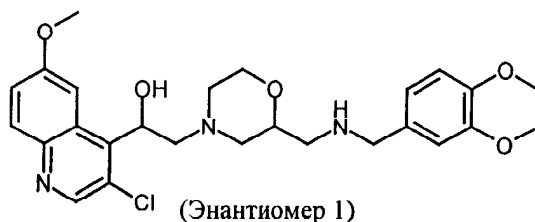


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,92-6,68 (m, 3H), 6,02 (d, 1H), 5,97 (d, 2H), 5,74-5,63 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,62-3,54 (d, 2H), 3,53-3,35 (m, 2H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,79-2,54 (m, 3H), 2,48-2,33 (m, 2H), 2,30-2,13 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H).

Пример 73

1-(3-Хлор-6-метоксхинолин-4-ил)-2-(2-{[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]метил}морфолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

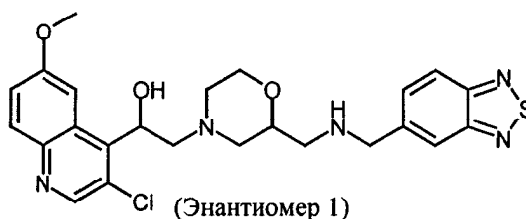


Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,81-6,69 (m, 3H), 6,01 (d, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,21 (d, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,81-3,65 (m, 1H), 3,59-3,52 (d, 2H), 3,49-3,35 (m, 2H), 3,08-2,86 (m, 2H), 2,79-2,55 (m, 3H), 2,50-2,34 (2H), 2,27-2,13 (m, 1H), 2,02-1,87 (m, 1H).

Пример 74

2-(2-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]метил}морфолин-4-ил)-1-(3-хлор-6-метоксифинолин-4-ил)этанол (энантиомер 1)

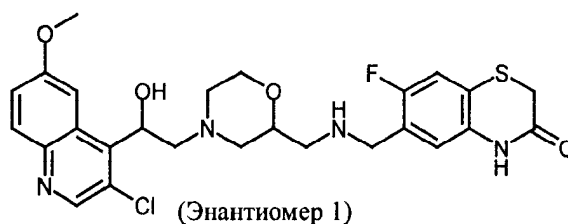


Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,64 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05-7,92 (m, 3H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,83-3,68 (m, 1H), 3,63-3,37 (m, 2H), 3,12-2,88 (m, 2H), 2,84-2,45 (m, 5H), 2,30-2,14 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H).

Пример 75

6-[(4-[2-(3-Хлор-6-метоксифинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-7-фтор-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)

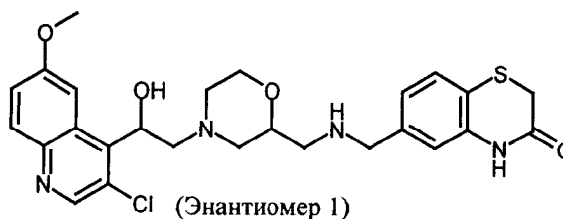


Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,53 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,00 (d, 1H), 5,72-5,66 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,68-3,59 (d, 2H), 3,57-3,35 (m, 4H), 3,07-2,88 (m, 2H), 2,75-2,39 (m, 5H), 2,30-2,13 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 1H).

Пример 76

6-[(4-[2-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-гидроксиэтил]морфолин-2-илметил)амино]метил]-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он (энантиомер 1)



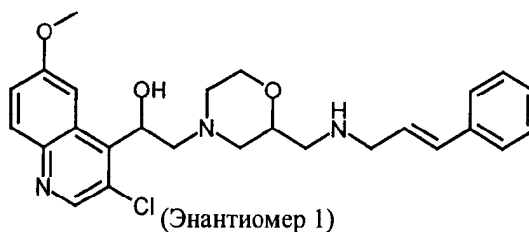
Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

15 ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,51 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,00-6,85 (m, 2H), 6,08-5,95 (m, 1H), 5,75-5,62 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,84-3,69 (m, 1H), 3,68-3,56 (d, 2H), 3,55-3,36 (m, 4H), 3,07-2,87 (m, 2H), 2,78-2,36 (m, 5H), 2,33-2,11 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 1H).

20

Пример 77

1-(3-Хлор-6-метоксихинолин-4-ил)-2-{2-[(E)-3-фенилаллиламино]метил}морфолин-4-ил}этанол (энантиомер 1)



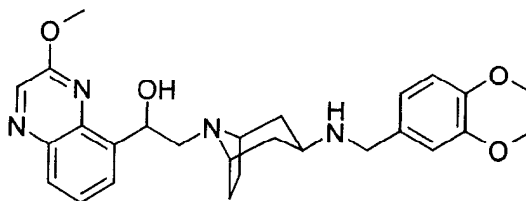
Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

35 ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,65 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,45-7,19 (m, 6H), 6,55-6,46 (m, 1H), 6,34-6,21 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,68 (m, 1H), 3,59-3,25 (m, 4H), 3,10-2,87 (m, 2H), 2,80-2,43 (m, 5H), 2,33-2,14 (m, 1H), 2,04-1,92 (m, 1H).

40

Пример 78

2-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол



5
78a) 8-Метил-1Н-хиноксалин-2-он

10 2,3-Диаминотолуол (10,00 г) растворяли в этаноле (164 мл), добавляли
 этилглиоксалат (24,4 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч.
 Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, осадок отделяли
 фильтрованием и промывали этанолом и пентаном, при этом получали продукт
 15 (11,26 г) в виде смеси региоизомеров в соотношении 3:1
 (требуемого/примесного).

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,34-8,26 (m, 2H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,43-7,30 (m,
 2H), 7,24-7,06 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

78b) 2-Метокси-8-метилхиноксалин

25 Хиноксалинон (78a, 10,25 г) растворяли в ДМФА (300 мл), добавляли
 карбонат калия (8,84 г) и йодистый метил (4 мл), реакционную смесь
 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем в смесь
 добавляли воду (150 мл), водный слой трижды экстрагировали этилацетатом,
 объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над
 30 сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали
 экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: гексан/этилацетат, 2:1, 1:1), при
 этом получали требуемый продукт (3,73 г).

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,48-7,36 (m, 2H), 4,04 (s,
 3H), 2,62 (s, 3H).

78c) 8-Дибромметил-2-метоксихиноксалин

40 Хиноксалин (78b, 610 мг) растворяли в четыреххлористом углероде (40 мл),
 добавляли NBS (1,56 г) и AIBN (58 мг). Реакционную смесь кипятили с
 обратным холодильником в течение 4 ч, разбавляли водой и экстрагировали
 45 дихлорметаном, органический слой однократно промывали водой, сушили над
 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток
 растирали в диэтиловом эфире, твердое вещество отфильтровывали, при этом
 получали требуемый продукт (1,10 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 8,23 (dd, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 4,09 (s, 3H).

5 78d) 3-Метоксихиноксалин-5-карбальдегид

Дибромхиноксалин (78с, 1,1 г) растворяли в этаноле (30 мл), добавляли при комнатной температуре раствор нитрата серебра (1,13 г) в воде (6 мл) и перемешивали в течение ночи. Затем полученную суспензию фильтровали через слой целита®, промывали ТГФ/этилацетатом (1:1, 100 мл) и фильтрат концентрировали. Остаток переносили в воду и экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали, при этом получали требуемый продукт (604 мг).

10 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 11,20 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 4,10 (s, 3H).

15 78e) 2-Метокси-8-оксиранилхиноксалин

Альдегид (78d, 600 мг) суспендировали в ацетонитриле (32 мл), содержащем 8 капель воды и нагревали до 60°C. Затем в смесь добавляли триметилсульфониййодид (670 мг) и гидроксид калия (1,25 г), смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 2,5 ч, фильтровали, фильтрат упаривали, остаток переносили в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан), при этом получали требуемый продукт (463 мг).

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,26-3,23 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H).

30 78f) трет-Бутиловый эфир {8-[2-гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} карбаминовой кислоты

В раствор эпоксида (78e, 179 мг) и амина (8g, 200 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли перхлорат лития (110 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 сут. Затем в реакционную смесь добавляли воду (70 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток

очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 19:1), при этом получали требуемый продукт (111 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,50 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 1H), 5,80 (ушир.d, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,97-3,82 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,45-3,35 (m, 1H), 3,18-3,07 (m, 1H), 2,53-2,38 (m, 1H), 2,12-1,73 (m, 9H), 1,46 (s, 9H).

78g) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

В раствор Вос-амина (78f, 111 мг) в дихлорметане (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл), смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре, летучие вещества удаляли, в реакционную смесь добавляли дихлорметан (5 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (5 мл). Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 19:1), при этом получали требуемый продукт (71 мг).

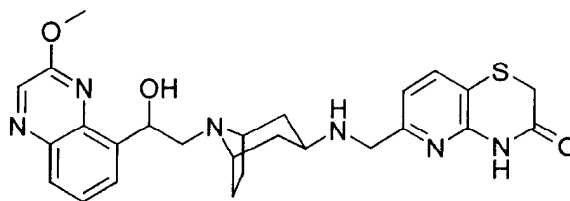
¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 3,05-2,89 (m, 3H), 2,29-2,15 (m, 1H), 1,98-1,83 (m, 1H), 1,82-1,66 (m, 3H), 1,62-1,41 (m, 3H), 1,27-1,12 (m, 3H), 0,90-0,71 (m, 1H).

78h) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 477 [M+H]⁺.

Пример 79

6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он

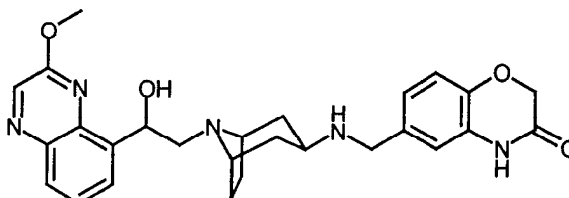


Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,39-3,27(m, 4H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 1,88-1,66 (m, 4H), 1,50-1,32 (m, 4H).

Пример 80

6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

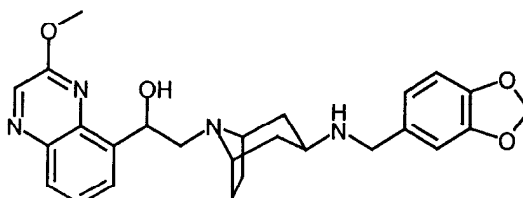


Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 3H), 5,71-5,67 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,58-3,34 (m, 4H), 3,20-3,03 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 1,96-1,42 (m, 9H).

Пример 81

2-{3-[(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

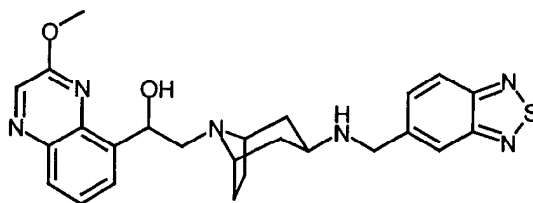


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,62 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 5,71-5,67 (m, 1H), 5,14 (ушир. s, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,60-3,35 (m, 3H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 1,98-1,42 (m, 9H).

Пример 82

2-{3-[(Бензо[1,2,5]тиадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол



5

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

10

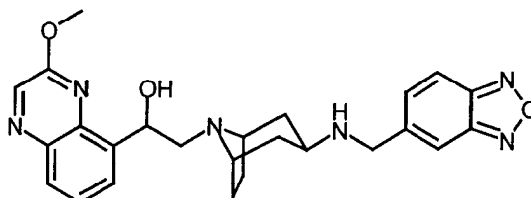
^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,62 (s, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 5,78-5,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,74-3,50 (m, 2H), 3,11-2,95 (m, 2H), 2,74-2,54 (m, 1H), 2,03-1,50 (m, 9H).

15

Пример 83

2-{3-[(Бензо[1,2,5]оксадиазол-5-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

20



25

Указанное соединение получали из бензо[1,2,5]оксадиазол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

30

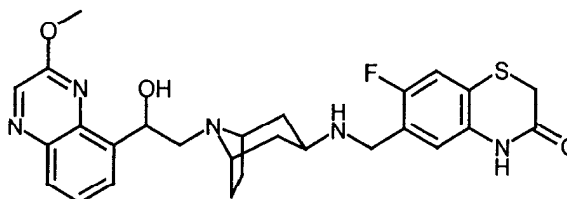
^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,63 (s, 1H), 8,02-7,91 (m, 4H), 7,71-7,58 (m, 2H), 5,84-5,76 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,84-3,58 (m, 2H), 3,16-2,85 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,09-1,55 (m, 9H).

35

Пример 84

7-Фтор-6-({8-[2-гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

40



45

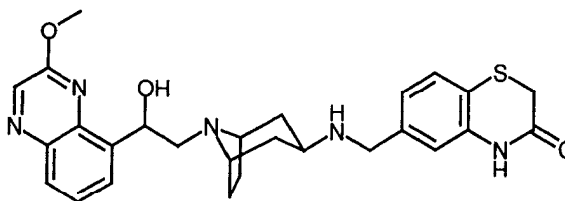
Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к.

50

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,62 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95-7,91 (m, 2H),
7,70-7,64 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,80-5,76 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85-
3,75 (m, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,15-2,86 (m, 2H), 2,74-2,56 (m, 1H), 2,06-1,50 (m, 9H).

Пример 85

6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]-8-
азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он

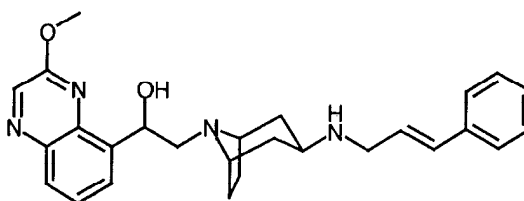


Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H),
7,68-7,63 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,76-5,69 (m, 1H), 4,06 (s, 3H),
3,78 (s, 2H), 3,61-3,40 (m, 3H), 3,15-2,97 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 1H), 2,00-1,46 (m,
9H).

Пример 86

1-(3-Метоксихиноксалин-5-ил)-2-[3-((E)-3-фенилаллиламино)-8-
азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]этанол

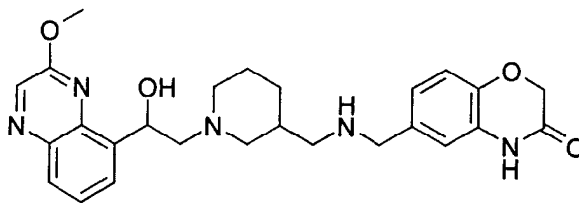


Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1к.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,62 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 1H),
7,45-7,25 (m, 5H), 6,70 (d, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 5,71-5,66 (m, 1H), 4,06 (s, 3H),
3,63-3,10 (m, 7H), 2,96-2,84 (m, 1H), 1,96-1,46 (m, 9H).

Пример 87

6-[(1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]пиперидин-3-
илметил}амино)метил]-4H-бензо[1,4]оксазин-3-он



5
10
87a) трет-Бутиловый эфир {1-[2-гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил} карбаминовой кислоты

15 В раствор эпоксида (78e, 150 мг) и трет-бутилового эфира пиперидин-3-илметилкарбаминовой кислоты (159 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли перхлорат лития (95 мг) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Затем смесь

20 Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (227 мг).

25 МС (EI): m/z 417 [M+H]⁺.

30
87b) 2-(3-Аминометилпиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

35 В раствор Вос-амина (87a, 227 мг) в дихлорметане (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем летучие вещества удаляли и в смесь добавляли дихлорметан (10 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (30 мл). Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (168 мг).

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8,41-8,38 (m, 1H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 1H), 5,78-5,65 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 3H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,95-2,52 (m, 4H), 2,48-2,25 (m, 2H), 2,19-1,99 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82-1,45 (m, 4H).

45 87c) Соединение, указанное в заголовке

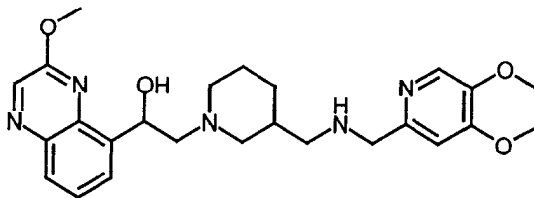
Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1к.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,67-7,60 (m, 2H), 6,90-6,88 (m, 3H), 5,82-5,79 (m, 1H), 5,11 (ушир. s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02

(s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,29-3,01 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,28-2,10 (m, 1H), 2,04-1,40 (m, 6H), 1,08-0,81 (m, 1H).

Пример 88

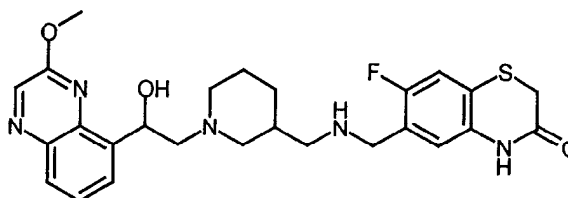
2-(3-{{(2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихинокалин-5-ил)этанол



Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 466 [M+H]⁺.

Пример 89

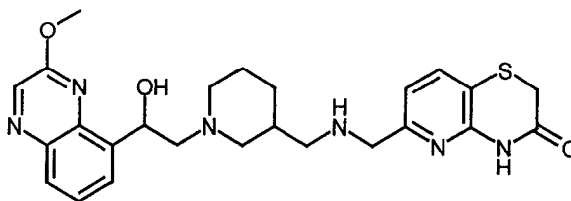
7-Фтор-6-{{(1-[2-гидрокси-2-(3-метоксихинокалин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино}метил}-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он



Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 512 [M+H]⁺.

Пример 90

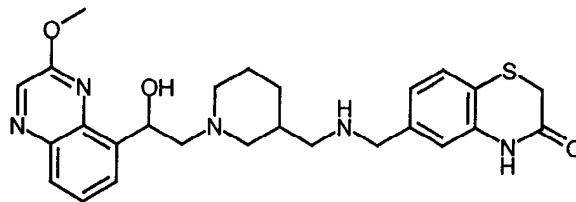
6-{{(1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинокалин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино}метил}-4H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он



Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 495 [M+H]⁺.

Пример 91

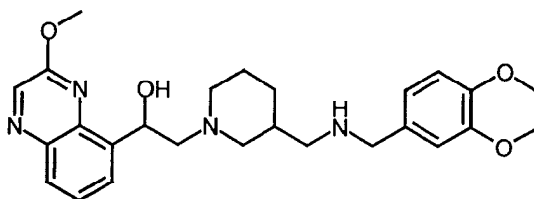
6-{{(1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинокалин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино}метил}-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он



Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 494 $[M+H]^+$.

Пример 92

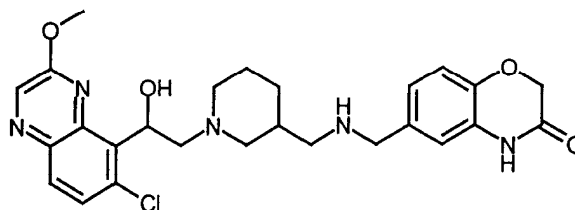
2-(3-{{(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол



Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 465 $[M+H]^+$.

Пример 93

6-[(1-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил)амино)метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



93а) 2-Нитро-6-триизопропилсиланилоксифениламин

В раствор 2-амино-3-нитрофенола (42,9 г) и имидазола (28,4 г) в ТГФ (750 мл) добавляли хлортриизопропилсилан (62,3 г) при комнатной температуре и перемешивании. Через 18 ч полученную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли этилацетатом (1 л), органический слой промывали водой (2×500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (91 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (EI): m/z 311 $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 7,62 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,62 (ушир. s, 2H), 6,58-6,54 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 3H), 1,07-1,05 (m, 18H).

5 93b) 3-Триизопропилсиланилоксибензол-1,2-диамин

10% палладий на угле (8,5 г) осторожно добавляли в раствор силилового эфира (93а, 91 г) в этаноле (500 мл) и полученную смесь гидрировали в течение 3 сут. Затем смесь фильтровали, твердое вещество промывали этанолом (3×100 мл), объединенные этанольные фильтраты упаривали, при этом получали требуемый продукт (80,7 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (EI): m/z 281 [M+H]⁺.

15 93с) 8-Триизопропилсиланилокси-1H-хиноксалин-2-он

В раствор диамина (93b, 80,7 г) в этаноле (1 л) при комнатной температуре добавляли 50% раствор этилглиоксалата в толуоле (60 мл). Затем смесь 20 кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры в течение ночи и фильтровали. Твердое вещество промывали этанолом, охлажденным на ледяной бане (100 мл), и высушивали. Фильтрат упаривали досуха и к остатку добавляли ацетонитрил. Твердое вещество 25 отделяли фильтрованием, промывали ледяным ацетонитрилом (2×100 мл), объединяли с первым осадком и промывали дихлорметаном (2 мл на 1 г). Требуемый региоизомер растворялся в дихлорметане, в то время как примесный не растворялся. Процедуру растворения в дихлорметане продолжали до полного растворения требуемого региоизомера. Затем дихлорметан выпаривали и остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: 0-3% метанол в 30 дихлорметане), при этом получали требуемый продукт (35,6 г). МС (EI): m/z 319 [M+H]⁺.

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9,10 (ушир. s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 1,44-1,33 (m, 3H), 1,13-1,12 (m, 18H).

93d) 2-Метокси-8-триизопропилсиланилоксихиноксалин

В перемешиваемый на ледяной бане раствор хиноксалинона (93с, 48,7 г) в 45 дихлорметане/метаноле/ацетонитриле (10:1:10, 336 мл) добавляли триэтиламин (27,5 мл), а затем в реакционную смесь добавляли 2М раствор (триметилсилил)диазометана в гексане (100 мл), перемешивали при комнатной 50 температуре в течение ночи и упаривали. Неочищенный продукт очищали

экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан), при этом получали требуемый продукт (26,9 г).

МС (EI): m/z 333 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,08 (s, 3H) 1,44-1,33 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 18H).

93e) 3-Метоксихиноксалин-5-ол

В раствор метоксихиноксалина (93d, 26,3 г) в ТГФ/метаноле (2:1, 750 мл) при комнатной температуре и перемешивании добавляли фторид цезия (17,98 г), перемешивали в течение 30 мин и упаривали. Твердое вещество распределяли между диэтиловым эфиром (200 мл) и 2н. соляной кислотой (200 мл).

Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (15,72 г). МС (EI): m/z 177 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,49 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48-7,34 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,09 (s, 3H).

93f) 6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ол

3-Метоксихиноксалин-5-ол (93e, 5 г) растворяли в уксусной кислоте (200 мл), добавляли NCS (4,2 г) и нагревали при температуре 50°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали и упаривали, к остатку добавляли избыток раствора бикарбоната натрия, твердое вещество отделяли, промывали водой и высушивали в вакууме при температуре 40°C в течение ночи, при этом получали требуемый продукт (5,98 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,04 (ушир. s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,11 (s, 3H).

93g) 6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-иловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

Хлорхиноксалинол (93f, 5,98 г) суспендировали в дихлорметане (196 мл), охлаждали до температуры 0°C, добавляли 2,6-лутидин (15 мл), DMAP (520 мг) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (9,5 мл). Затем смесь перемешивали при указанной температуре в течение 4 ч, разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и дважды экстрагировали

дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали.

Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 2:8), при этом получали требуемый продукт (9,21 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,57 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,11 (s, 3H).

93h) 7-Хлор-2-метокси-8-винилхиноксалин

Трифлат (93g, 9,21 г) растворяли в диметоксиэтаноле (370 мл), добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0,93 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем в смесь добавляли карбонат калия (3,71 г), воду (99 мл) и комплекс 2,4,6-тривинилциклотрибороксан/пиридин (2,61 г), перемешивали при температуре 100°C в течение 2 ч и охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли воду (30 мл), водный слой экстрагировали эфиром, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 1:1, 2:1), при этом получали требуемый продукт (5,62 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,51 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,42 (dd, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,06-4,02 (m, 1H).

93i) 1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)этан-1,2-диол (энантиомер 1)

Винилхиноксалин (93h, 2,8 г) растворяли в воде (94 мл) и трет-бутаноле (94 мл), добавляли коммерческий катализатор (AD mix beta, 27,2 г) и перемешивали при температуре 0°C в течение 2 сут. Затем в смесь добавляли при температуре 0°C метабисульфит натрия (19,5 г), перемешивали при указанной температуре в течение 60 мин и фильтровали, фильтрат упаривали, твердое вещество растворяли в воде и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат), при этом получали требуемый продукт (1,43 г).

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 8,66 (s, 1H), 7,84-7,79 (m, 2H), 5,60-5,54 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,78-3,67 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 1H).

93j) 7-Хлор-2-метокси-8-оксиранилхиноксалин

Смесь диола (93i, 1,4 г), трифенилфосфина (2,16 г) и диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (1,28 мл) в бензоле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Затем растворитель выпаривали, полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/гексан, 7:3), при этом получали требуемый продукт (796 мг).

^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,53 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,78-4,76 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H).

93k) трет-Бутиловый эфир {1-[2-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}карбаминовой кислоты

В раствор эпоксида (93j, 600 мг) и трет-бутилового эфира пиперидин-3-илметилкарбаминовой кислоты (652 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли перхлорат лития (324 мг) и смесь перемешивали при температуре 170°C в течение 3 ч. Затем в реакционную смесь добавляли воду (150 мл), водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1), при этом получали требуемый продукт (1,10 г). МС (EI): m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

93l) 2-(3-Аминометилпиперидин-1-ил)-1-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

Вос-амин (93k, 1,1 г) растворяли в дихлорметане (20 мл), добавляли ТФУ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь подщелачивали добавлением 2н. раствора гидроксида натрия и слои разделяли. Водный слой однократно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 9:1, + 1% аммиак), при этом получали требуемый продукт (501 мг). МС (EI): m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

93m) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (1j) аналогично тому, как описано в примере 1k.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 10,71 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,95-7,81 (m, 2H), 6,98-6,84 (m, 3H), 5,84-5,75 (m, 1H), 5,15 (ушир. s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,10 (s, 3H),

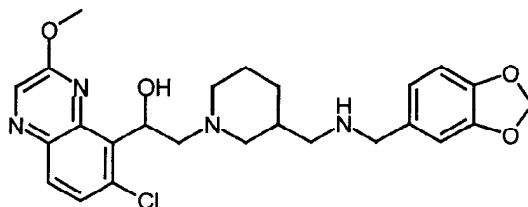
3,65-3,56 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,64-2,46 (m, 2H), 2,44-2,26 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,79-1,44 (m, 4H), 1,01-0,84 (m, 1H).

5

Пример 94

2-(3-{{(Бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

10



15

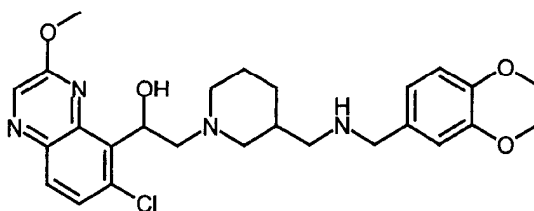
Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 485 [M+H]⁺.

20

Пример 95

1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-(3-{{(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино}метил}пиперидин-1-ил)этанол

25



30

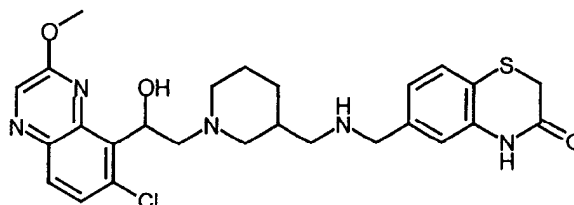
Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 499 [M+H]⁺.

35

Пример 96

6-{{(1-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил)амино}метил}-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

40



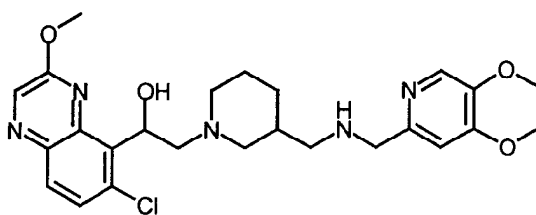
45

Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 528 [M+H]⁺.

50

Пример 97

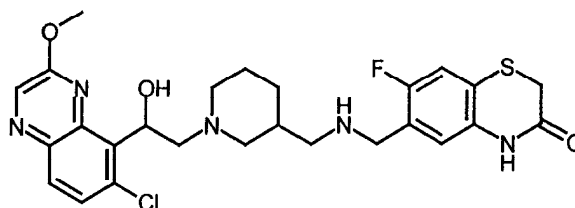
1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-(3-{{(2,3-
дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино}метил}пиперидин-1-
ил)этанол



Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 500 $[M+H]^+$.

Пример 98

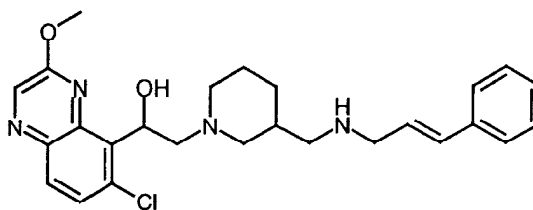
6-{{1-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-
илметил}амино)метил]-7-фтор-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он



Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 546 $[M+H]^+$.

Пример 99

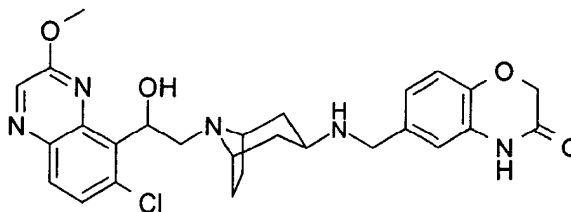
1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-{{3-(((E)-3-
фенилаллиламино)метил)пиперидин-1-ил}этанол



Указанное соединение получали из коричневого альдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 467 $[M+H]^+$.

Пример 100

6-{{8-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-
азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



5
10 100a) трет-Бутиловый эфир {8-[2-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}карбаминовой кислоты

15 В раствор эпоксида (93j, 708 мг) и амина (8g, 678 мг) в ДМФА (20 мл) добавляли перхлорат лития (373 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 сут. Затем в смесь добавляли воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 19:1), при этом получали требуемый продукт (1,15 г). МС (EI): m/z 463 [M+H]⁺.

20 100b) 2-(3-Амино-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)-1-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)этанол

25 В раствор Вос-амина (100a, 1,1 г) в дихлорметане (20 мл) добавляли ТФУ (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем летучие вещества удаляли и добавляли дихлорметан (50 мл) и 2н. раствор гидроксида натрия (50 мл). Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/метанол, 19:1), при этом получали требуемый продукт (634 мг). МС (EI): m/z 363 [M+H]⁺.

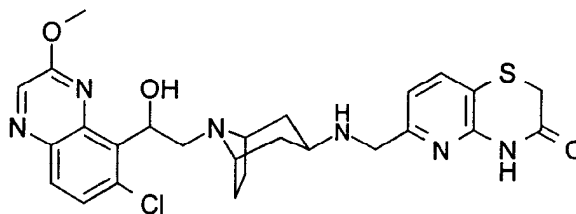
30 100с) Соединение, указанное в заголовке

35 Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 524 [M+H]⁺.

40 Пример 101

45 6-({8-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-3-он

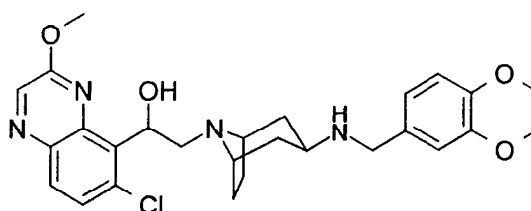
50



10 Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 541 [M+H]⁺.

Пример 102

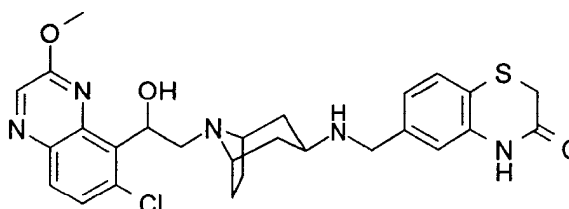
15 1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-{3-[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}этанол



25 Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 511 [M+H]⁺.

Пример 103

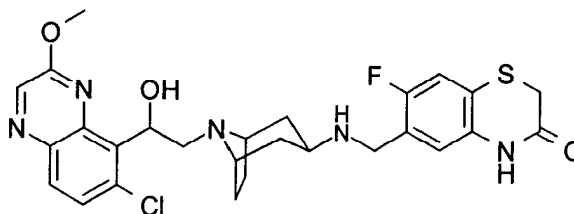
30 6-({8-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он



40 Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 540 [M+H]⁺.

Пример 104

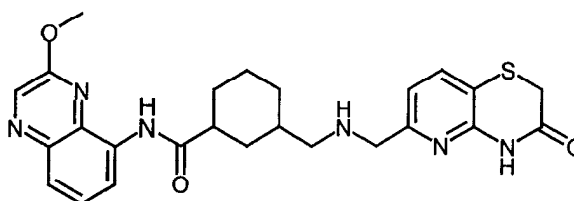
45 6-({8-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-7-фтор-4H-бензо[1,4]тиазин-3-он



Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 558 $[M+H]^+$.

Пример 105

(3-Метоксихиноксалин-5-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты



105a) 3-Метоксихиноксалин-5-иловый эфир 1,1,1-трифторметансульфоновой кислоты

В хиноксалинол (93e, 13,24 г) в сухом дихлорметане (125 мл) при комнатной температуре добавляли фенилтрифторметансульфонимид (43,2 г) и триэтиламин (16,9 мл), перемешивали при указанной температуре в течение 16 ч. Затем в реакционную смесь добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (4×50 мл) и соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/н-гептан, от 1:1 до 3:1), при этом получали требуемый продукт (20,2 г). МС (EI): m/z 309 $[M+H]^+$.

105b) трет-Бутиловый эфир [3-(3-метоксихиноксалин-5-илкарбамоил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты

Смесь амида (46a, 1,5 г), карбоната цезия (2,44 г), комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)/хлороформ (0,108 г) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,208 г) в сухом диоксане (50 мл) в атмосфере водорода обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, при этом раствор приобретал коричневую окраску. Затем в раствор добавляли трифлат

(105a, 1,8 г), смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали, супернатант отделяли и упаривали.

Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: 5 этилацетат/н-гептан, 3:2), при этом получали требуемый продукт (1,84 г).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,56 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,91-7,83 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,94-2,74 (m, 2H), 2,72-2,56 10 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,23-1,02 (m, 2H), 0,95-0,79 (m, 2H).

105c) (3-Метоксихиноксалин-5-ил)амид 3-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Молекулярные сита 3Å (1,89 г) суспендировали в сухом дихлорметане (33 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор Вос-амина (105b, 1,3 г) в 20 сухом дихлорметане (17 мл). Затем в реакционную смесь в течение 45 мин добавляли эфират трифторида бора (1,97 мл) в сухом дихлорметане (17 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Сита отделяли 25 фильтрованием и промывали этилацетатом, дихлорметаном и метанолом. Смесь концентрировали, остаток растирали в дихлорметане/метаноле, 9:1. Твердое вещество отделяли фильтрованием и промывали пентаном, при этом получали 30 требуемый продукт (765 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,59 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,68 (ушир. s, 2H), 7,63-7,57 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,82-2,65 (m, 3H), 2,09- 35 1,96 (m, 2H), 1,92-1,62 (m, 3H), 1,50-1,15 (m, 3H), 1,05-0,89 (m, 1H).

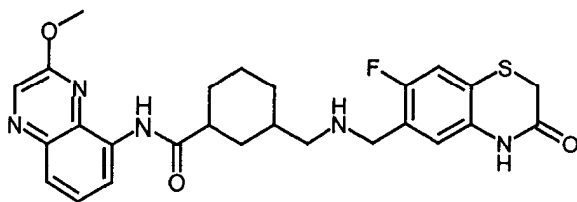
105d) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1k.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,80 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 7,72-7,61 40 (m, 2H), 7,58-7,46 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,70-2,52 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 45 1,63-1,45 (m, 1H), 1,40-1,00 (m, 3H), 0,94-0,74 (m, 1H).

Пример 106

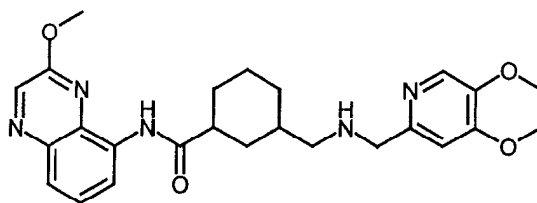
(3-Метоксихиноксалин-5-ил)амид 3-{{(7-фтор-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты



Указанное соединение получали из альдегида (24g) аналогично тому, как описано в примере 1к. МС (EI): m/z 510 $[M+H]^+$.

Пример 107

(3-Метоксихиноксалин-5-ил)амид 3-{{(2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

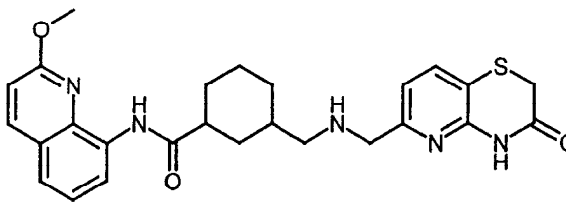


Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как описано в примере 1к.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,60 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,64-7,55 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,41-4,26 (m, 4H), 4,15 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 2,78-2,64 (m, 3H), 2,15-1,94 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,48-1,12 (m, 4H), 1,03-0,84 (m, 1H).

Пример 108

(2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]тиазин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



108a) 8-Бензилоксихинолин-2-ол

В раствор 2,8-хинолиндиола (25 г) и DBU (30 мл) в 2-пропанол (300 мл) при комнатной температуре и перемешивании добавляли бензилбромид (26,55 г), реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток переносили в

дихлорметан (250 мл), промывали 0,5М раствором гидроксида натрия (2×100 мл), 10% соляной кислотой (2×100 мл) и водой (100 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток растирали в диэтиловом эфире, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром и высушивали, при этом получали требуемый продукт (32,3 г). МС (EI): m/z 252 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,82 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,58 (d, 2H) 7,39-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,29 (s, 2H).

108b) 8-Бензилокси-2-хлорхинолин

В оксихлорид фосфора (225 мл) добавляли хинолинол (108а, 31,6 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Избыток оксихлорида фосфора выпаривали и остаток растворяли в толуоле (500 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната (3×150 мл) и водой (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали в циклогексане, твердое вещество отфильтровывали, промывали циклогексаном и высушивали, при этом получали требуемый продукт (29,2 г). МС (EI): m/z 292 [M+Na]⁺.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 8,38 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 5H) 7,43-7,39 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 5,31 (s, 2H).

108с) 8-Бензилокси-2-метоксихинолин

В перемешиваемый 25 мас. % раствор метоксида натрия (300 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям раствор хлорхинолина (108b, 28,3 г) в сухом толуоле (40 мл). Полученный раствор нагревали при 70°C в течение 14 ч, охлаждали, реакцию останавливали добавлением льда (300 г) и продукт экстрагировали толуолом (4×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, при этом получали требуемый продукт (27 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (EI): m/z 266 [M+H]⁺.

108d) 8-Гидрокси-2-метоксихинолин

8-Бензилокси-2-метоксихинолин (108с, 26,8 г) растворяли в этаноле (300 мл), добавляли 10% палладий на угле (1,5 г) и гидрировали в атмосфере H₂ (20 фунтов на кв. дюйм) в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой

целита®), твердое вещество промывали этанолом, фильтрат упаривали, при этом получали требуемый продукт (16,5 г). МС (EI): m/z 176 $[M+H]^+$.

5 108e) 2-Метоксихинолин-8-иловый эфир 1,1,1-трифторметансульфоновой кислоты

10 В гидроксихинолин (108d, 14,5 г) в сухом ДХМ (125 мл) добавляли при комнатной температуре фенолтрифторметансульфонимид (45,4 г) и триэтиламин (17,6 мл) и нагревали при температуре 40°C в течение 14 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор карбоната калия (250 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5×250 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (4×150 мл) и солевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: дихлорметан/н-гептан, 1:1, дихлорметан), при этом получали (23,5 г) требуемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

15 МС (EI): m/z 308 $[M+H]^+$.

20 108f) трет-Бутиловый эфир [3-(2-метоксихинолин-8-илкарбамоил)циклогексилметил]карбаминовой кислоты

25 Смесь амида (46а, 1,19 г), карбоната цезия (1,82 г), комплекса трис(добензилиденацетон)дипалладий (0)/хлороформ (0,081 г) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,155 г) в сухом диоксане (25 мл) обрабатывали ультразвуком в атмосфере водорода в течение 10 мин, при этом раствор приобретал коричневый цвет. В полученный раствор добавляли трифлат (108е, 1,15 г) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 24 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, центрифугировали, супернатант отделяли и упаривали. Полученный остаток очищали экспресс-хроматографией (силикагель, элюент: этилацетат/н-гептан, от 1:2 до 1:1), при этом получали требуемый продукт (0,791 г).

30 ¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,61 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,94-2,72 (m, 2H), 2,65-2,51 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,86-1,64 (m, 2H), 1,59-1,39 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,95-0,78 (m, 1H).

45 108g) (2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты

Молекулярные сита 3Å (1,14 г) суспендировали в сухом дихлорметане (20 мл), охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор Вос-амина (108f, 780 мг) в сухом дихлорметане (10 мл). В полученную смесь добавляли в течение 45 мин эфират трифторида бора (1,22 мл) в сухом дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем сита отделяли фильтрованием и промывали этилацетатом, дихлорметаном и метанолом. Смесь концентрировали, полученный остаток растирали в дихлорметане/метаноле, 9:1. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали пентаном, при этом получали требуемый продукт (589 мг).

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,91 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,68 (ушир. s, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,44-7,26 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,82-2,58 (m, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,95-1,58 (m, 3H), 1,52-1,15 (m, 3H), 1,06-0,86 (m, 1H).

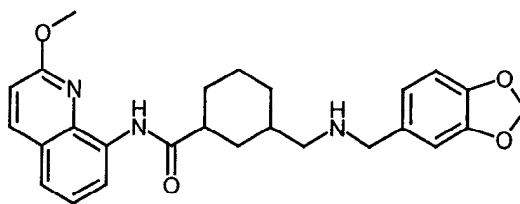
108h) Соединение, указанное в заголовке

Указанное соединение получали из альдегида (17h) аналогично тому, как описано в примере 1k.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,86 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,49-1,32 (m, 1H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,01-0,84 (m, 1H).

Пример 109

(2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-{[(бензо[1,3]диоксол-5-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

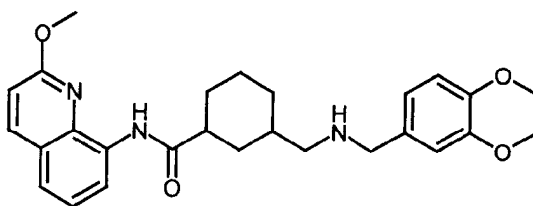


Указанное соединение получали из бензо[1,3]диоксол-5-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 9,44 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,28-7,16 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,71-6,55 (m, 3H), 5,80 (s, 2H), 4,21 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 2,29-2,15 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 1H), 1,50-1,31 (m, 2H), 1,29-0,95 (m, 3H), 0,90-0,59 (m, 1H).

Пример 110

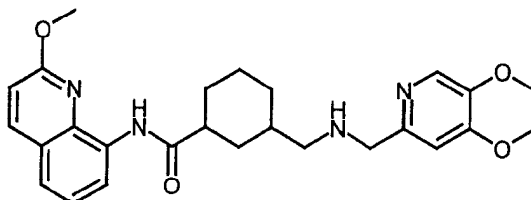
(2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-{[(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



Указанное соединение получали из 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-карбальдегида аналогично тому, как описано в примере 1k. МС (EI): m/z 462 $[M+H]^+$.

Пример 111

(2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-{[(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты

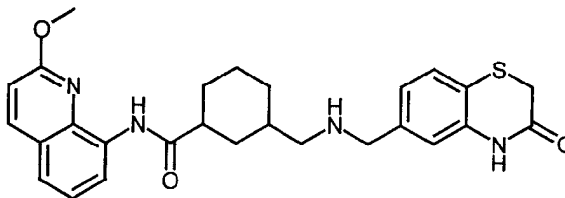


Указанное соединение получали из альдегида (30d) аналогично тому, как описано в примере 1k.

^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 -ДМСО): δ 9,43 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,19-4,05 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,47-2,22 (m, 3H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,68-1,38 (m, 3H), 1,30-0,88 (m, 4H), 0,84-0,63 (m, 1H).

Пример 112

(2-Метоксихинолин-8-ил)амид 3-{[(3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]тиазин-6-илметил)амино]метил}циклогексанкарбоновой кислоты



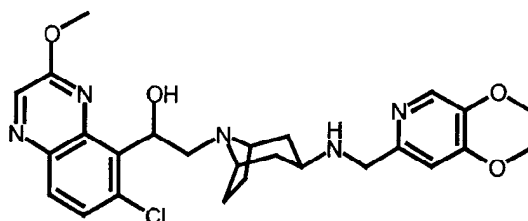
Указанное соединение получали из альдегида (6b) аналогично тому, как описано в примере 1k.

¹H-ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО): δ 10,54 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,01-6,90 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,67-2,34 (m, 3H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,69-1,51 (m, 1H), 1,49-1,28 (m, 2H), 1,26-1,07 (m, 2H), 0,99-0,80 (m, 1H).

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано выше, используя соответствующие исходные соединения. Альдегид (пример 124) получали как описано в заявке WO04058144.

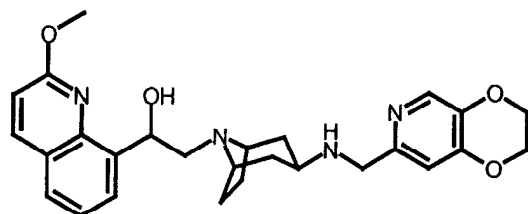
Пример 113

1-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-{3-[(2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}этанол



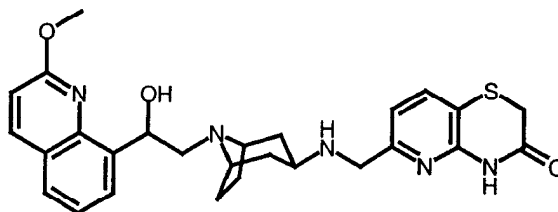
Пример 114

2-{3-[(2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(2-метоксихинолин-8-ил)этанол



Пример 115

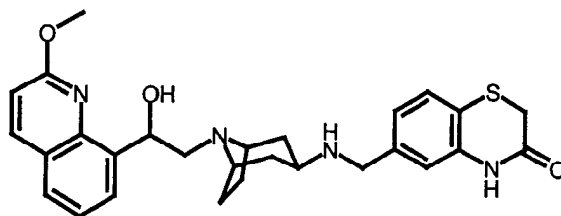
6-({8-[2-Гидрокси-2-(2-метоксихинолин-8-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазин-3-он



Пример 116

6-({8-[2-Гидрокси-2-(2-метоксихинолин-8-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

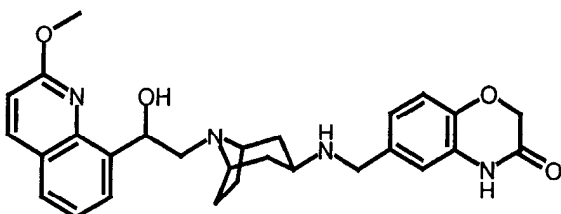
5

Пример 117

10

6-((8-[2-Гидрокси-2-(2-метоксхинолин-8-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино)метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

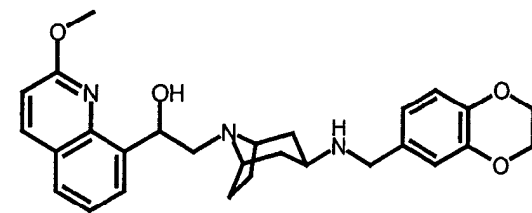
15

Пример 118

20

2-{3-[(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1-(2-метоксхинолин-8-ил)этанол

25

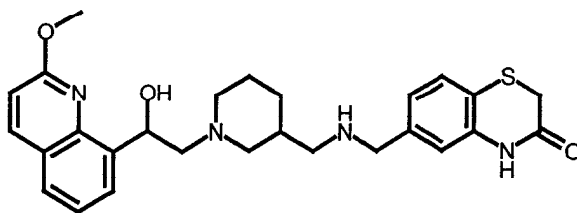


30

Пример 119

6-((1-[2-Гидрокси-2-(2-метоксхинолин-8-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино)метил]-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

35



40

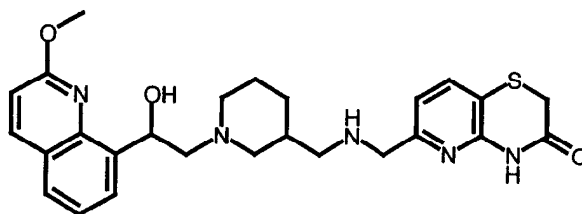
Пример 120

45

6-((1-[2-Гидрокси-2-(2-метоксхинолин-8-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазин-3-он

50

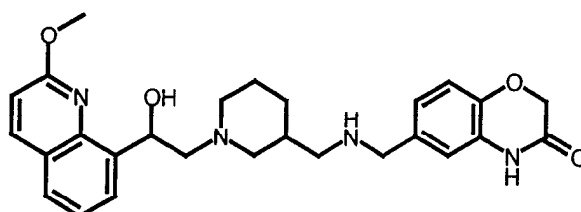
5

Пример 121

10

6-((1-[2-Гидрокси-2-(2-метоксихинолин-8-ил)этил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

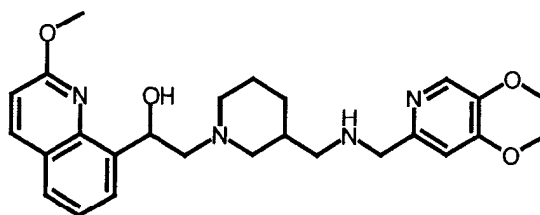
15

Пример 122

20

2-(3-((2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-с]пиридин-7-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксихинолин-8-ил)этанол

25

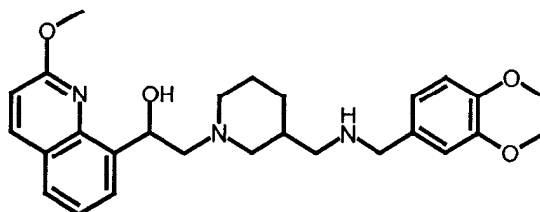


30

Пример 123

2-(3-((2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-илметил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-1-(2-метоксихинолин-8-ил)этанол

35



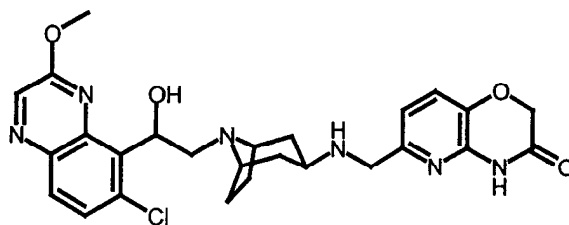
40

Пример 124

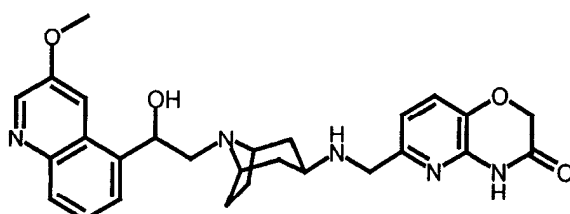
45

6-((8-[2-(6-хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино)метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

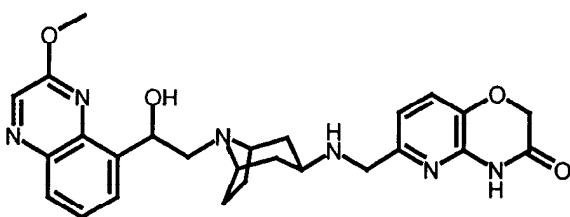
50

Пример 125

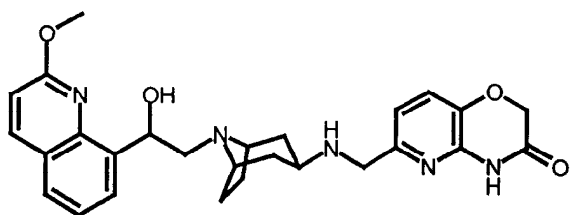
6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксипинолин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Пример 126

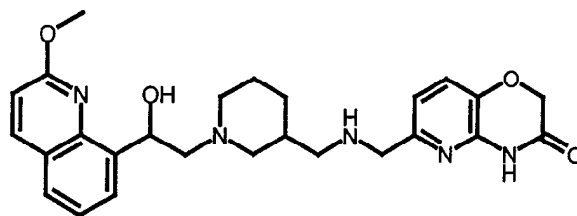
6-({8-[2-Гидрокси-2-(3-метоксипиноксалин-5-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Пример 127

6-({8-[2-Гидрокси-2-(2-метоксипинолин-8-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

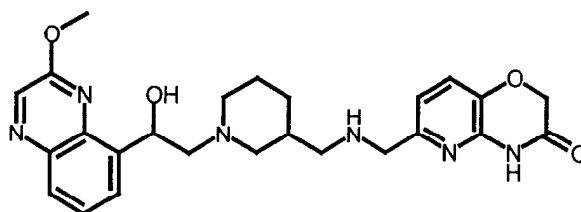
Пример 128

6-((1-[2-Гидрокси-2-(2-метоксипинолин-8-ил)этил]пиперидин-3-илметил)амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он



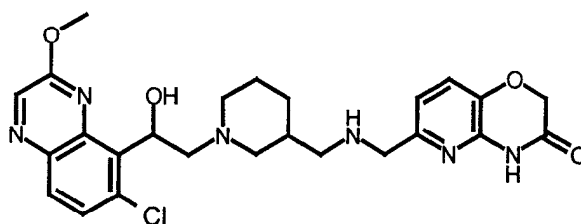
10 Пример 129

6-((1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинокалин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он



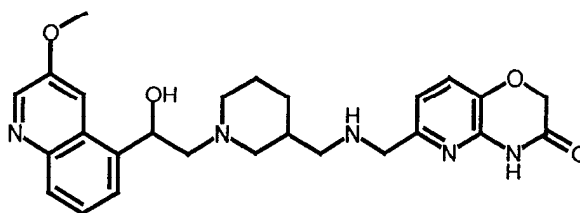
20 Пример 130

6-((1-[2-(6-Хлор-3-метоксихинокалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он



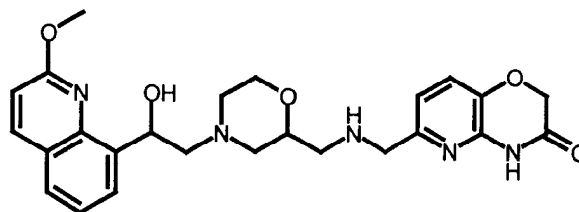
30 Пример 131

6-((1-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

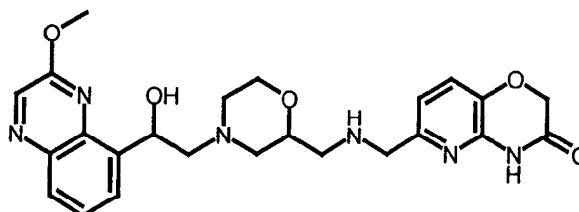


40 Пример 132

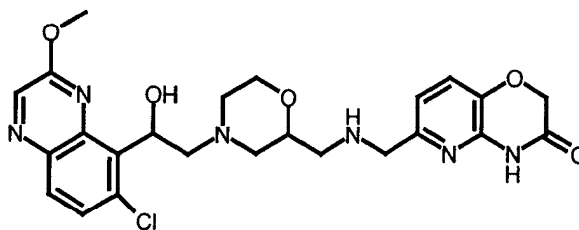
6-((1-[2-Гидрокси-2-(2-метоксихинолин-8-ил)этил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

Пример 133

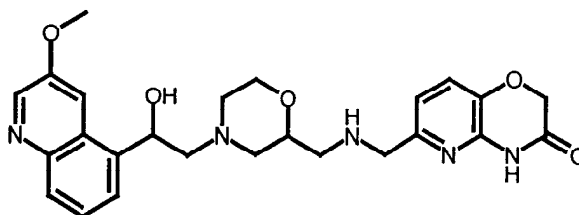
6-((4-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихиноксалин-5-ил)этил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Пример 134

6-((4-[2-(6-Хлор-3-метоксихиноксалин-5-ил)-2-гидроксиэтил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

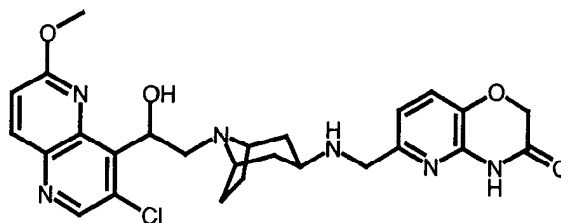
Пример 135

6-((4-[2-Гидрокси-2-(3-метоксихинолин-5-ил)этил]морфолин-2-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

Пример 136

6-((8-[2-(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-3-он

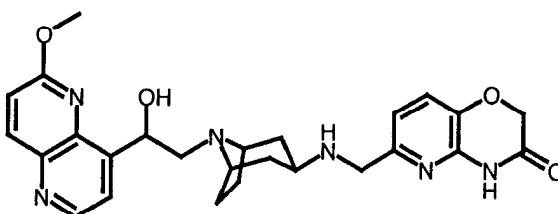
5

Пример 137

10

6-({8-[2-Гидрокси-2-(6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

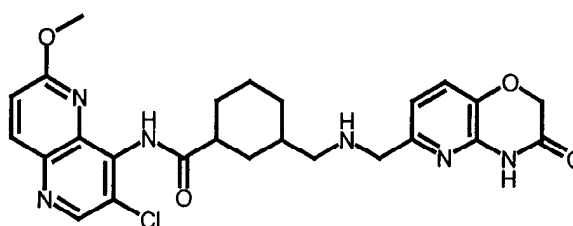
15

Пример 138

20

(3-Хлор-6-метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

25



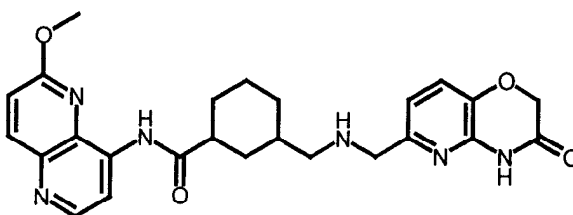
30

Пример 139

35

(6-Метокси[1,5]нафтиридин-4-ил)амид 3-{{(3-оксо-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-6-илметил)амино}метил}циклогексанкарбоновой кислоты

40



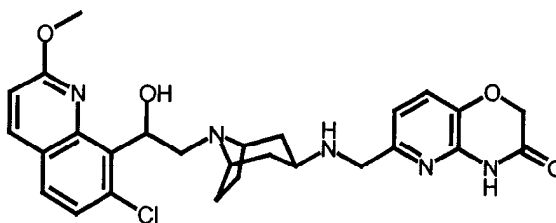
45

Пример 140

6-({8-[2-(7-Хлор-2-метоксихиолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

50

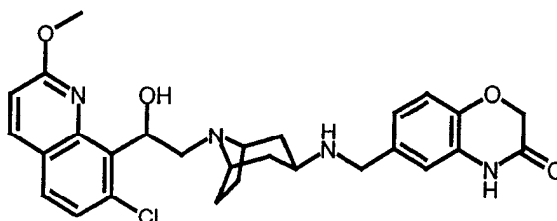
5

Пример 141

10

6-({8-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он

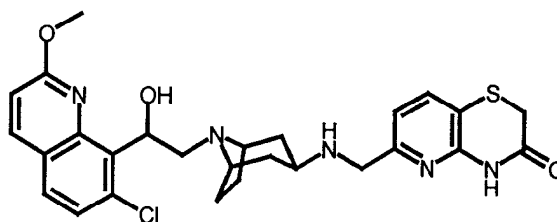
15

Пример 142

20

6-({8-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазин-3-он

25

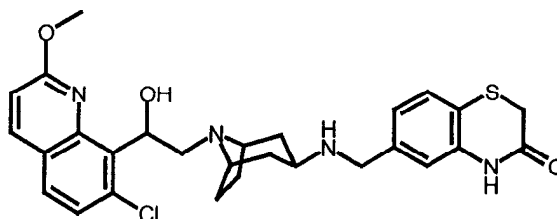


30

Пример 143

6-({8-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-иламино}метил)-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он

35



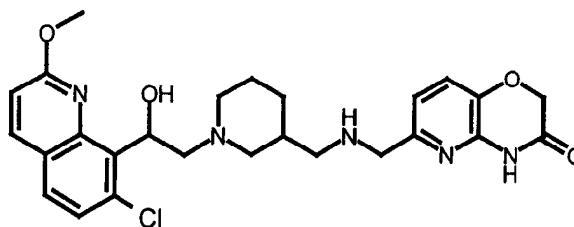
40

Пример 144

45

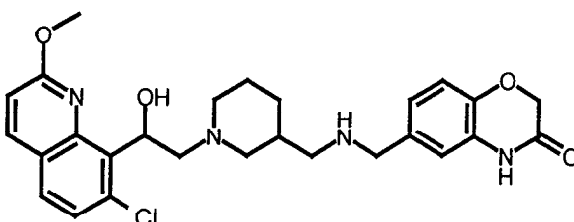
6-(((1-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил)амино)метил)-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]оксазин-3-он

50



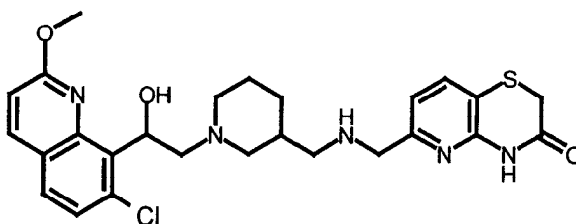
Пример 145

6-((1-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-он



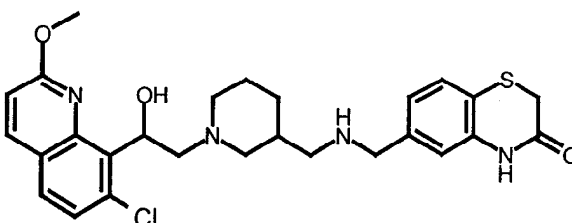
Пример 146

6-((1-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-пиридо[3,2-б][1,4]тиазин-3-он



Пример 147

6-((1-[2-(7-Хлор-2-метоксихинолин-8-ил)-2-гидроксиэтил]пиперидин-3-илметил}амино)метил]-4Н-бензо[1,4]тиазин-3-он



Для соединений, полученных в указанных примерах, определяли минимальную ингибирующую активность МИС (мкг/мл) с использованием различных микроорганизмов: *A. baumannii* ATCC19606, *E. cloacae* ATCC23355, *E. coli* ATCC25922, *K. pneumoniae* ATCC27736, *P. mirabilis* ATCC29906, *P. aeruginosa* ATCC27853, *S. maltophilia* ATCC13637, *S. aureus* ATCC43300, *S.*

epidermidis ATCC14990, S. haemolyticus ATCC29970, E. faecalis ATCC29212 и E. faecium ATC19434.

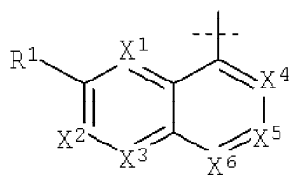
Величина МИС для соединений, полученных в примерах 3, 6, 7-11, 13-17, 19, 20, 22, 24-45, 53, 57-63, 65-82, 84-99, 105, 107, 108, 110-112, составляет менее (или равную) 2 мкг/мл с использованием по крайней мере 2 из указанных микроорганизмов.

Формула изобретения

1. Соединения формулы (I)



где Q означает группу следующей структуры:

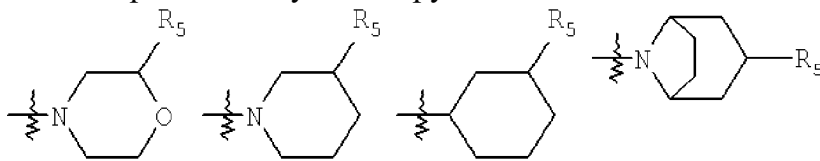


R¹ означает водород, галоген, гидроксигруппу, аминогруппу, меркаптогруппу, алкил, гетероалкил, алкилокси, гетероалкилокси, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкилциклоалкил, гетероалкилциклоалкил, циклоалкилокси, алкилциклоалкилокси, гетероциклоалкилокси или гетероалкилциклоалкилокси,

X¹, X², X³, X⁴, X⁵ и X⁶ каждый независимо друг от друга означает атом азота или группу формулы CR²,

R² означает водород, галоген или гидроксигруппу, аминогруппу, алкильную, алкенильную, алкинильную или гетероалкильную группу,

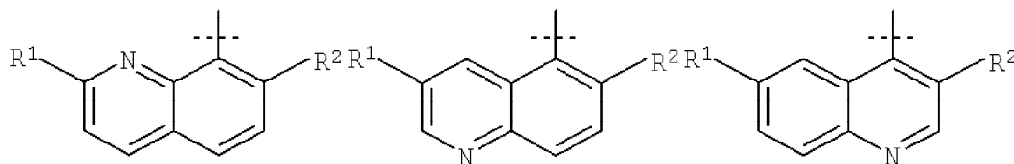
R³ выбран из следующих групп:

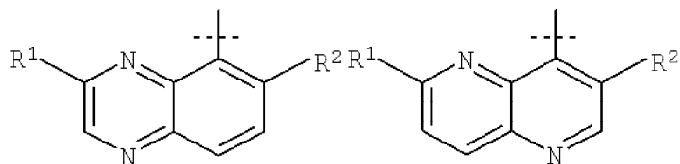


R⁵ означает группу формулы -В-У, где В означает алкилен, алкенилен, алкинилен, -NH- или гетероалкилен, а У означает арил, гетероарил, алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, алкилциклоалкил или гетероалкилциклоалкил,

или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или фармацевтически приемлемая композиция.

2. Соединения по п.1, где Q выбран из следующих групп:



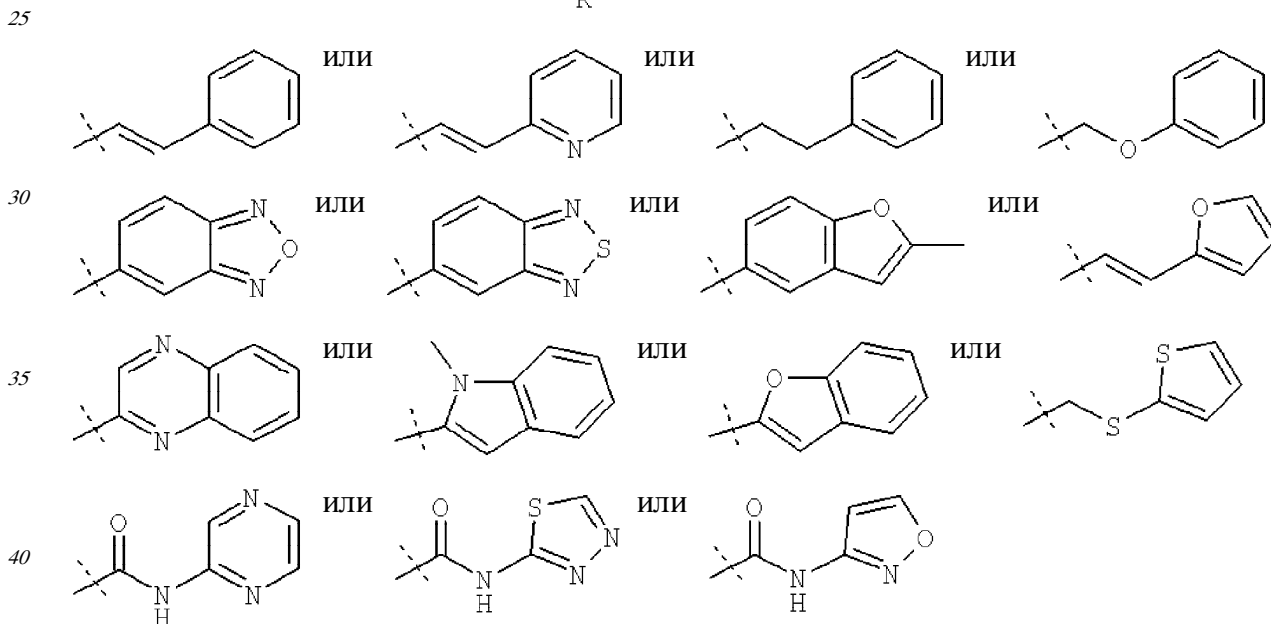
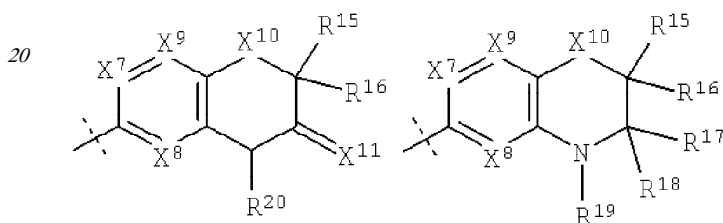
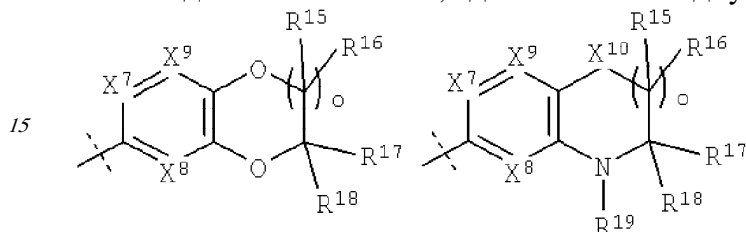


3. Соединения по п.1, где R^1 означает метоксигруппу.

4. Соединения по п.1, где R^2 означает водород или галоген.

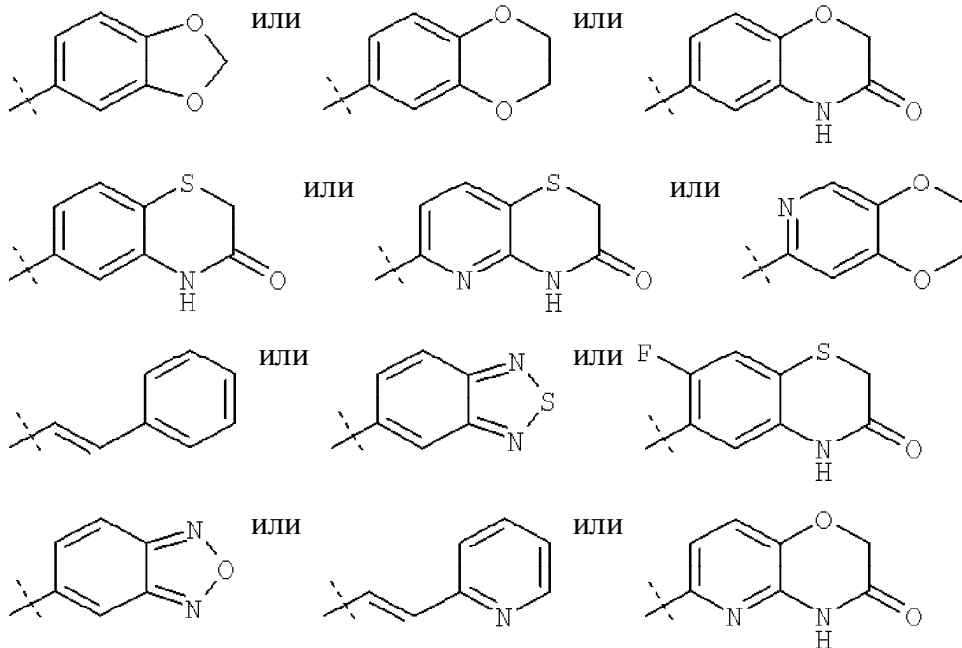
5. Соединения по пп.1-4, где W означает группу формулы $-CH_2CH(OH)-$,
 10 $-CH_2NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-NH-$, $-CH_2NHCH_2CH_2-$, $-CH_2CO-$ или $-NHCH_2-$.

6. Соединения по пп.1-5, где Y означает одну из следующих структур:



45 где X^7 , X^8 и X^9 каждый независимо друг от друга означает атом азота или группу формулы CR^{21} , X^{10} и X^{11} каждый независимо друг от друга означает атом кислорода или серы или группу формулы NR^{22} , o равно 0, 1 или 2, R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{20} и R^{21} каждый независимо друг от друга означает водород, галоген, гидроксильный, алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил и R^{19} и R^{22} каждый независимо друг от друга означает водород, алкил, алкенил, алкинил или гетероалкил.

50 7. Соединения по пп.1-5, где Y означает одну из следующих структур:



20 8. Фармацевтические композиции, обладающие антибактериальной активностью, включающие соединение по любому из пп.1-7 и необязательно носители и/или адъюванты.

25 9. Применение соединения или фармацевтической композиции по пп.1-8 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения бактериальных инфекций.

30

35

40

45

50