

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091881** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.11.10

(22) Дата подачи заявки
2019.02.04

(51) Int. Cl. *C07D 453/02* (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ**

(31) **62/626,499**

(32) **2018.02.05**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/016543**

(87) **WO 2019/152946 2019.08.08**

(71) Заявитель:
АЛКЕРМЕС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Уинн Томас, Альварес Хуан, Мустакас
Деметри, Хеберлейн Маркус,
Пеннингтон Льюис (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения, которые полезны при лечении боли у субъекта.

202091881
A1

202091881

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564348EA/032

СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

Родственная заявка

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/626499, поданной 5 февраля 2018 г. Все содержание настоящей заявки полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Боль является наиболее частой причиной консультации с врачом и может быть вызвана различными заболеваниями и процедурами. И хроническая, и острая боль могут привести к значительному снижению качества жизни, при этом многие люди сталкиваются с длительной инвалидностью и физическими недостатками.

Опиаты были предметом интенсивных исследований с момента выделения морфина в 1805 году, и были идентифицированы тысячи соединений, обладающих опиатной или опиатоподобной активностью. Многие соединения, взаимодействующие с опиоидными рецепторами, включая те, которые используют для обезболивания (например, морфин), и те, которые используют для лечения привыкания к наркотическим средствам (например, налтрексон и циклазоцин), использовали в терапии человека. Действие эндогенных опиоидов и опиатов опосредуется тремя типами рецепторов (μ -, δ - и κ -рецепторы), которые связаны с различными внутриклеточными эффекторными системами. [Berrocoso E. et. al., Current Pharmaceutical Design, 15(14) 2009, 1612-22]. По существу, средства, которые могут модулировать действия одного или нескольких типов опиоидных рецепторов с селективностью и чувствительностью, важны для лечения различных заболеваний и нарушений, регулируемых опиоидной системой. Соединения, которые связываются с опиоидными рецепторами, вероятно, будут полезны при лечении заболеваний и состояний, модулируемых опиоидными рецепторами.

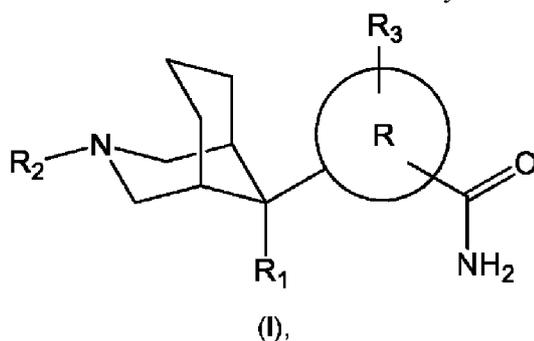
Традиционные опиоидные анальгетики проявляют свою фармакологическую активность после того, как попадают в центральную нервную систему (ЦНС). Но это может привести к нежелательным побочным эффектам, опосредованным ЦНС, таким как угнетение дыхания, повышенная толерантность к лекарственному средству, повышенная лекарственная зависимость, запоры и нежелательная эйфория. Сохраняется потребность в новых лекарственных средствах, которые можно использовать для лечения или предотвращения боли и которые уменьшают или предотвращают один или несколько побочных эффектов, связанных с традиционной опиоидной терапией.

Хотя определенные методы лечения боли действительно существуют, многие широко используемые анальгетики имеют серьезные недостатки, включая неэффективность, переносимость и химическую зависимость. Следовательно, существует потребность в новых соединениях и способах лечения боли, которые можно было бы использовать отдельно или в сочетании с существующими терапевтическими методами.

Сущность изобретения

В настоящем документе представлены соединения, полезные для лечения боли у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном аспекте в настоящем документе предложены соединения Формулы I:



или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте в настоящем документе представлены соединения формулы II или их фармацевтически приемлемые соли. Примеры соединений формулы II, представленных в настоящем документе, включают соединения формул IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh и Iii, или их фармацевтически приемлемые соли. В другом аспекте в настоящем документе представлены соединения формулы III, или их фармацевтически приемлемые соли. Примеры соединений формулы III, представленных в настоящем документе, включают соединения формул IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IIIg, IIIh и Iiii, или их фармацевтически приемлемые соли. В другом аспекте в настоящем документе представлены соединения формулы IV, или их фармацевтически приемлемые соли. Примеры соединений формулы IV, представленных в настоящем документе, включают соединения формул IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh и IVi, или их фармацевтически приемлемые соли.

Также в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, включающая соединение любой из формул I, II, III, или IV, или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формул I, II, III или IV, или их фармацевтически приемлемые соли. В одном варианте осуществления боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль, травматическую боль, химическую боль, ишемическую боль, боль, опосредованную центральной нервной системой, боль, опосредованную периферической нервной системой, колющую боль, висцеральную боль, боль при прогрессировании заболевания, мышечно-скелетную боль (например, боль в спине, боль в шее), послеоперационную боль, боль в костях (например, остеоартрит), ноцицептивную боль или нейропатическую боль. В другом варианте осуществления боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль или нейропатическую боль. В другом варианте осуществления боль представляет собой мышечно-скелетную боль (например, боль в спине, боль в шее), послеоперационную боль

или боль в костях (например, остеоартрит).

В другом аспекте в настоящем документе представлен способ лечения депрессии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения Формулы I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте в настоящем документе представлен способ лечения зависимости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I, II, III или IV или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов осуществления зависимость представляет собой лекарственную зависимость. В одном из вариантов осуществления зависимость представляет собой опиоидную зависимость. В другом варианте осуществления, зависимость представляет собой алкогольную зависимость.

Подробное описание

В настоящем документе представлены соединения, например, соединения формул I, II, III или IV или их приемлемые соли, которые полезны для лечения боли у субъекта.

В неограничивающем аспекте эти соединения могут модулировать μ -опиоидный рецептор. В конкретном варианте осуществления соединения, представленные в настоящем документе, считаются агонистами μ -рецепторов. Таким образом, в одном аспекте, соединения, представленные в настоящем документе, полезны для лечения боли у субъекта, действуя в качестве агониста μ -рецептора.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам, как они используются в настоящем описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо индивидуально, либо как часть большей группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные исследования в культуре клеток, молекулярной генетике, органической химии и химии пептидов хорошо известны и широко используются в данной области.

Как используется в настоящем документе формы единственного числа относятся к одному или более чем одному (то есть, по меньшей мере к одному) грамматического объекта. Например, «элемент» означает один или более чем один элемент. Кроме того, использование термина "включая", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включено", не является ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин «около» будет понятен специалистам в данной области техники и будет в некоторой степени варьироваться в зависимости от контекста, в котором оно используется. Как используется в настоящем описании, когда он относится к измеряемой величине, такой как количество, временная продолжительность и тому подобное, термин «примерно» охватывает отклонения $\pm 20\%$

или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для осуществления раскрытых способов.

Используемый в настоящем документе термин «EC₅₀» относится к концентрации соединения, необходимой для достижения эффекта, который составляет 50% от максимального наблюдаемого эффекта соединения.

Термин «агонист», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое при контакте с представляющей интерес мишенью (например, μ -опиоидным рецептором) вызывает увеличение величины определенной активности или функции мишени по сравнению с величиной активности или функции, наблюдаемой в отсутствие агониста.

Как используется в настоящем документе, «боль» обычно определяется как физическое страдание или дискомфорт, вызванные болезнью или травмой, и может рассматриваться как охватывающая воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль, мышечно-скелетную боль, послеоперационную боль, ноцицептивную боль, нейропатическую боль, и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «депрессия» в целом можно определить как психическое состояние, характеризующееся чувством сильного уныния и подавленности. «Депрессия» может также называться как большая депрессия, клиническая депрессия, большое депрессивное заболевание, биполярное аффективное расстройство и униполярное аффективное расстройство. Депрессивным состоянием может быть тревожное расстройство, ментальное состояние, рецидивирующая депрессия, и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, зависимость обычно определяется как хроническое заболевание мозга, которое вызывает компульсивное влечение к лекарственному средству и употребление или поиск и употребление алкоголя. Лекарственная зависимость может быть опиоидной зависимостью (т.е. опиоидная наркомания), стимуляторной зависимостью, и тому подобное.

Термин «лечить», «лечение» или «терапия» включает уменьшение или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, расстройством или заболеванием, подлежащим лечению. В некоторых вариантах осуществления лечение включает приведение в контакт с опиоидным рецептором эффективного количества соединения по изобретению для состояний, связанных с болью, депрессией или зависимостью.

Используемый в настоящем документе термин «предотвращение» или «профилактика» означает отсутствие расстройства или развития заболевания, если такового не произошло, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если уже имело место развитие расстройства или заболевания. Также рассматривается возможность предотвращения от одного до нескольких или всех симптомов, связанных с расстройством или заболеванием.

Используемый в настоящем документе термин «пациент», «индивидуум» или

«субъект» относится к человеку или млекопитающему, не относящемуся к человеку. Млекопитающие, не относящиеся к человеку, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, собаки, кошки и мыши. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум является человеком.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Таким результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в любом отдельном случае может быть определено обычным специалистом в данной области с использованием рутинных экспериментов.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не препятствует биологической активности или свойствам соединения и является относительно нетоксичным, т.е. вещество может вводиться индивиду, без причинения нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Фраза "фармацевтически приемлемая соль" не ограничивается моно, или 1:1, солью. Например, «фармацевтически приемлемая соль» также включает бис-соли, такие как бис-гидрохлоридная соль. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, используемого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество способов введения соединения, включая, помимо прочего, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, ингаляционное и местное введение.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или материал для инкапсулирования, участвующие в переносе или транспортировке соединения, полезного в рамках изобретения, внутри или к пациенту, выполняя, таким образом, предназначенную для него функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле, что он совместим с другими ингредиентами композиции, включая соединение, применимое в рамках изобретения, и не причиняет вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Как используется в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые и все покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание, и тому подобное, которые совместимы с активностью соединения, используемого в рамках изобретения, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, полезного в рамках изобретения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые в практике изобретения, известны в

данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), которая включена в настоящий документ в качестве ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. C₁-C₆-алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил и гексил. Другие примеры C₁-C₆-алкила включают этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил и н-гексил.

Используемый в настоящем документе термин «алкилен» относится к двухвалентным алифатическим гидрокарбильным группам, например, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, которые являются линейными или разветвленными. Этот термин включает, например, метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), н-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), изопропилен (-CH₂CH(CH₃)-), и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» означает одновалентную группу, полученную из углеводородной группы, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C₂-C₈-алкенил) включают, но не ограничиваются ими, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» относится к группе -O-алкил, где алкил имеет значения, как определено в настоящем описании. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «гало» или «галоген» сами по себе или в качестве части другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» означает неароматическую карбоциклическую систему, которая является частично или полностью насыщенной, имеющей 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы. Термин «конденсированный» означает, что присутствует второе кольцо (т.е. присоединенное или образованное) за счет наличия двух смежных атомов, общих (т.е. общих атомов) с первым кольцом. Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по природе, причем каждое отдельное кольцо внутри бицикла может варьироваться от 3-8 атомов. Термин «циклоалкил» включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептанил и

бицикло[1.1.1]пентил.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкилен» означает двухвалентную циклоалкильную группу, где циклоалкил определен выше.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» означает неароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, где конденсированный определен выше. Гетероциклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, причем каждое отдельное кольцо внутри бицикла может варьироваться из 3-8 атомов и содержать 0, 1 или 2 атома N, O или S. Термин «гетероциклоалкил» включает циклические сложные эфиры (т.е. лактоны) и циклические амиды (т.е. лактамы) и также конкретно включает, но не ограничивается ими, эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (т.е. оксанил), пиранил, диоксанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1H-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил, 2-азабицикло[2.1.1]гексанил, 5-азабицикло[2.1.1]гексанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 2-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанил, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.3]гептанил, 2-оксаспиро[3.5]нонанил, 3-оксаспиро[5.3]нонанил и 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкилен» означает двухвалентную гетероциклоалкильную систему, в которой гетероциклоалкил определен выше.

Используемый в настоящем документе термин «оксо» и «оксогруппа» означают карбонильную группу, имеющую формулу C=O, и могут использоваться взаимозаменяемо с «кето».

Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющему ароматический характер, то есть имеет $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n равно целому числу.

Используемый в настоящем документе термин «арил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, где конденсированный определен выше. Если кольца являются конденсированными, одно из колец должно быть полностью ненасыщенным и конденсированное кольцо(а) может быть полностью насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным. Термин «арил» включает, но не ограничивается ими, фенил, нафтил, инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафталенил.

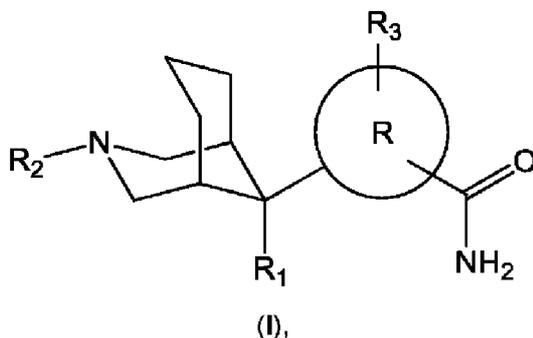
Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, где конденсированный определен выше. Термин «гетероарил» включает, но не ограничивается ими, фуранил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, пиразоло[1,5-а]пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридинил, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[с]пиридинил, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолил, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинил, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазолил и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолил.

Следует понимать, что если арильный, гетероарильный, циклоалкильный или гетероциклоалкильный фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному фрагменту посредством различных кольцевых атомов (т.е. показан или описан без обозначения конкретной точки присоединения), то предполагаются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридинил» означает 2-, 3- или 4-пиридинил, термин «тиофенил» означает 2- или 3-тиофенил, и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменили водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Соединения изобретения

В настоящем документе представлены соединения, имеющие структуру формулы (I):



или их фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо R представляет собой фенил, пиридинил, или тиофенил;

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный

гетероциклоалкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил), C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C_{1-6} алкенил, C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил), C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C_{6-14} арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{1-4} алкилена, C_{1-6} алкенила, C_{3-10} циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C_{1-4} алкил), -S(=O)-(C_{1-4} алкил) и -S(=O)₂-(C_{1-4} алкил);

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами; и

R_3 представляет собой водород, ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (I), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (I), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (I), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил или пиридинил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил или тиофенил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридинил или тиофенил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридинил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой тиофенил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридин-2-ил.

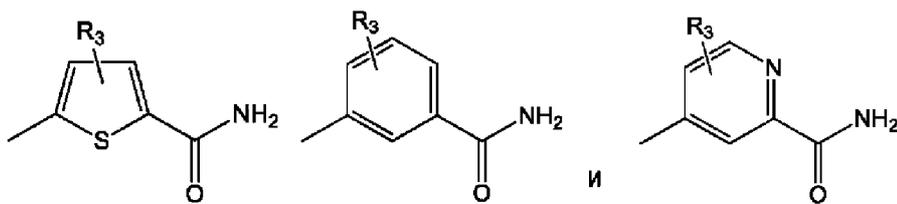
В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридин-3-ил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридин-4-ил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой тиофен-2-ил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой тиофен-3-ил.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой



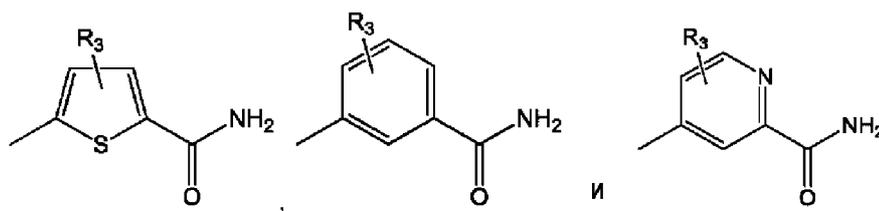
В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы, состоящей из:



; и R₃

представляет собой водород.

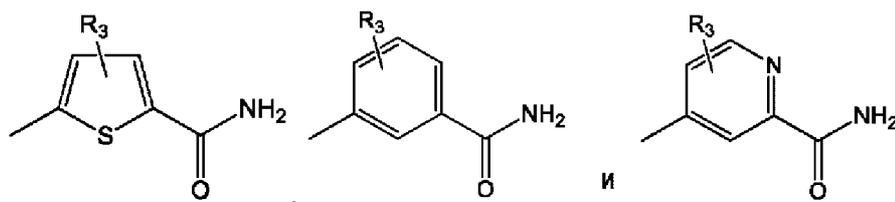
В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы, состоящей из:



; и R₃

представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси.

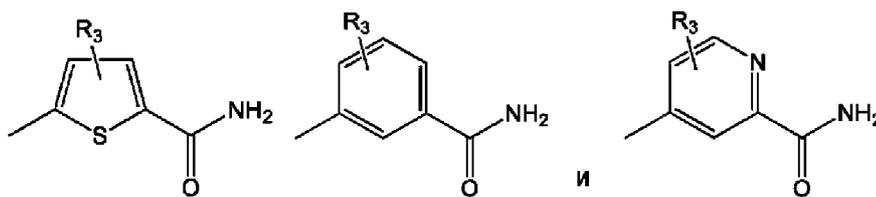
В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы, состоящей из:



; R₃

представляет собой водород; и R₂ представляет собой водород.

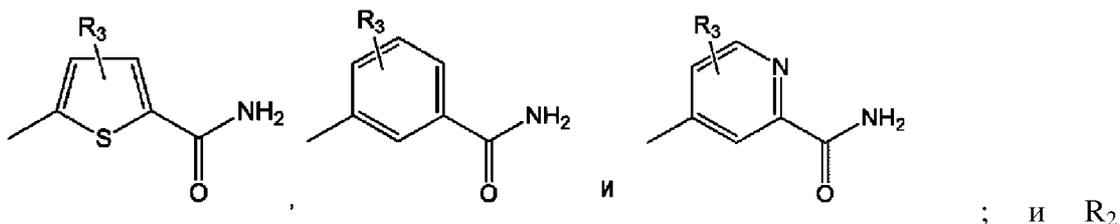
В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы, состоящей из:



; R₃

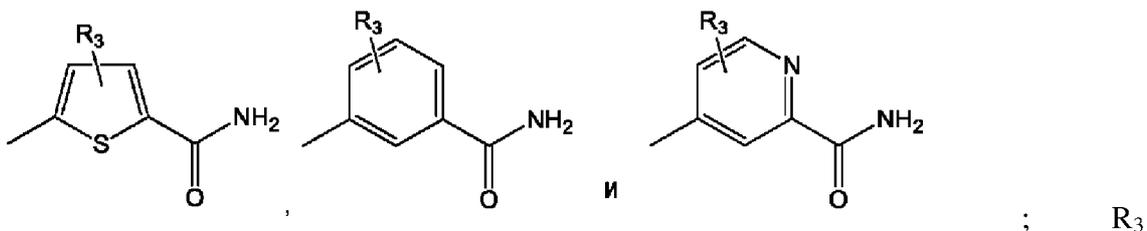
представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси; и R₂ представляет собой водород. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы,

состоящей из:



представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил), C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C_{1-6} алкенил, C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил), C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C_{6-14} арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо R выбрано из группы, состоящей из:



представляет собой водород; и R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил), C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C_{1-6} алкенил, C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил), C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C_{6-14} арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил или пиридинил и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил или тиофенил и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридинил или тиофенил, и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридинил и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

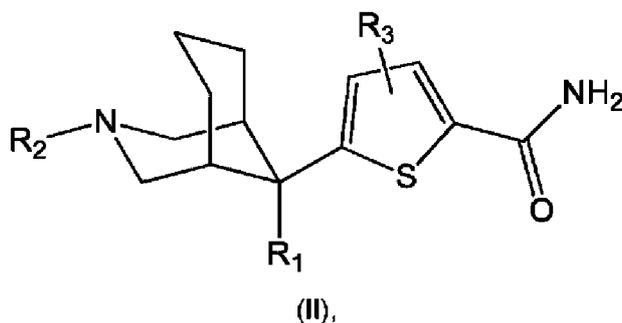
В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой тиофенил и R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой пиридинил или тиофенил, R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$, R_3 представляет собой OH, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси и R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (I), кольцо R представляет собой фенил или тиофенил, R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$, R_3 представляет собой OH, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси и R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил), C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C_{1-6} алкенил, C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил), C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C_{6-14} арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{1-4} алкилена, C_{1-6} алкенила, C_{3-10} циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-\text{C}(=\text{O})-(C_{1-4} \text{ алкил})$, $-\text{S}(=\text{O})-(C_{1-4} \text{ алкил})$ и $-\text{S}(=\text{O})_2-(C_{1-4} \text{ алкил})$;

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами; и

R_3 представляет собой водород, OH, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_1 представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_1 представляет собой $-\text{OCH}_3$ и R_3

представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

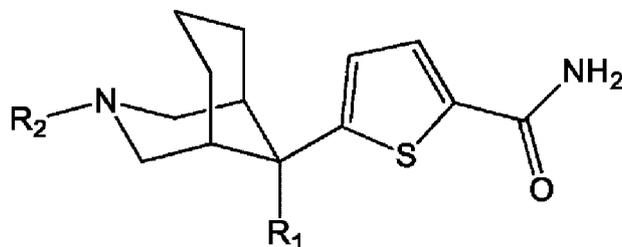
В другом варианте осуществления формулы (II), R₃ представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления формулы (II), R₃ представляет собой фтор.

В другом варианте осуществления формулы (II), R₃ представляет собой OH.

В другом варианте осуществления формулы (II), R₃ представляет собой водород.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (II) имеет структуру формулы (IIa):



(IIa),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-CF₃, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C₁₋₆ алкенил, C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C₁₋₄ алкилена, C₁₋₆ алкенила, C₃₋₁₀ циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил или 4-12-членный гетероциклоалкил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₁ представляет собой -OCH₃.

членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил) или (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил) или (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

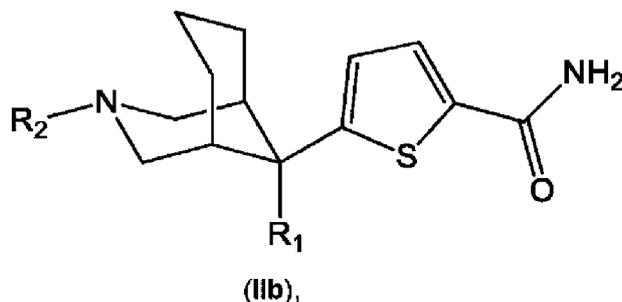
В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-10-членный гетероарил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-7-членный гетероарил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIb):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2

или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил; и где каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород, C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb) R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой

незамещенный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный неопентил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный *втор*-пентил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный пропил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный изопропил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный бутил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный изобутил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный трет-бутил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный метил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой дейтерированный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой $-CD_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 , где C_{1-4} алкилен- CF_3 замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен- CF_3 , где C_{1-2} алкилен- CF_3 замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой этилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкенил.

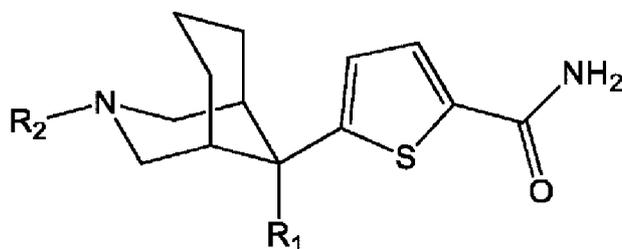
В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкенил, где C_{1-6} алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкенил, где C_{1-4} алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIb), R_2 представляет собой аллил.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIc):



(IIc).

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил;

где C_{3-10} циклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_1 представляет собой $-OCH_2CF_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, где C_{3-10} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой незамещенный C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, где C_{3-7} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIc), R_2 представляет собой

незамещенный C₃₋₇ циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой незамещенный циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклопропил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклопропил, замещенный C₁₋₄ алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой незамещенный циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклобутил, замещенный C₁₋₄ алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклобутил, замещенный C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой незамещенный циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклопентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R₂ представляет собой

бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой незамещенный бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой спиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой незамещенный спиро[3.3]гептанил.

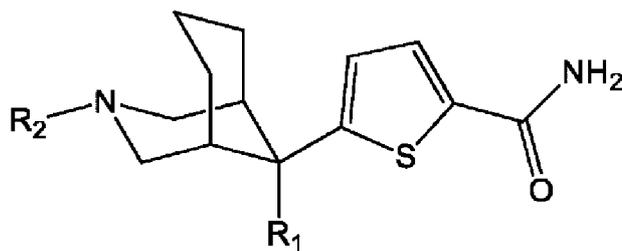
В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой спиро[3.3]гептанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой незамещенный бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (Ic), R_2 представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIId):



(IIId),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил;

где 4-12-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3

оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 4-12-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 4-6-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 7-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 7-9-членный гетероциклоалкил, где 7-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 7-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 5-членный гетероциклоалкил, где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 7-членный гетероциклоалкил, где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой 8-членный гетероциклоалкил, где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой 9-членный гетероциклоалкил, где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой незамещенный оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой оксетанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой незамещенный азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галоген, C_{1-4} алкила и $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой азетидинил, замещенный $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой незамещенный тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (IIId), R_2 представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой оксан-2-ил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой оксан-3-ил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой оксан-4-ил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой оксанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

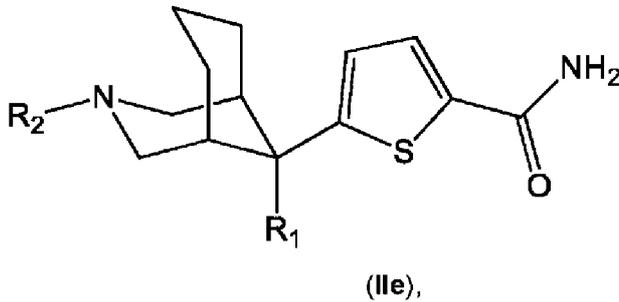
В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (II_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из

группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (II) имеет структуру формулы (IIe):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил);

где каждый из C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила и C₁₋₄ алкилена R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), где C₃₋₁₀ циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), где каждый из C₁₋₄ алкилена и C₃₋₁₀ циклоалкила замещен 1

выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(циклобутил), где каждый из C₁₋₄ алкилена и циклобутила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(циклобутил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(бицикло[3.1.0]гексил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(бицикло[3.1.0]гексил), где бицикло[3.1.0]гексил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(бицикло[3.1.0]гексил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(бицикло[3.1.0]гексил), где каждый из C₁₋₄ алкилена и бицикло[3.1.0]гексила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(бицикло[3.1.0]гексил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из C₁₋₄ алкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ie), R₂ представляет собой

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой незамещенный этилен-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой этилен-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой этилен-(фенил), где этилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой этилен-(фенил), где каждый из этилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(инданил).

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(инданил).

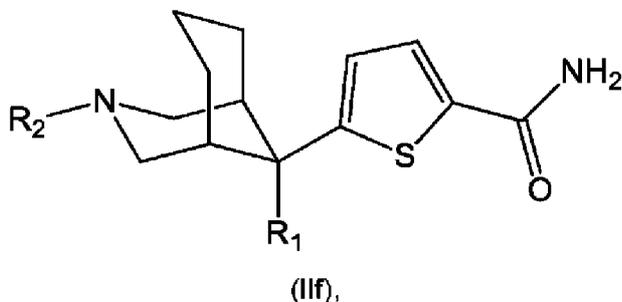
В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(инданил), где инданил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(инданил), где инданил замещен -ОН.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(инданил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIe), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(инданил), где каждый из C_{1-4} алкилена и инданила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIf):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил);

где каждый из 4-12-членного гетероциклоалкила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой

незамещенный C_{1-4} алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3

оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галоген, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(оксетанил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(оксетан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄

незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксанил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

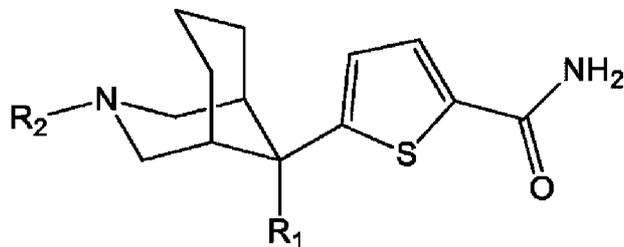
В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксанил), где оксанил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (II_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и пиридион-2(1H)-ил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (II_g):



(II_g),

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 5-14-членного гетероарила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), где 5-14-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), где каждый из C_{1-4} алкилена и 5-14-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), где 5-10-членный гетероарил, замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из C_{1-4} алкилена и 5-10-членного

замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероарил), где 9-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероарил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероарил), где каждый из C₁₋₄ алкилена и 9-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(имидазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(1-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(1-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(1-метил-имидазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и 1-метил-имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(2-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(2-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(2-метил-имидазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и 2-метил-имидазолил

замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(3-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(3-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(3-метил-имидазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и 3-метил-имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиразолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиразолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиразолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и пиразолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(оксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(оксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(оксазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и оксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(изоксазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и изоксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(триазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и триазолил замещены 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(1-метил-триазалил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(1-метил-триазалил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(1-метил-триазалил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и 1-метил-триазалил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(3-метил-триазалил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(3-метил-триазалил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(3-метил-триазалил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и 3-метил-триазалил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиридинил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и пиридинил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиридин-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиридин-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиридин-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(индазолил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и индазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и бензимидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(индолил).

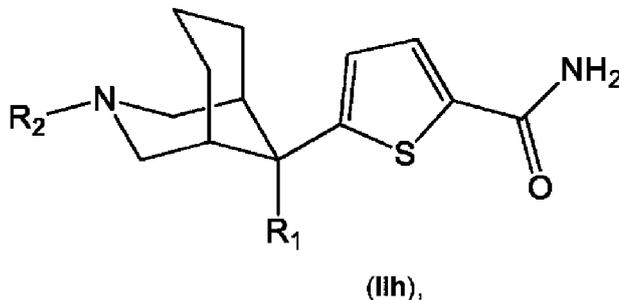
В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и индолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и изоиндолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIIh):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой (C_{3-10} циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C_{3-10} циклоалкилена, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_1 представляет собой $-OCH_2CF_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), где C_{6-14} арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и C_{6-14} арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-10} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-10} арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-10} арил), где C_{6-10} арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C_{6-10} арил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4}

алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(фенил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(фенил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где 5-14-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и 5-14-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(8-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(8-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(8-членный гетероарил), где 8-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(8-членный гетероарил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(8-членный гетероарил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и 8-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (C_{3-7} циклоалкилен)-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где 9-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где C_{3-7} циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где каждый из C_{3-7} циклоалкилена и 9-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (циклобутил)-(фенил), где один из или оба циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой незамещенный (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (циклобутил)-2-(фенил), где один из или оба 2-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (циклобутил)-3-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой незамещенный (циклобутил)-3-(фенил).

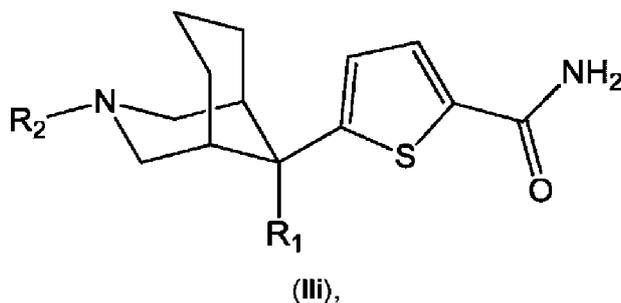
В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (циклобутил)-3-(фенил), где один из или оба 3-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой незамещенный (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (Шh), R_2 представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил), где один из или оба бицикло[1.1.1]пентил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 4-12-членного гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного

гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)- (C_{1-4} алкил), -S(=O)-(C_{1-4} алкил) и -S(=O)₂-(C_{1-4} алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из 4-7-членный гетероциклоалкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) где C₆₋₁₀ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена,

C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой незамещенный (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где 5-14-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (II), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и 5-14-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями,

алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (4-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (4-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (5-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (5-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (6-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (6-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (8-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (8-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой незамещенный (азетидинил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил), где один из или оба азетидинил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

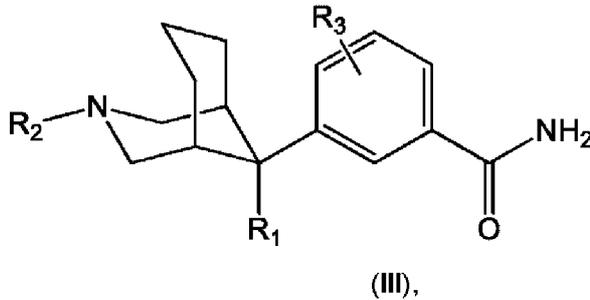
В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₂ представляет собой

незамещенный (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (азетидинил)-(N-фенил), где один из или оба азетидинил и N-фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (III):



или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил), C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C_{1-6} алкенил, C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил), C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C_{6-14} арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C_{6-14} арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C_{1-4} алкилена, C_{1-6} алкенила, C_{3-10} циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C_{1-4} алкил), -S(=O)-(C_{1-4} алкил) и -S(=O)₂-(C_{1-4} алкил);

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами; и

R_3 представляет собой водород, ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой -OCH₃, и R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси, и R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

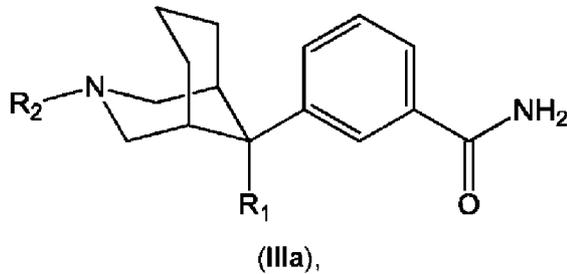
В другом варианте осуществления формулы (III), R₃ представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления формулы (III), R₃ представляет собой фтор.

В другом варианте осуществления формулы (III), R₃ представляет собой OH.

В другом варианте осуществления формулы (III) R₃ представляет собой водород.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (III) имеет структуру формулы (IIIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-CF₃, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C₁₋₆ алкенил, C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C₁₋₄ алкилена, C₁₋₆ алкенила, C₃₋₁₀ циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OH, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIIa), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIa), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIa), R₁ представляет собой -

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси и R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_1 представляет собой $-OCH_2CH_3$ и R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-10} циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил), (4-10-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-10-членный гетероциклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил), (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил), (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил), (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (5-7-членный гетероциклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил), (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (C_{3-7} циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (C_{3-7} циклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R_2 представляет собой (7-9-

членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (5-7-членный гетероциклоалкилен)-(7-9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (7-9-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил) или (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил) или (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

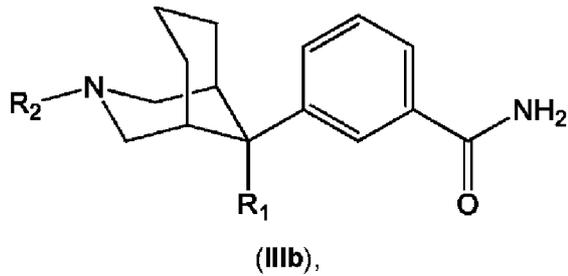
В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₀ арил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-10-членный гетероарил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (Ша), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-7-членный гетероарил), (C₃₋₇ циклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (Шб):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил; и где каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой -OCH₂CH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси и R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_1 представляет собой -OCH₂CH₃ и R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIb), R_2 представляет собой C_{1-6}

алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный неопентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный *втор*-пентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный пропил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный изопропил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный бутил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный изобутил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный трет-бутил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный метил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой дейтерированный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой $-CD_3$.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 , где C_{1-4} алкилен- CF_3 замещен 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-CF₃, где C₁₋₂ алкилен-CF₃ замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой этилен-CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкенил.

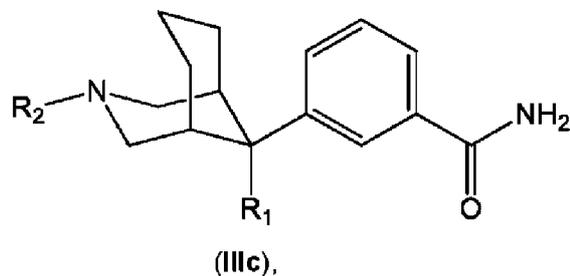
В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой C₁₋₆ алкенил, где C₁₋₆ алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкенил, где C₁₋₄ алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (Шб), R₂ представляет собой аллил.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (Ш) имеет структуру формулы (Шс):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил;

где C₃₋₁₀ циклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R₁ представляет собой -

OCH_2CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, где C_{3-10} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, где C_{3-7} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный C_{3-7} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклопропил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-4} алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный C_{1-4} алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой

незамещенный циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклопентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой спиро[3.3]гептанол.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный спиро[3.3]гептанол.

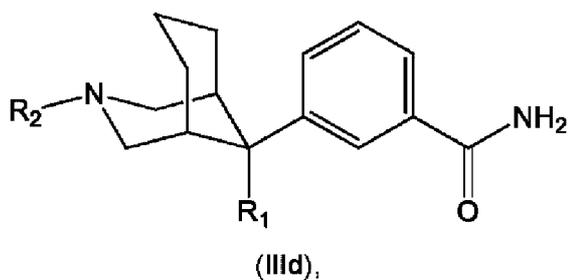
В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой спиро[3.3]гептанол, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой незамещенный бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (Шс), R_2 представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (Ш) имеет структуру формулы (Шd):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил;

где 4-12-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой незамещенный 4-12-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой незамещенный 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IIIId), R_2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 7-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил, где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил, где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 5-членный гетероциклоалкил, где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 7-членный гетероциклоалкил, где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил, где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил, где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксетанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой

азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄ алкила и -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксан-2-ил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксан-3-ил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксан-4-ил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой оксанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

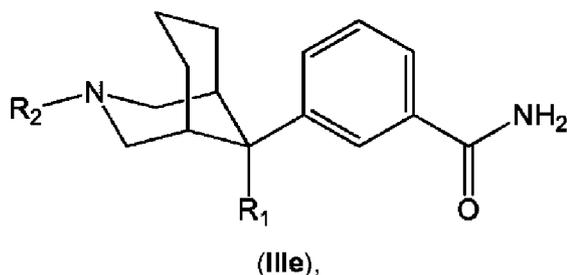
В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (III_d), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (III_e):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил);

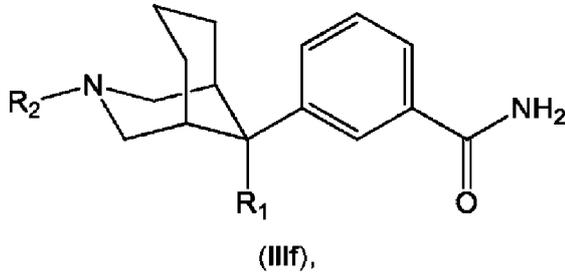
где каждый из C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила и C₁₋₄ алкилена R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_e), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

алкилен-(инданил), где каждый из C_{1-4} алкилена и инданила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (III_f):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил);

где каждый из 4-12-членного гетероциклоалкила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋

C_4 алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (Шф), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄

алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетанил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетанил), где оксетанил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксетанил), где оксетанил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксетанил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидинил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидин-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидин-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил замещен 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(имидазолидинил), где имидазолидинил необязательно замещен 1, 2 или 3

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(тиан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(тиан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(тианил), где тианил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-(тианил), где тианил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-(тианил), где тианил замещен 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(оксанил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(оксан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(оксан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкилен-(оксанил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкилен-(оксан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкилен-(оксан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

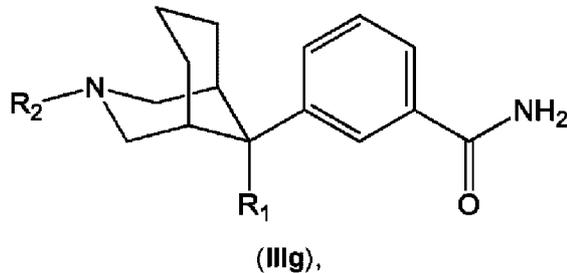
В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-(оксанил), где оксанил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (III_f), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(пиридинон-2(1H)-ил), где один из или оба C₁₋₄ алкилен и пиридинон-2(1H)-ил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (III) имеет структуру формулы (III_g):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 5-14-членного гетероарила и C₁₋₄ алкилена R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), где 5-14-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III_g), R₂ представляет собой C₁₋₄

алкилен-(оксазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и оксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоксазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и изоксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 1-метил-триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 3-метил-триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(пиридинил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и пиридинил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и индазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и бензимидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(индолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и индолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

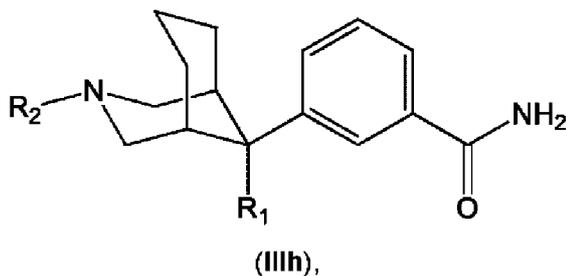
В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и изоиндолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4}

алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (III) имеет структуру формулы (IIIh):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₃₋₁₀ циклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₆₋₁₀ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и 9-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-(фенил), где один из или оба циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-2-(фенил), где один из или оба 2-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-3-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-3-(фенил).

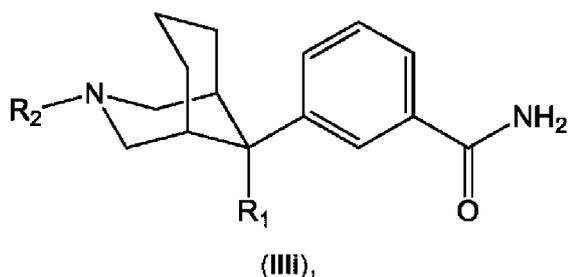
В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (циклобутил)-3-(фенил), где один из или оба 3-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой незамещенный (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIh), R₂ представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил), где один из или оба бицикло[1.1.1]пентил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (III) имеет структуру формулы (IIIi):



или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 4-12-членного гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)- (C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_1 представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой незамещенный (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена,

C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₆₋₁₀ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (III), R_2 представляет собой

незамещенный (9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой незамещенный (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой незамещенный (азетидинил)-(фенил).

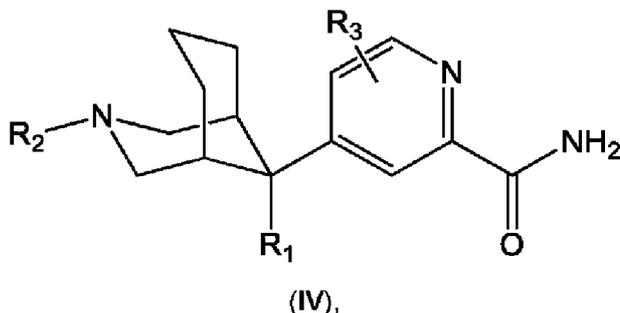
В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил), где один из или оба азетидинил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой незамещенный (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IIIi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(N-фенил), где один из или оба азетидинил и N-фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (I) имеет структуру формулы (IV):



или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-CF₃, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C₁₋₆ алкенил, C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила,

C_{1-4} алкилена, C_{1-6} алкенила, C_{3-10} циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C_{6-14} арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил);

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами; и

R_3 представляет собой водород, ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, и R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси, и R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃, и R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3 представляет собой ОН, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси, и R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R_1 представляет собой -OCH₃, R_3

представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой C₁₋₆ алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₁ представляет собой -OCH₃, R₃ представляет собой OH, галоген, C₁₋₄ алкил или C₁₋₄ алкокси, и R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

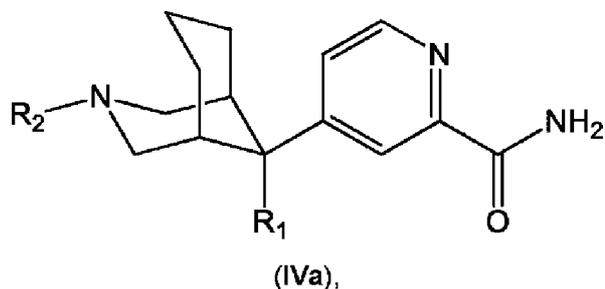
В другом варианте осуществления формулы (IV), R₃ представляет собой галоген.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₃ представляет собой фтор.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₃ представляет собой OH.

В другом варианте осуществления формулы (IV), R₃ представляет собой водород.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IVa):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-CF₃, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил), C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), C₁₋₆ алкенил, C₁₋₄ алкилен-(C₆₋₁₄ арил), C₁₋₄ алкилен-(5-14-

членный гетероарил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), (C_{3-10} циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил), (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 4-12-членного гетероциклоалкила, C₁₋₄ алкилена, C₁₋₆ алкенила, C₃₋₁₀ циклоалкилена, 4-12-членного гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, или 4-12-членный гетероциклоалкил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил или 4-12-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, 4-12-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой C₃₋₇ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₇ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-10-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой C₃₋₇ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₇ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₇ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-10-членный гетероциклоалкил).

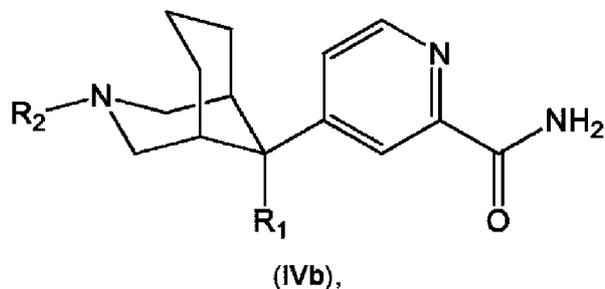
В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₃₋₇ циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₇ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₁₀ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(C₃₋₇ циклоалкил) или C₁₋₄ алкилен-(4-10-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVa), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил), (C_{3-7} циклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил) или (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(5-7-членный гетероарил).

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (IV) имеет структуру формулы (IVb):



или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил;

где каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород, C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6}

алкил или C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой водород.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный неопентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный *втор*-пентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный пропил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный изопропил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный бутил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный изобутил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный трет-бутил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный метил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой дейтерированный C_{1-6} алкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой $-CD_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, где C_{1-4} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-OH$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-2} алкил, где C_{1-2} алкил замещен 1 или 2 фтором.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен- CF_3 .

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен- CF_3 , где C_{1-4} алкилен- CF_3 замещен 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой C₁₋₂ алкилен-CF₃, где C₁₋₂ алкилен-CF₃ замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой этилен-CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₆ алкенил.

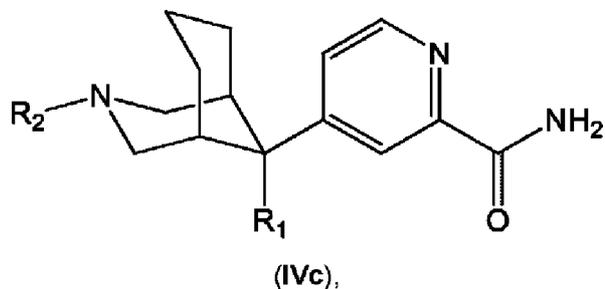
В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой незамещенный C₁₋₄ алкенил.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой C₁₋₆ алкенил, где C₁₋₆ алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкенил, где C₁₋₄ алкенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVb), R₂ представляет собой аллил.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (IV) имеет структуру формулы (IVc):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил;

где C₃₋₁₀ циклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где C₃₋₁₀ циклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_1 представляет собой $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, где C_{3-10} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой незамещенный C_{3-10} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, где C_{3-7} циклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой незамещенный C_{3-7} циклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой незамещенный циклопропил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклопропил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклопропил, замещенный C_{1-4} алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой незамещенный циклобутил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из $-\text{OH}$, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный C_{1-4} алкилом.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклобутил, замещенный C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R_2 представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой незамещенный циклопентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой циклопентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой незамещенный циклогексил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой циклогексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой незамещенный бицикло[3.1.0]гексил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой бицикло[3.1.0]гексил, замещенный 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой спиро[3.3]гептанол.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой незамещенный спиро[3.3]гептанол.

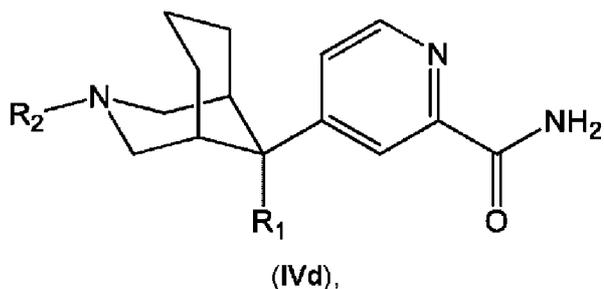
В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой спиро[3.3]гептанол, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой незамещенный бицикло[1.1.1]пентил.

В другом варианте осуществления формулы (IVc), R₂ представляет собой бицикло[1.1.1]пентил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IVd):



или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил;

где 4-12-членный гетероциклоалкил является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой незамещенный 4-12-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой незамещенный 4-9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный 7-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил, где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный 8-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил, где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный 9-членный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 4-9-членный гетероциклоалкил, где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил, где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 4-членный гетероциклоалкил, где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 5-членный гетероциклоалкил, где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 7-членный гетероциклоалкил, где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 8-членный гетероциклоалкил, где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 9-членный гетероциклоалкил, где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный оксетанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксетанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный азетидинил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой

азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси и -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁₋₄ алкила и -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой азетидинил, замещенный -C(=O)-(C₁₋₄ алкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный оксанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксан-2-ил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксан-3-ил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксан-4-ил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой оксанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.5]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 2-оксаспиро[3.5]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R₂ представляет собой незамещенный 3-оксаспиро[5.3]нонанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 3-оксаспиро[5.3]нонанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой незамещенный 8-оксабицикло[3.2.1]октанил.

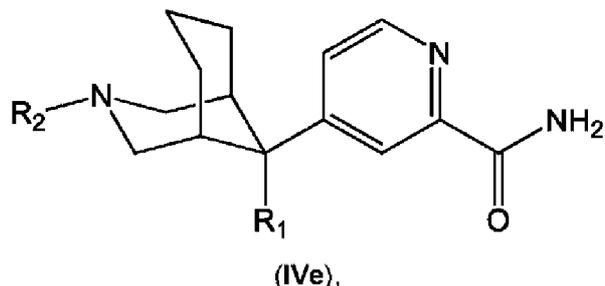
В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 8-оксабицикло[3.2.1]октанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой незамещенный 2-оксаспиро[3.3]гептанил.

В другом варианте осуществления формулы (IVd), R_2 представляет собой 2-оксаспиро[3.3]гептанил, замещенный 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IVe):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(C_{3-10} циклоалкил) или C_{1-4} алкилен-(C_{6-14} арил);

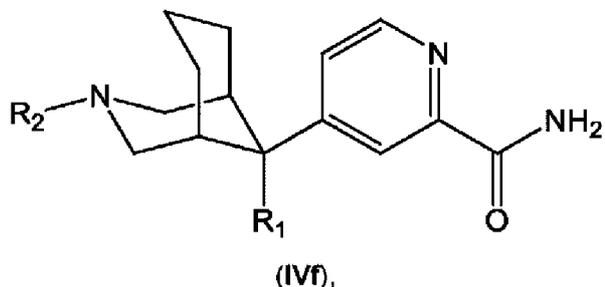
где каждый из C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где C_{3-10} циклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVe), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

алкилен-(инданил), где каждый из C_{1-4} алкилена и инданила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IVf):



или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил);

где каждый из 4-12-членного гетероциклоалкила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(7-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(8-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-12-членный гетероциклоалкил), где 4-12-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4}

C_4 алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-9-членный гетероциклоалкил), где 4-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галоген, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-6-членный гетероциклоалкил), где 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(7-9-членный гетероциклоалкил), где 7-9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(4-членный гетероциклоалкил), где 4-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероциклоалкил), где 5-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(6-членный гетероциклоалкил), где 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(7-членный гетероциклоалкил), где 7-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где C₁₋₄ алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси; и

кроме того, где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(8-членный гетероциклоалкил), где 8-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R₂ представляет собой C₁₋₄ алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄

алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси; и

кроме того, где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(9-членный гетероциклоалкил), где 9-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетанил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксетанил), где оксетанил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксетанил), где оксетанил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксетанил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидинил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидин-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидин-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(пирролидинил), где пирролидинил замещен 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(имидазолидинил), где имидазолидинил необязательно замещен 1, 2 или 3

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(тиан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(тиан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(тианил), где тианил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(тианил), где тианил необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(тианил), где тианил замещен 2 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксанил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксанил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкилен-(оксан-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксанил), где оксанил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

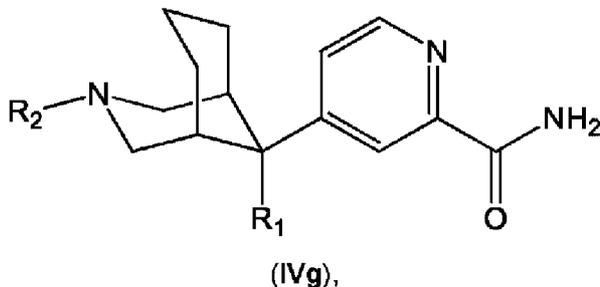
В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-2} алкилен-(оксанил), где оксанил замещен 1 или 2 галогенами.

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVf), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридион-2(1H)-ил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и пиридион-2(1H)-ил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединение формулы (IV) имеет структуру формулы (IVg):



или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 5-14-членного гетероарила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, $-C(=O)-(C_{1-4}$ алкил), $-S(=O)-(C_{1-4}$ алкил) и $-S(=O)_2-(C_{1-4}$ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_1 представляет собой $-OCH_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_1 представляет собой $-OCH_2CF_3$.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), где 5-14-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-14-членный гетероарил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(5-14-членный гетероарил), где каждый из C_{1-4} алкилена и 5-14-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), wherein the 5-10-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галоген, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-10-членный гетероарил), где каждый из C_{1-4} алкилена и 5-10-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил), где 5-7-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил), где C_{1-4} алкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-7-членный гетероарил), где каждый из C_{1-4} алкилена и 5-7-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(5-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(имидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(1-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-имидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 1-метил-имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(2-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(2-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(2-метил-имидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 2-метил-имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(3-метил-имидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-имидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 3-метил-имидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиразолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиразолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиразолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и пиразолил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(оксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(оксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(оксазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и оксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(изоксазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоксазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и изоксазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(1-метил-триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 1-метил-триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(3-метил-триазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и 3-метил-триазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридинил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4}

алкилен-(пиридинил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и пиридинил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-2-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-3-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(пиридин-4-ил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(индазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и индазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(бензимидазолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и бензимидазолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(индолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(индолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и индолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

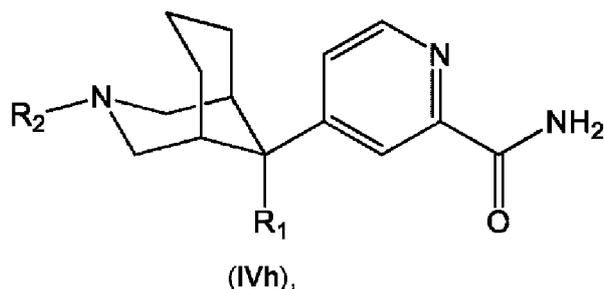
В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкилен-(изоиндолил).

В другом варианте осуществления формулы (IVg), R_2 представляет собой C_{1-4} алкилен-(изоиндолил), где один из или оба C_{1-4} алкилен и изоиндолил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4}

алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (IV) имеет структуру формулы (IVh):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R₁ представляет собой C₁₋₂ алкокси, где C₁₋₂ алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из C₃₋₁₀ циклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R₂ является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R₂ необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₁ представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₁ представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₁ представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₆₋₁₀ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(фенил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (C₃₋₁₀ циклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где C₃₋₇ циклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (C₃₋₇ циклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где каждый из C₃₋₇ циклоалкилена и 9-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-(фенил), где один из или оба циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-2-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-2-(фенил), где один из или оба 2-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-3-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (циклобутил)-3-(фенил).

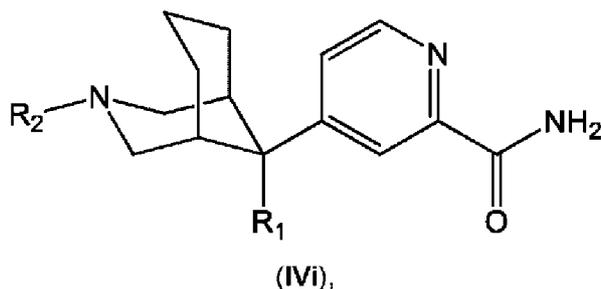
В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (циклобутил)-3-(фенил), где один из или оба 3-циклобутил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой незамещенный (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVh), R₂ представляет собой (бицикло[1.1.1]пентил)-(фенил), где один из или оба бицикло[1.1.1]пентил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В одном из вариантов осуществления соединения формулы (IV) имеет структуру формулы (IVi):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил) или (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил);

где каждый из 4-12-членный гетероциклоалкилена, C₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил); и

кроме того, где 5-14-членный гетероарил R_2 необязательно замещен 1, 2 или 3 оксогруппами.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_1 представляет собой незамещенный C₁₋₂ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_1 представляет собой -OCH₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где C₆₋₁₄ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен

1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₄ арил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и C₆₋₁₄ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где C₆₋₁₀ арил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и C₆₋₁₀ арила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(фенил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и фенила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-12-членный гетероциклоалкилен)-(5-14-членный гетероарил).

алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(9-членный гетероарил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где 9-членный гетероарил замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где 4-7-членный гетероциклоалкилен замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-7-членный гетероциклоалкилен)-(9-членный гетероарил), где каждый из 4-7-членного гетероциклоалкилена и 9-членного гетероарила замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (4-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (4-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (5-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (5-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (6-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (6-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (7-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (8-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой незамещенный (8-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R_2 представляет собой (9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (9-членный гетероциклоалкилен)-(C₆₋₁₀ арил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (4-членный гетероциклоалкилен)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (азетидинил)-(фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(фенил), где один из или оба азетидинил и фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой незамещенный (азетидинил)-(N-фенил).

В другом варианте осуществления формулы (IVi), R₂ представляет собой (азетидинил)-(N-фенил), где один из или оба азетидинил и N-фенил замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ алкокси.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 4-12-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: эпоксициклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила (т.е., оксанила), пиранила, диоксанила, азиридила, азетидинила, пирролидинила, 2,5-дигидро-1H-пирролила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 5-азабицикло[2.1.1]гексанила, 6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, 2-оксаспиро[3.3]гептанила, 2-оксаспиро[3.5]нонанила, 3-оксаспиро[5.3]нонанила и 8-оксабицикло[3.2.1]октанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 4-членный гетероциклоалкил выбран из азетидинила и оксетанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 5-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: пирролидинила, 2,5-дигидро-1H-

пирролила, тетрагидрофуранила, оксазолидинила и тиазолидинила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 6-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: пиперидинила, оксанила, пиранила, диоксанила, морфолинила, пиперазинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 5-азабицикло[2.1.1]гексанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила и 2-азабицикло[3.1.0]гексанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 7-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: 6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила и 2-оксаспиро[3.3]гептанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 8-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: 3-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила и 8-оксабицикло[3.2.1]октанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 9-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из: 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-оксаспиро[3.5]нонанила и 3-оксаспиро[5.3]нонанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 4-12-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: эпоксидила, оксетанила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила (т.е., оксанила), пиранила, диоксанила, азиридинила, азетидинила, пирролидинила, 2,5-дигидро-1H-пирролила, оксазолидинила, тиазолидинила, пиперидинила, морфолинила, пиперазинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-тиазинанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 5-азабицикло[2.1.1]гексанила, 6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[3.1.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2-азабицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, 2-оксаспиро[3.3]гептанила, 2-оксаспиро[3.5]нонанила, 3-оксаспиро[5.3]нонанила и 8-оксабицикло[3.2.1]октанила

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 4-членный гетероциклоалкилен выбран из азетидинила и оксетанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 5-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: пирролидинила, 2,5-дигидро-1H-пирролила, тетрагидрофуранила, оксазолидинила и тиазолидинила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 6-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: пиперидинила, оксанила, пиранила, диоксанила, морфолинила, пиперазинила, тиоморфолинила, 1,3-оксазинанила, 1,3-

тиазинанила, 2-азабицикло[2.1.1]гексанила, 5-азабицикло[2.1.1]гексанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила и 2-азабицикло[3.1.0]гексанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 7-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: 6-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[2.2.1]гептанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанила, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила и 2-оксаспиро[3.3]гептанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 8-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: 3-азабицикло[3.2.1]октанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила и 8-оксабицикло[3.2.1]октанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 9-членный гетероциклоалкилен выбран из группы, состоящей из: 3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонанила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 2-оксаспиро[3.5]нонанила и 3-оксаспиро[5.3]нонанила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 5-14-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: фуридила, тиофенила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиadiaзолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, имидазо[1,2-а]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинила, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[c]пиридинила, 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолила, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индазолила и 4,5,6,7-тетрагидро-2Н-индазолила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 5-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: фуридила, тиофенила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, тетразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила и тиadiaзолила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 6-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: пиридинила, пиридазинила, пиримидинила и пиразинила.

В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 8-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолила, 2,4,5,6-тетрагидроциклопента[c]пиразолила, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразолила, и 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-б][1,2,4]триазолила,

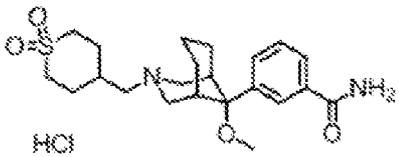
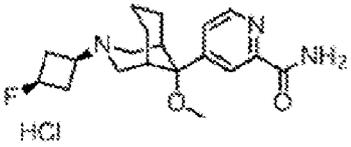
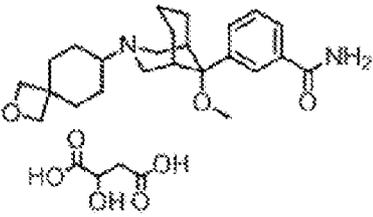
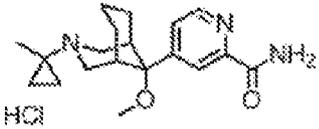
В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 9-членный гетероарил выбран из группы, состоящей из: имидазо[1,2-а]пиридинила, пиразоло[1,5-а]пиридинила, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинила, 6,7-дигидро-5Н-циклопента[c]пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

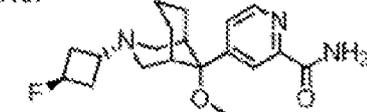
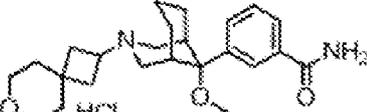
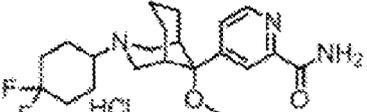
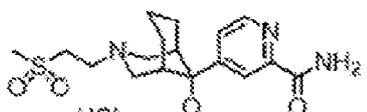
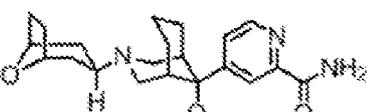
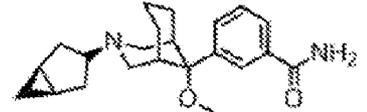
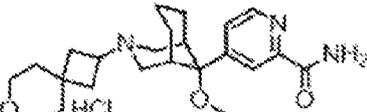
а) пиридинила, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолила и 4,5,6,7-тетрагидро-2H-индазолила.

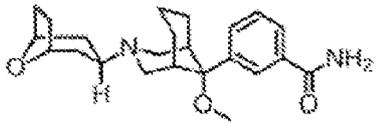
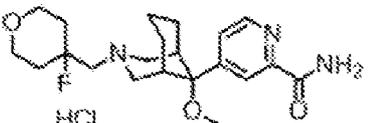
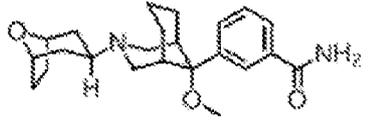
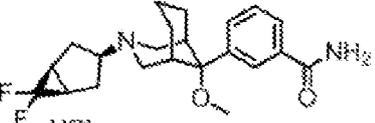
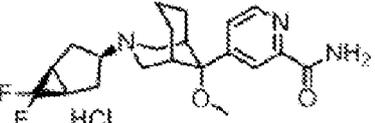
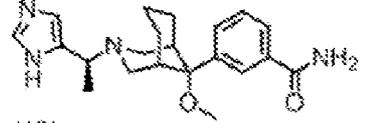
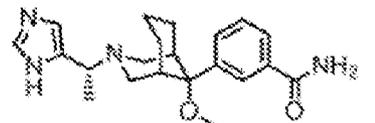
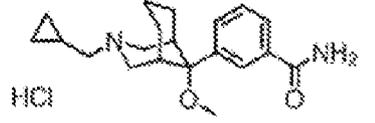
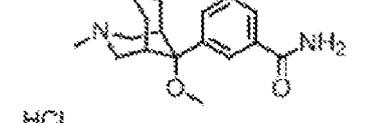
В другом варианте осуществления формулы I, II, III или IV, 9-членный гетероарил выбран из 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинила и 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила.

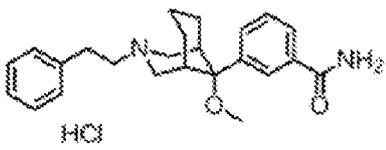
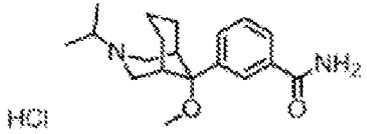
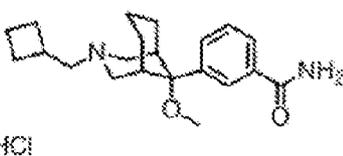
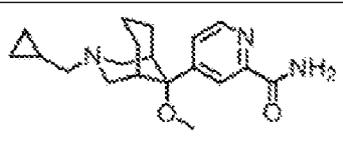
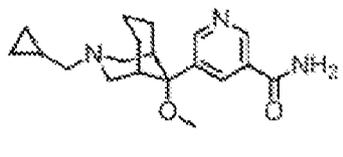
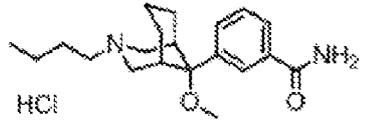
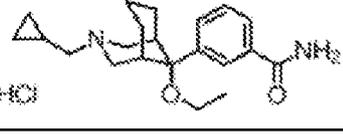
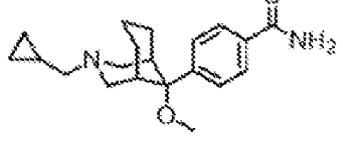
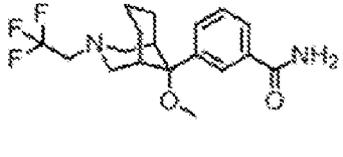
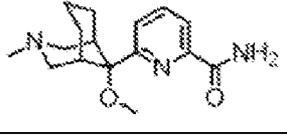
Некоторые варианты осуществления соединений формул I, II, III или IV или их фармацевтически приемлемых солей показаны ниже в таблице 1. Соединения формул I, II, III или IV или их фармацевтически приемлемые соли, и соединения таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли иногда упоминаются в настоящем документе как «соединения по изобретению» или «соединения, представленные в настоящем документе».

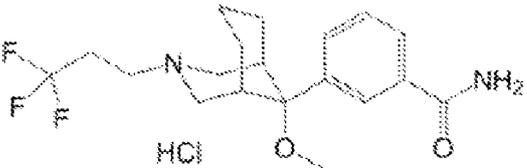
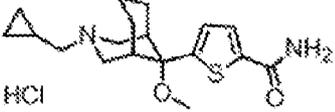
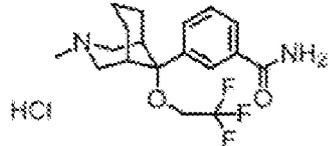
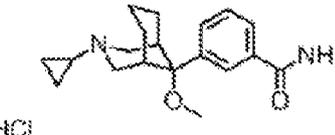
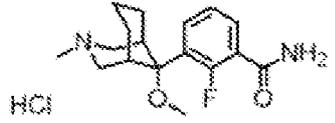
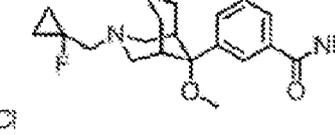
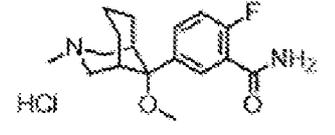
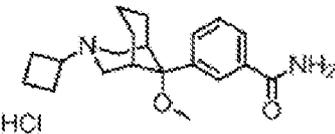
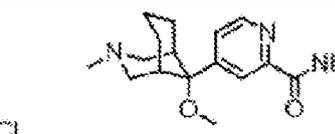
Таблица 1.

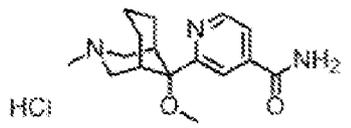
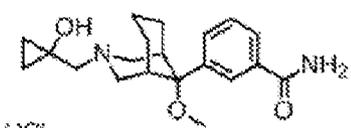
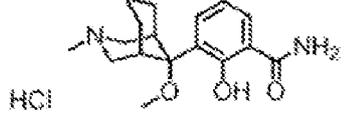
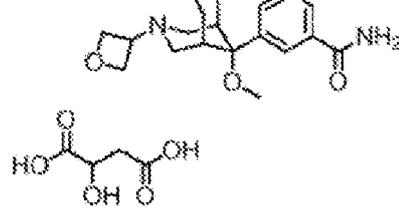
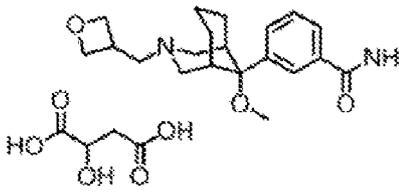
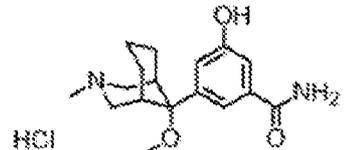
Структура	Соединение No.	μ EC ₅₀ (нМ)	μ K _i (нМ)
 HCl	1	Λ	**
 HCl	2	ΛΛ	***
 HCl	3	ΛΛΛ	***
 HCl	4	Λ	*

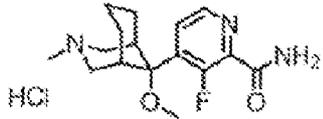
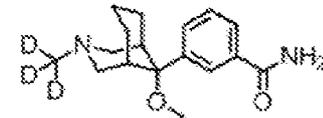
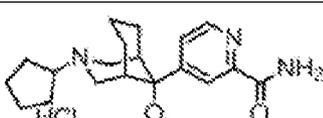
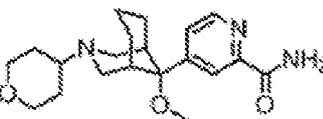
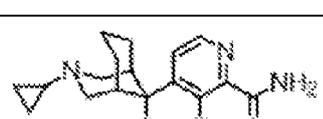
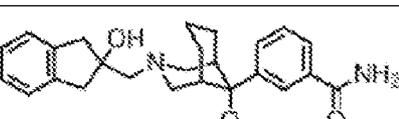
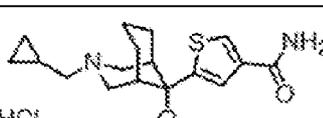
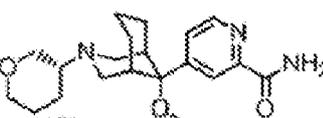
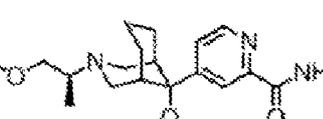
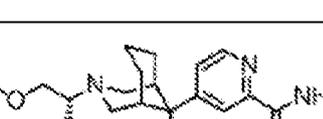
<p>HCl</p> 	5	NT	NT
	6	AAA	***
	7	A	**
	8	NT	*
	9	AA	***
	10	A	*
	11	AAA	***
	12	AA	***
	13	AAA	***

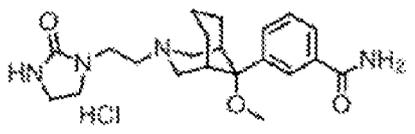
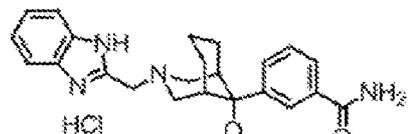
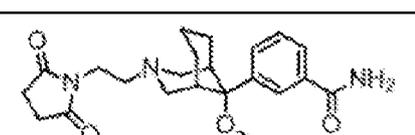
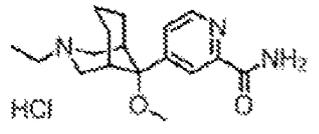
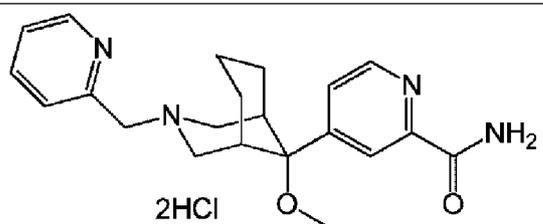
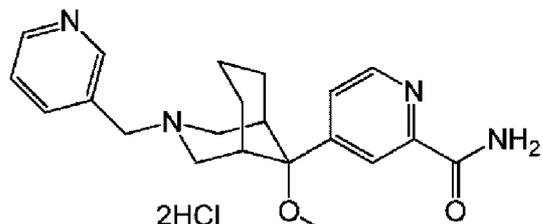
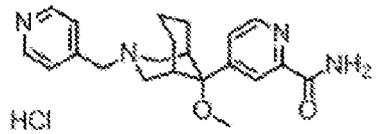
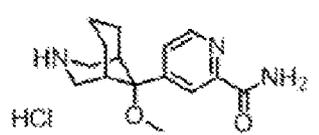
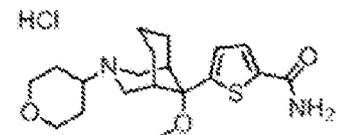
 HCl	14	Λ	**
 HCl	15	NT	*
 HCl	16	ΛΛΛ	***
 HCl	17	ΛΛΛ	***
 HCl	18	ΛΛΛ	***
 HCl	19	ΛΛΛ	***
 HCl	20	ΛΛ	**
 HCl	21	ΛΛΛ	***
 HCl	22	ΛΛΛ	***
 HCl	23	ΛΛΛ	***

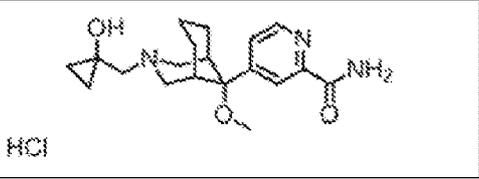
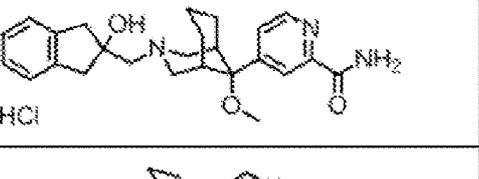
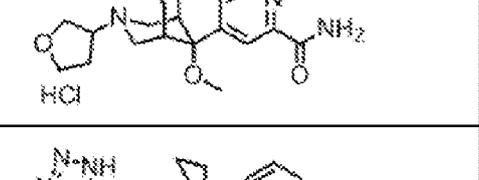
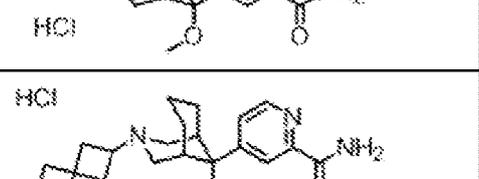
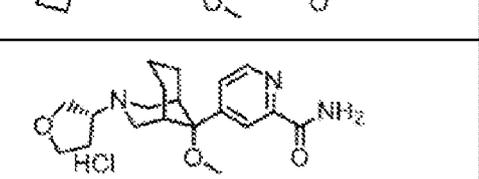
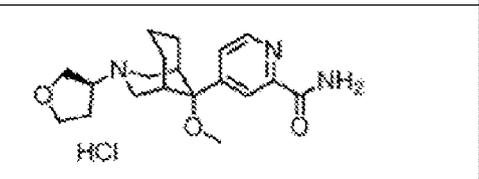
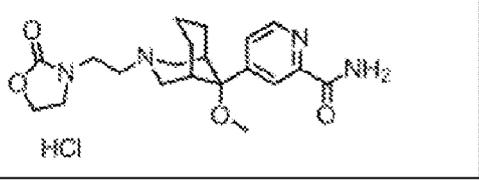
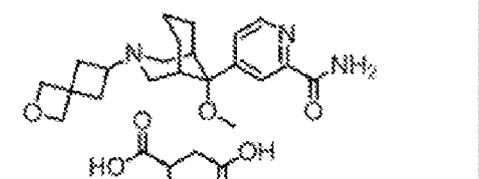
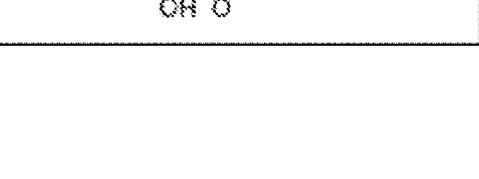
 HCl	24	AAA	***
 HCl	25	NT	***
 HCl	26	AAA	***
 HCl	27	AA	**
 HCl	28	NT	*
 HCl	29	AAA	***
 HCl	30	AAA	***
 HCl	31	NT	*
 HCl	32	NT	*
 HCl	33	NT	*

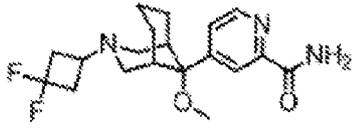
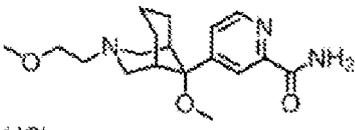
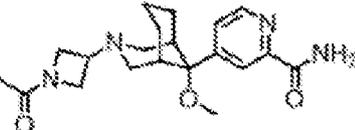
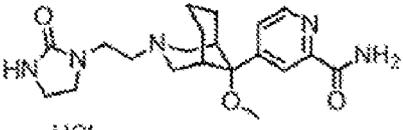
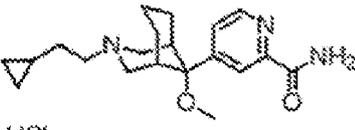
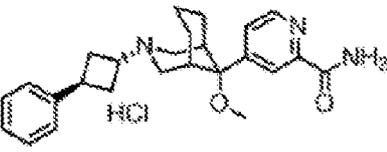
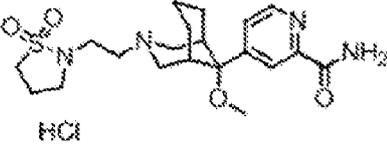
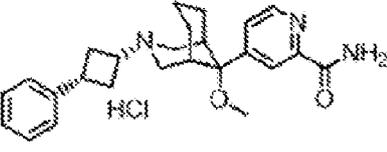
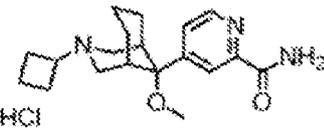
 HCl	34	AAA	***
 HCl	35	AA	***
 HCl	36	AA	***
 HCl	37	AA	**
 HCl	38	AA	***
 HCl	39	AA	**
 HCl	40	AA	***
 HCl	41	NT	*
 HCl	42	AAA	***
 HCl	43	AA	***

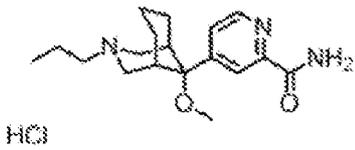
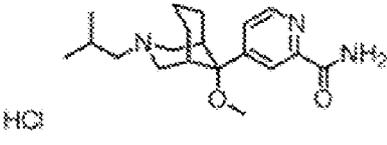
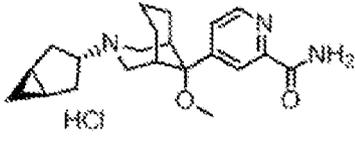
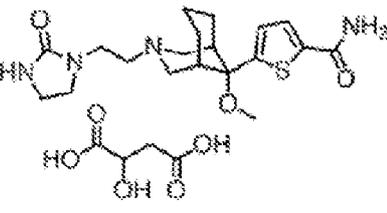
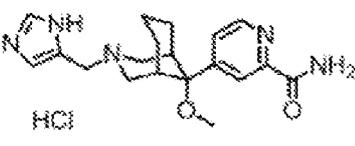
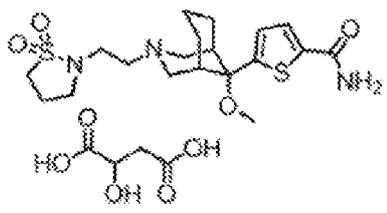
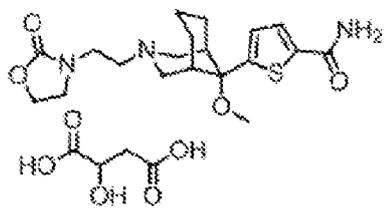
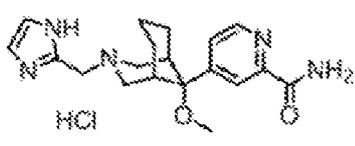
 <p>HCl</p>	44	NT	**
 <p>HCl</p>	45	AA	**
 <p>HCl</p>	46	AA	***
 <p>HCl</p>	47	AAA	***
 <p>HCl</p>	48	AA	***
 <p>HCl</p>	49	AAA	***
	50	AA	**
	51	AA	***
 <p>HCl</p>	52	NT	*

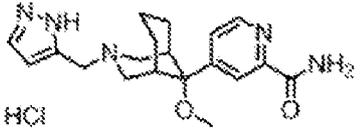
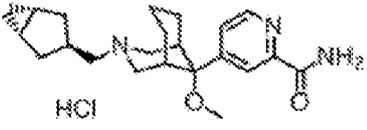
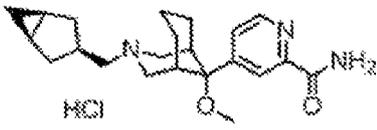
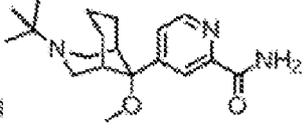
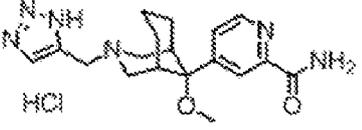
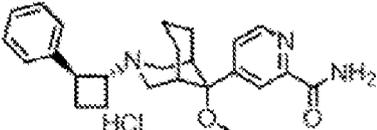
 HCl	53	A	**
 HCl	54	AAA	***
 HCl	55	AA	***
 HCl	56	A	*
 HCl	57	A	*
 HCl	58	AAA	***
 HCl	59	NT	**
 HCl	60	A	**
 HCl	61	AA	**
 HCl	62	A	*

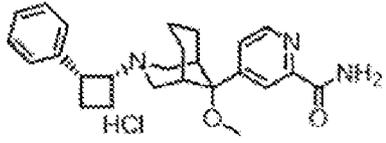
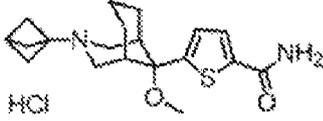
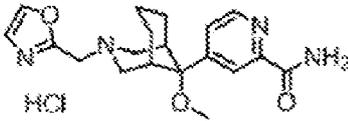
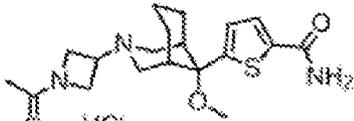
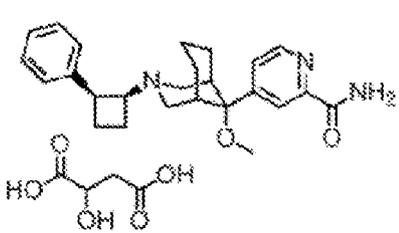
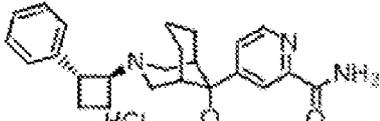
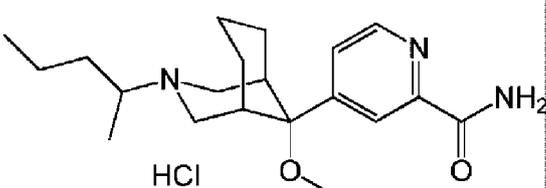
	63	AA	***
	64	AAA	***
	65	AAA	***
	66	AA	**
	67	AA	**
	68	AA	**
	69	A	*
	70	A	**
	71	A	*

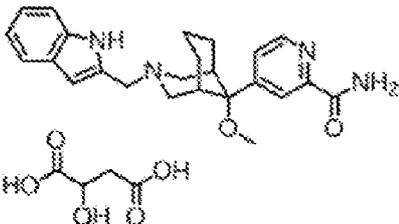
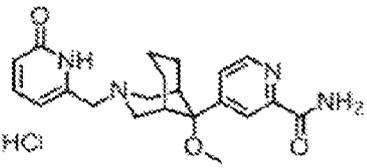
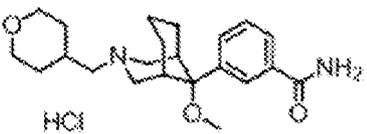
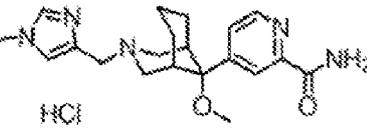
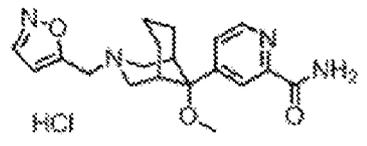
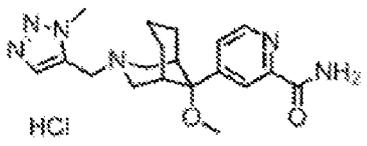
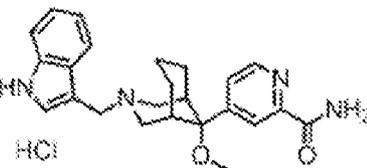
 <p>HCl</p>	72	Λ	**
 <p>HCl</p>	73	AAA	***
 <p>HCl</p>	74	AA	**
 <p>HCl</p>	75	AAA	***
 <p>HCl</p>	76	AA	**
 <p>HCl</p>	77	AAA	***
 <p>HCl</p>	78	AA	**
 <p>HCl</p>	79	AA	**
 <p>HCl</p>	80	NT	*
 <p>HCl</p>	81	AA	***

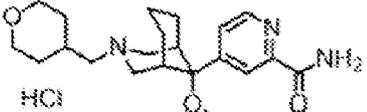
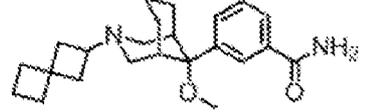
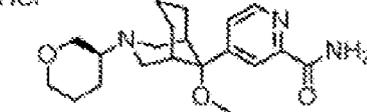
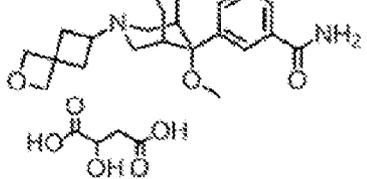
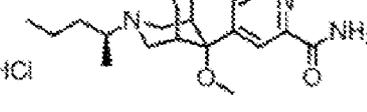
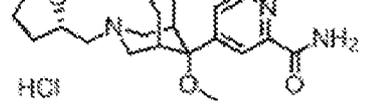
 HCl	82	AA	**
 HCl	83	AA	**
 HCl	84	NT	*
 HCl	85	AA	**
 HCl	86	AA	**
 HCl	87	AAA	***
 HCl	88	A	**
 HCl	89	AAA	***
 HCl	90	AA	**

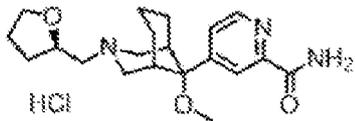
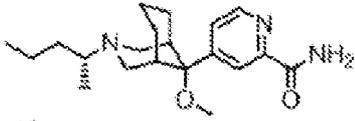
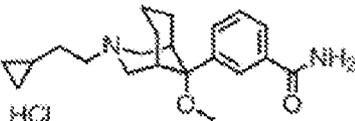
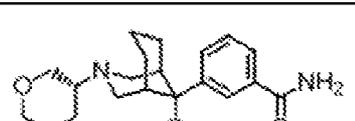
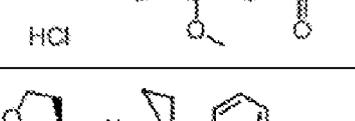
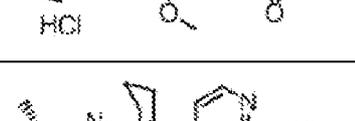
 <p>HCl</p>	91	AA	**
 <p>HCl</p>	92	A	*
 <p>HCl</p>	93	AA	**
 <p>HCl</p>	94	AA	***
 <p>HCl</p>	95	A	**
 <p>HCl</p>	96	AA	***
 <p>HCl</p>	97	AA	***
 <p>HCl</p>	98	AA	*
 <p>HCl</p>	99	AA	**

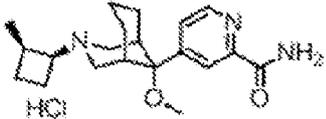
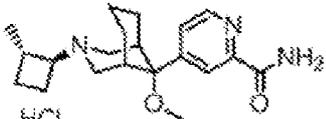
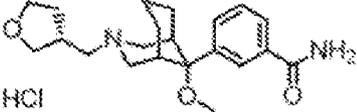
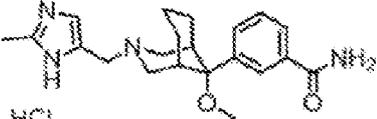
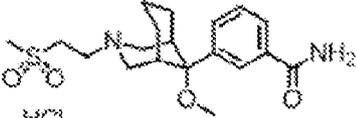
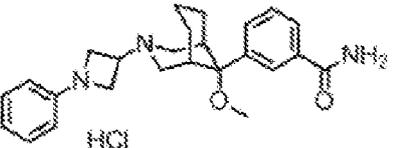
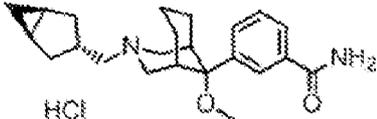
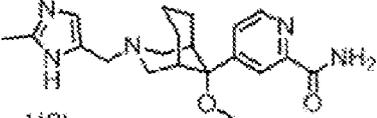
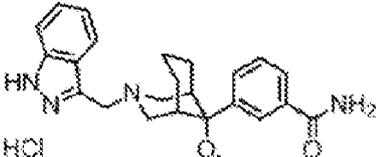
 HCl	100	AA	***
 HCl	101	A	**
 HCl	102	AA	***
 HCl	103	A	**
 HCl	104	AA	***
 HCl	105	NT	*
 HCl	106	AAA	***
 HCl	107	A	**
 HCl	108	AA	**
 HCl	109	AAA	***

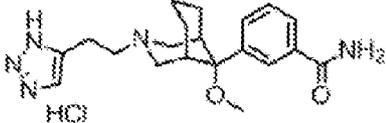
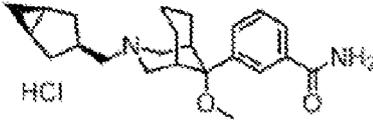
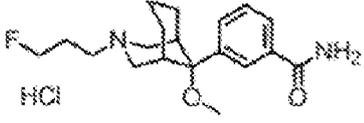
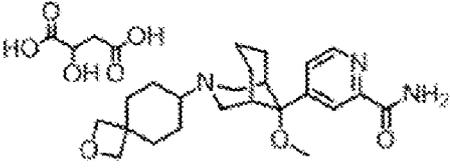
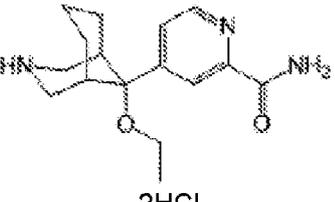
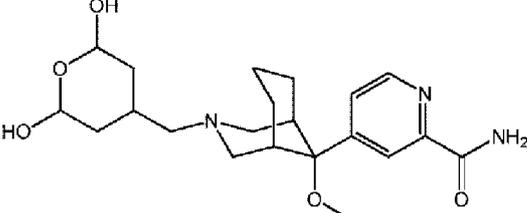
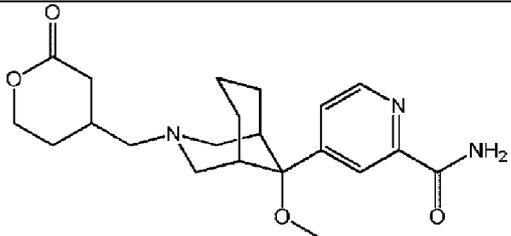
	110	NT	*
	111	A	*
	112	A	**
	113	A	*
	114	A	*
	115	AA	**
	116	NT	*
	117	AA	**
	118	AA	**

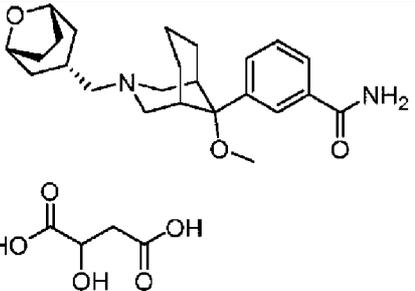
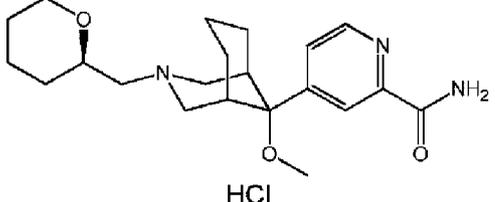
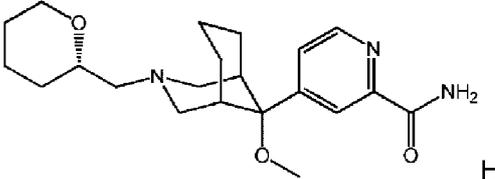
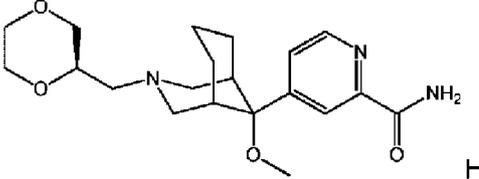
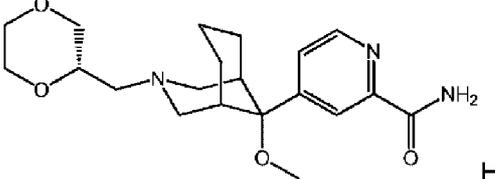
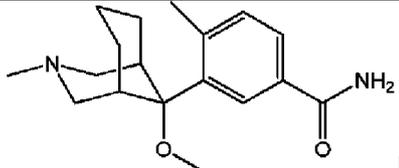
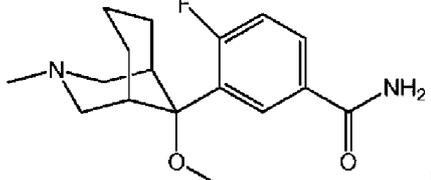
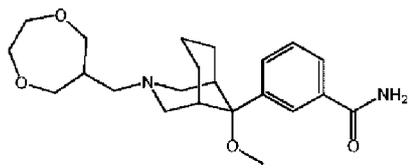
	119	AAA	***
 HCl	120	NT	*
 HCl	121	A	**
 HCl	122	AA	**
 HCl	123	AA	**
 HCl	124	A	*
 HCl	125	NT	*
 HCl	126	AAA	***

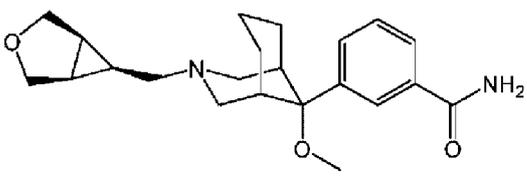
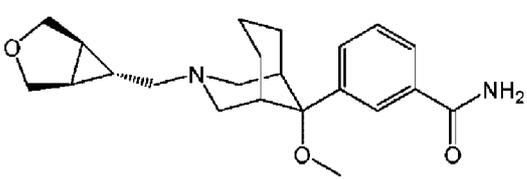
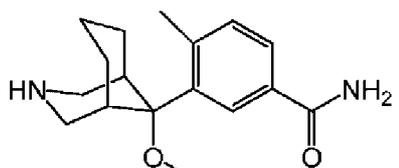
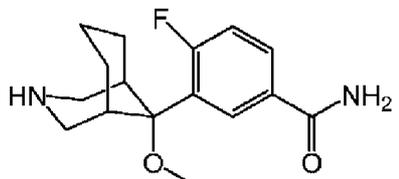
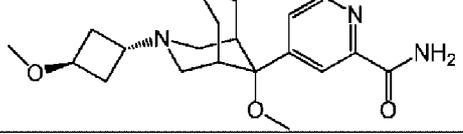
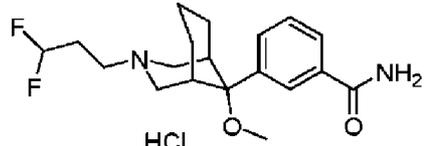
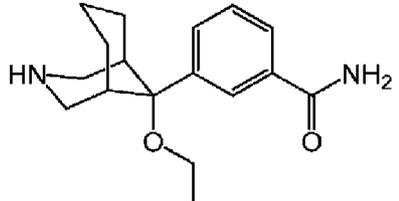
 HCl	127	AA	**
 HCl	128	AA	***
 HCl	129	AAA	***
 HCl	130	AA	***
 HCl	131	AA	**
 HCl	132	A	**
 HCl	133	AAA	***
 HCl	134	AA	***
 HCl	135	AA	**

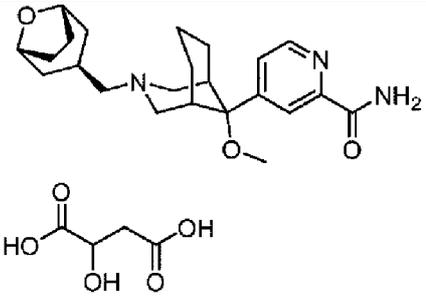
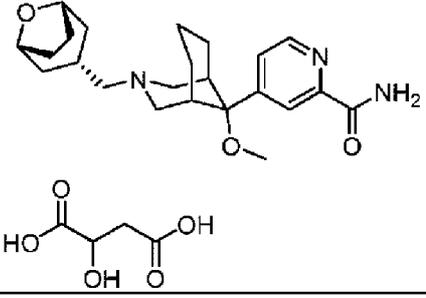
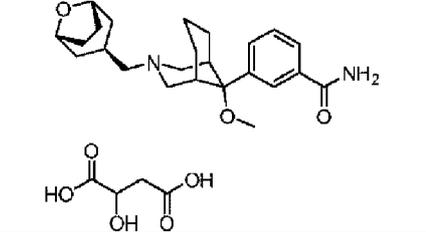
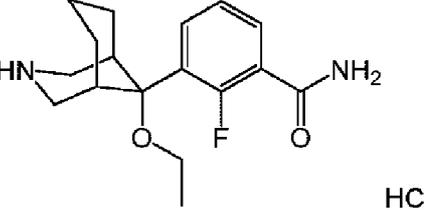
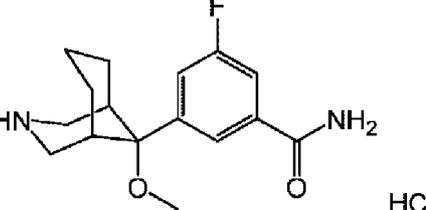
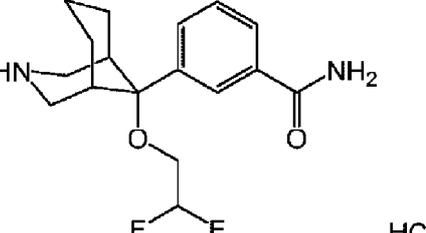
 HCl	136	AA	*
 HCl	137	AA	**
 HCl	138	AAA	***
 HCl	139	AA	***
 HCl	140	AA	***
 HCl	141	AA	***
 HCl	142	AAA	***
 HCl	143	AAA	***
 HCl	144	AA	***
 HCl	145	NT	NT

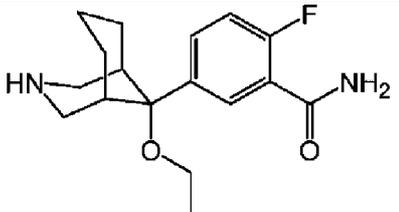
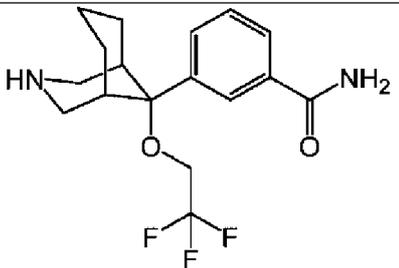
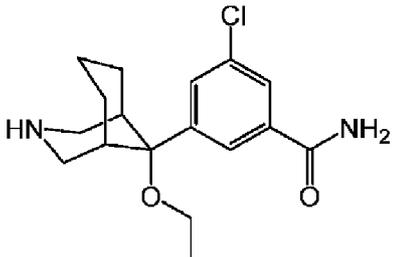
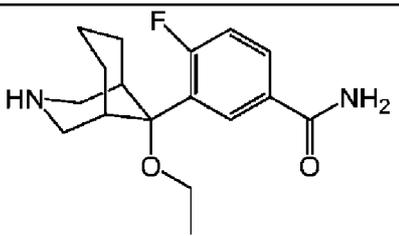
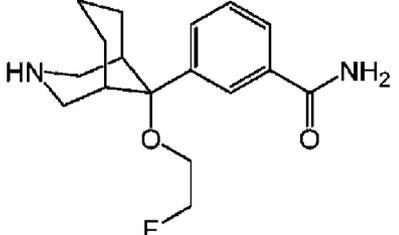
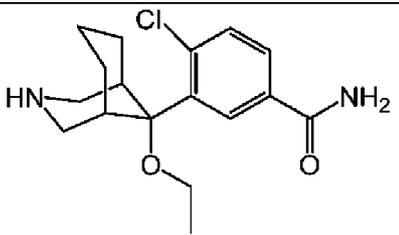
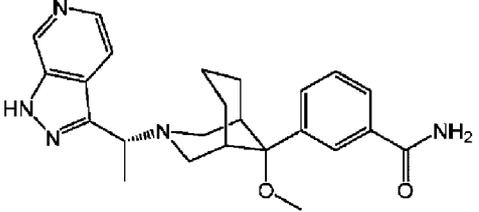
 HCl	146	NT	NT
 HCl	147	AA	**
 HCl	148	AAA	***
 HCl	149	AAA	***
 HCl	150	A	**
 HCl	151	AAA	***
 HCl	152	AAA	***
 HCl	153	AA	***
 HCl	154	AAA	***

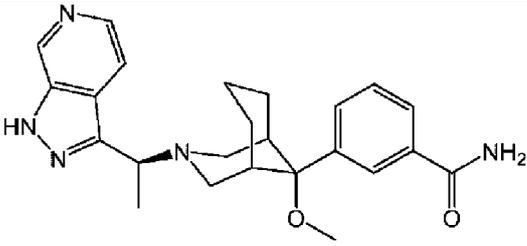
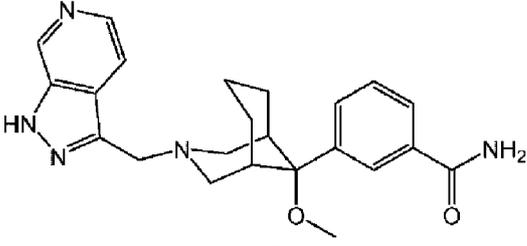
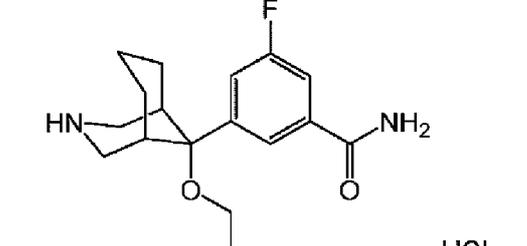
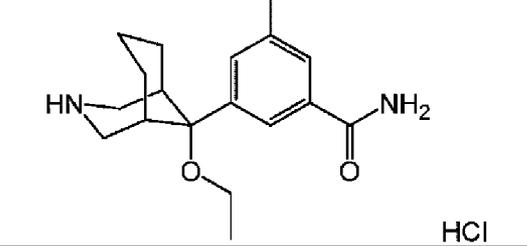
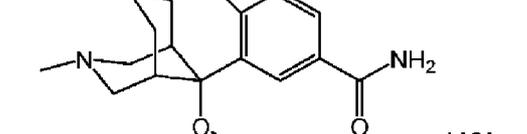
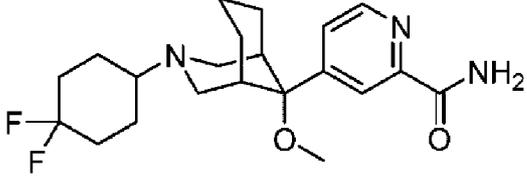
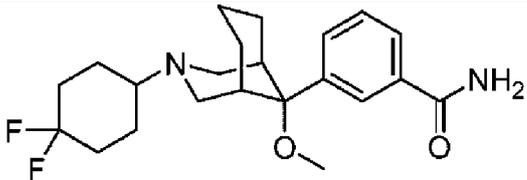
	155	AAA	***
	156	AAA	***
	157	AA	***
	158	AA	**
	161	AA	NT
	162	NT	NT
	163	NT	NT

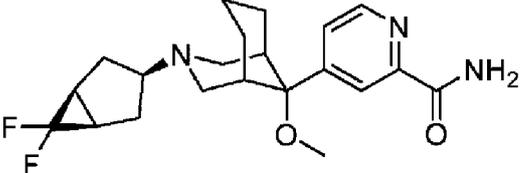
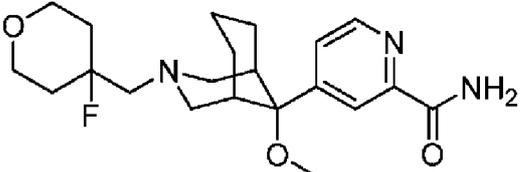
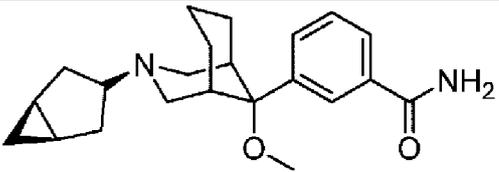
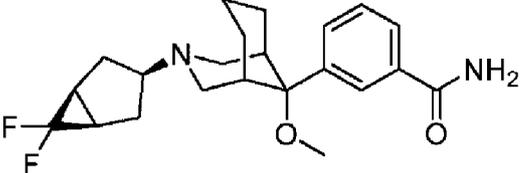
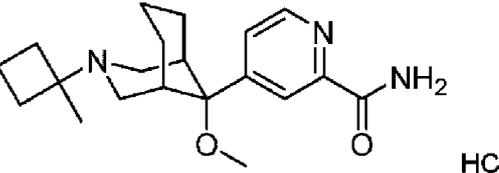
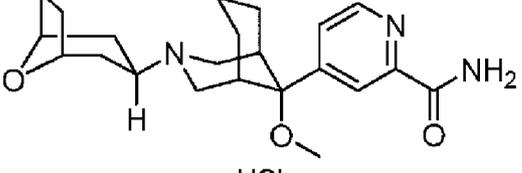
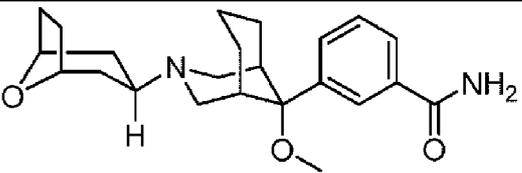
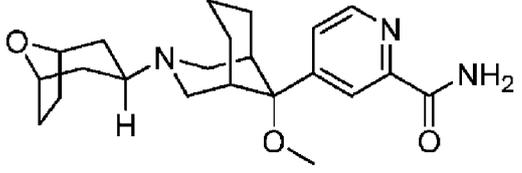
	167	AAA	NT
	168	AA	NT
	169	AA	NT
	170	NT	NT
	171	NT	NT
	172	A	NT
	173	AA	NT
	174	NT	NT

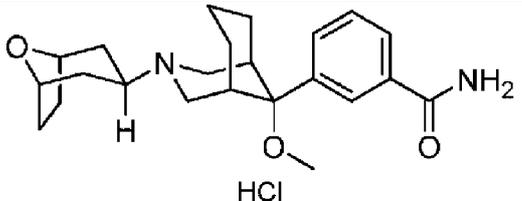
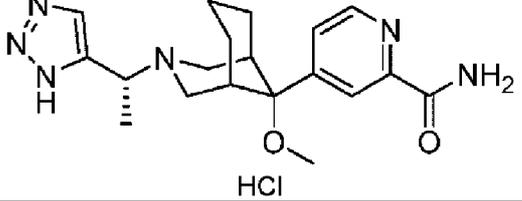
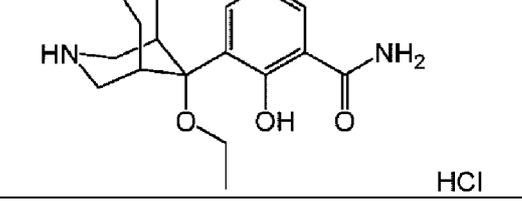
 <p>HCl</p>	175	^^	***
 <p>HCl</p>	176	^^^	***
	177	NT	NT
	178	NT	NT
	179	NT	NT
 <p>HCl</p>	159	^^^	***
 <p>HCl</p>	160	^^	**

	164	^^	NT
	165	^^	NT
	166	^^^	NT
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	180	^	*
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	181	^^	NT
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	182	^^	*

 <p style="text-align: right;">HCl</p>	183	Λ	*
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	184	ΛΛ	NT
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	185	Λ	NT
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	186	ΛΛ	NT
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	187	ΛΛ	*
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	188	Λ	*
 <p style="text-align: right;">HCl</p>	189	ΛΛ	NT

 <p style="text-align: center;">HCl</p>	190	^^^	NT
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	191	^^	NT
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	192	^^	NT
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	193	^	NT
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	194	^^	NT
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	195	^	**
 <p style="text-align: center;">HCl</p>	196	^^	***

 <p>HCl</p>	197	AAA	***
 <p>HCl</p>	198	NT	*
 <p>HCl</p>	199	AAA	***
 <p>HCl</p>	200	AAA	***
 <p>HCl</p>	201	AA	NT
 <p>HCl</p>	202	A	*
 <p>HCl</p>	203	A	**
 <p>HCl</p>	204	AA	NT

 HCl	205	^^^	NT
 HCl	206	^	NT
 HCl	207	^	NT

NT= не проверен

* $K_i > 5$ нМ; ** K_i 1-5 нМ (включительно);*** $K_i < 1$ нМ

^ $EC_{50} > 75$ нМ; ^^ EC_{50} 10-75 нМ (включительно); ^^^ $EC_{50} < 10$ нМ

Раскрытые соединения могут иметь один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо в R- или S-конфигурации. В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, присутствуют в оптически активных или рацемических формах. Следует понимать, что описанные в настоящем документе соединения включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинацию, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе.

Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, в том числе в качестве неограничивающего примера, путем разделения рацемической формы с помощью методов перекристаллизации, синтеза из оптически активных исходных материалов, хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы. В одном варианте осуществления смесь двух или более изомеров используется в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе. В другом варианте осуществления, чистый изомер используется в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе. В другом варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, включают один или несколько хиральных центров. Эти соединения получают любыми способами, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез или разделение смеси энантиомеров или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров достигается любыми способами, включая, в качестве неограничивающего примера, химические процессы, ферментативные процессы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

В одном варианте осуществления раскрытые соединения могут находиться в виде

таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают изотопно-меченые соединения, где один или несколько атомов заменены атомом, имеющим такое же атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S . В одном варианте осуществления изотопно-меченые соединения полезны в исследованиях распределения лекарственного средства или субстрата в тканях. В другом варианте осуществления, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает более высокую метаболическую стабильность (например, увеличение *in vivo* периода полураспада или снижение требуемой дозировки). В другом варианте осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, включают изотоп ^2H (т.е. дейтерий).

В еще одном варианте осуществления замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для исследования степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченые соединения получают любым подходящим методом или способами с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

Конкретные соединения, описанные в настоящем документе, и другие соединения, охватываемые одной или несколькими формулами, описанными в настоящем документе, имеющими разные заместители, синтезируют с использованием методов и материалов, описанных в настоящем документе, и как описано, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены в настоящее описание в качестве ссылки). Общие способы получения соединений, как описано в настоящем документе, модифицируют с помощью соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, найденных в формулах, как предусмотрено в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием любых подходящих способов, исходя из соединений, которые доступны из коммерческих источников, или получают с использованием способов, описанных в настоящем документе.

Способы лечения

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в способе лечения заболевания или состояния у субъекта, указанный способ включает введение субъекту соединения по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из боли, депрессии или зависимости, у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению можно использовать для лечения боли у субъекта.

В другом варианте осуществления, боль выбрана из воспалительной боли, термической боли, острой боли, хронической боли, травматической боли, химической боли, ишемической боли, боли, опосредованной центральной нервной системой, боли, опосредованной периферической нервной системой, колющей боли, висцеральной боли, боли при прогрессировании заболевания, мышечно-скелетной боли (например, боль в спине, боль в шее), послеоперационной боли, боли в костях (например, остеоартрит), ноцицептивной боли или нейропатической боли. В другом варианте осуществления боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль или нейропатическую боль. В другом варианте осуществления боль представляет собой мышечно-скелетную боль (например, боль в спине, боль в шее), послеоперационную боль или боль в костях (например, остеоартрит).

В другом варианте осуществления боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль, травматическую боль, химическую боль, ишемическую боль, боль, опосредованную центральной нервной системой, боль, опосредованную периферической нервной системой, колющую боль, висцеральную боль, боль при прогрессировании заболевания, мышечно-скелетную боль и нейропатическую боль.

В еще одном варианте осуществления боль может представлять собой хроническую боль, где боль представляет собой хроническую боль при головной боли, хроническую боль при невропатических состояниях, хроническую боль при состояниях после инсульта или хроническую боль при мигрени.

В еще одном варианте осуществления боль может быть острой болью, где боль представляет собой острую боль от острой травмы, острую боль от травмы или острую боль от операции.

В конкретном варианте осуществления боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль, мышечно-скелетную боль и нейропатическую боль. В другом варианте осуществления боль представляет собой хроническую боль. В другом варианте осуществления боль представляет собой мышечно-скелетную боль.

В одном варианте осуществления боль может быть нейропатической болью, где боль представляет собой нейропатическую боль от алкогольной полинейропатии,

фантомной боли в конечностях, химиотерапии, диабетической боли, боли при ВИЧ-инфекции или СПИДе, рассеянного склероза, опоясывающего лишая, болезни Паркинсона, хирургии позвоночника или постгерпетической невралгии.

В одном варианте осуществления боль может быть воспалительной болью, при этом боль представляет собой боль, связанную с артритом, таким как ревматоидный артрит, ревматоидный спондилит, остеоартрит, подагрический артрит, ювенильный артрит или плечелопаточный периартрит.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению можно использовать для лечения депрессии у субъекта, нуждающегося в этом. Используемый в настоящем документе термин «депрессия» означает «клиническую депрессию» или «большое депрессивное расстройство».

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению можно использовать для лечения депрессивного состояния у субъекта, нуждающегося в этом. В одном из вариантов осуществления депрессивное состояние представляет собой подавленное настроение, снижение концентрации внимания, бессонница, усталость, потеря аппетита, чрезмерное чувство вины и суицидальные мысли. Депрессивное состояние может быть тревожным расстройством, при этом тревожное расстройство представляет собой генерализованное тревожное расстройство, панику или агорафобию. Депрессивное состояние может быть связано с ментальным состоянием, где ментальное состояние представляет собой шизоаффективное расстройство или сезонное аффективное расстройство. Депрессивное состояние может быть связано с хронической или рецидивирующей депрессией. Депрессивным состоянием может быть подавленное настроение, потеря удовольствия, потеря аппетита, нарушение сна, психомоторные изменения, утомляемость или послеродовая депрессия. Депрессивное состояние может быть нарушениями адаптации с депрессивным настроением, синдромом Аспергера, дефицитом внимания, тяжелой утратой, биполярным расстройством I типа, биполярным расстройством II типа, пограничным расстройством и расстройством личности, циклотимией и дистимией, дистимическим расстройством, расстройством гиперактивности, расстройством импульсного контроля, смешанной манией, обсессивно-компульсивным расстройством личности (OCD), параноидальным, сезонным аффективным расстройством, самоистязанием, нарушением сна, расстройством настроения, вызванным употреблением психоактивных веществ, синдром Туретта, тиковым расстройством или трихотилломанией.

В другом варианте осуществления, соединения по изобретению можно использовать для лечения зависимости у субъекта, нуждающегося в этом. Зависимость может быть лекарственной зависимостью или алкогольной зависимостью.

Лекарственную зависимость быть одной или несколькими из опиоидной зависимости (т.е., опиумная наркомания) или стимуляторной зависимостью. Опиоид может быть одним или несколькими из фентанила, морфина, оксиморфона, бупренорфина, гидроморфона, оксикодона, гидрокодона или тому подобное. Наркотическая зависимость

также может быть связана с одним или несколькими из диаморфина (т.е. героина), кокаина, никотина и амфетамина.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению можно использовать для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором субъект имеет толерантность к опиоидным лекарственным средствам, субъект имеет в анамнезе опиоидную зависимость или злоупотребление, субъект находится в группе риска опиоидной зависимости или злоупотребления, или в обстоятельствах, когда желательно, чтобы риск опиоидной наркомании, опиоидной зависимости или симптомы отмены опиоидов у субъекта были сведены к минимуму.

Соединения по изобретению также можно использовать для лечения алкогольной зависимости, которая также может называться алкоголизмом. «Алкоголизм» относится к вызывающему зависимость заболеванию или расстройству, характеризующемуся неспособностью контролировать потребление алкоголя, то есть продолжающимся чрезмерным или компульсивным употреблением алкогольных напитков. Алкоголизм может приводить к изменению способности человека к метаболизму алкоголя. Диагноз алкоголизма может быть поставлен на основании психиатрического обследования.

В одном аспекте соединения, представленные в настоящем документе, полезны при лечении боли, действуя как агонист μ -опиоидного рецептора.

В одном варианте осуществления способов, описанных в настоящем документе, субъектом является человек.

Введение/дозировка/лекарственные формы

В другом аспекте в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не будучи токсичным для пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные средства, соединения или вещества, используемые в сочетании с соединением, возраст, пол, массу, состояние, общее состояние здоровья и предыдущую историю болезни пациента, подлежащего лечению, и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

Врач, например, терапевт или ветеринар, средний специалист в данной области, может легко определить и прописать эффективное количество необходимой фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать введение фармацевтической композиции для дозирования раскрытого соединения с уровнем ниже, чем требуемые для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно

увеличивать дозировку до тех пор, пока желаемый эффект не будет достигнут.

В конкретных вариантах осуществления особенно выгодно получать соединение в виде стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заданное количество заявленного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные лекарственные формы по изобретению обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, присущих области приготовления/составления таких раскрытых соединений для лечения боли, депрессивного расстройства или лекарственной зависимости у пациента.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению получены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления доза раскрытого соединения составляет от примерно 1 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза раскрытого соединения, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 300 мг, или менее примерно 200 мг, или менее примерно 100 мг, или менее примерно 50 мг, или менее примерно 20 мг, или менее примерно 10 мг. Например, доза составляет примерно 10 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг, 200 мг, 220 мг, 240, 260 мг, 280 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг или примерно 600 мг.

Пути введения любой из композиций по изобретению включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, буккальный, сублингвальный или местный. Соединения для использования в изобретении могут быть составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, сублингвальный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и первагинально), интраназально и трансректально), внутривезикулярно, внутривезикулярно, интрадуоденально, внутрижелудочно, интратекально, подкожно, внутримышечно, внутрикожно, внутриартериально, внутривенно, внутрибронхиально, ингаляционным путем и местно. В одном варианте осуществления предпочтительным способом введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки,

капсулы, капли, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, болтушки, пастилки для рассасывания, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухой порошок или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для внутрипузырного введения и тому подобное. Следует понимать, что лекарственные формы и композиции, которые могут быть полезны в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными лекарственными формами и композициями, которые описаны в настоящем документе.

Для перорального применения особенно подходят таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капли и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены любым способом, известным в данной области, и такие композиции могут включать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных нетоксичных фармацевтически вспомогательных веществ, которые подходят для производства таблеток. Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть без покрытия, или они могут быть покрыты с помощью известных способов для придания изящества или задержки высвобождения активных ингредиентов. Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для парентерального введения описанные соединения могут быть составлены для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы или непрерывной инфузии. Могут использоваться суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных способов, вариантов осуществления, формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Такие эквиваленты считались входящими в объем настоящего изобретения и охвачены прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакционной смеси и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давления, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстановители/окислители, с признанными в данной области альтернативами и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в настоящей заявке представлены значения и диапазоны, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими

значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Более того, все значения, которые попадают в эти диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений, также рассматриваются в настоящей заявке.

Следующие ниже примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают идеи или раскрытие настоящего изобретения, как изложено.

Примеры

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует рассматривать как дополнительное ограничение. В практике настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, общепринятые методы органического синтеза, клеточной биологии, клеточной культуры, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии и иммунологии, которые относятся к данной области.

Общие способы

Аналоги пиридинил карбоксиамида - восстановительное аминирование

Суспензию 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (1 экв.) и желаемого альдегида или кетона (2 экв.) в дихлорметане (10 мл/ммоль) и уксусную кислоту (2 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Дихлорметановые фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле или обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением целевого продукта.

Аналоги фенилкарбоксиамида - восстановительное аминирование

К 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлориду (1 экв.) в дихлорметане (10 мл/ммоль) добавляли желаемый альдегид или кетон (2 экв.), затем триэтиламин (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Дихлорметановые фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле или обращенно-фазовой хроматографии на колонке C18 с получением целевого продукта.

Аналоги тиофенилкарбоксиамида по настоящему изобретению (соединения формулы II) синтезируют аналогично аналогам пиридинила и фенила, описанным выше.

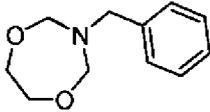
Пример 1: Способы синтеза

Способы синтеза для получения соединений по изобретению являются

легкодоступными для специалистов в данной области.

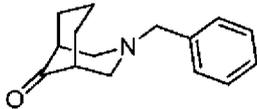
Соединение 26

Синтез 3-бензил-1,5,3-диоксазепана



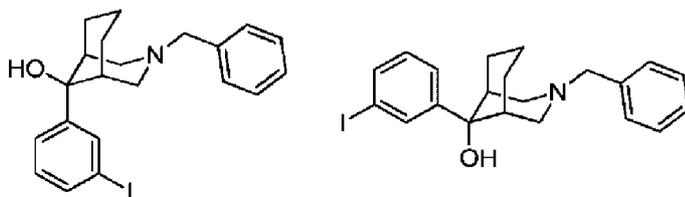
Смесь бензиламина (88,0 г, 0,82 моль), параформальдегида (61,6 г, 2,05 моль) и этиленгликоля (55,0 мл, 0,98 моль) в толуоле (350 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов с ловушкой Дина-Старка. Смесь охлаждали, и затем разделяли между этилацетатом и насыщенным солевым раствором. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бензил-1,5,3-диоксазепана (100,0 г, 68% выход); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 7,20-7,43 (м, 5H), 4,48 (с, 4H), 4,02 (с, 2H), 3,89 (с, 4H).

Синтез (1R,5S)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



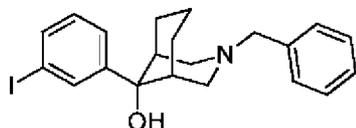
К раствору 3-бензил-1,5,3-диоксазепана (100 г, 0,52 моль) в метаноле (600 мл) при $5^\circ C$ добавляли ацетилхлорид (111 мл, 1,55 моль) в течение 10 минут. После перемешивания в течение 5 минут, добавляли раствор циклогексанона (51 г, 0,52 моль) в метаноле (60 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Смесь выливали в концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в 4,4 М водном растворе хлористоводородной кислоты (500 мл) и нагревали при $50^\circ C$ в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали и выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака. Смесь экстрагировали этилацетатом (x2) и объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40-100% дихлорметаном в гептане, с получением (1R,5S)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (95 г, 50% выход); $[M+H]^+$ 230,13.

Синтез (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Добавляли по каплям н-бутиллитий (1,5 М в гексане, 49,9 мл, 74,8 ммоль) к раствору 1,3-диодбензола (41,2 г, 124,7 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл) при -78°C в атмосфере аргона. Через 40 минут при -78°C , раствор (1R,5S)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (14,3 г, 62,4 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) добавляли по каплям. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и затем выливали в смесь 2 М водного раствора хлористоводородной кислоты и диэтилового эфира. Фазы разделяли и органическую фазу промывали 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты. Кислые фазы объединяли, подщелачивали концентрированным гидроксидом аммония и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные дихлорметановые слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1:2 отношения (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (24,3 г, 90% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,28.

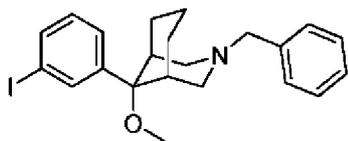
Эпимеризация (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола в (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол



К перемешиваемому раствору (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (24,1 г, 55,6 ммоль), в соотношении 2:1, в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли воду (80 мл), затем 6 М водную серную кислоту (300 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Дополнительно добавляли 6 М водный раствор серной кислоты (100 мл) и реакцию перемешивали в течение 1 часа при 100°C . Реакционную смесь выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 9:2 соотношения (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол:(1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (26,8 г, 100% выход). Очистка 16,5 г этого вещества с помощью хроматографии на силикагеле, при элюировании 0-10% этилацетатом в смеси толуол:гептан (1:1), дала (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (9,3 г); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,54; и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-

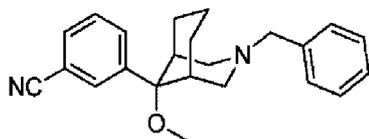
3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол (1,9 г); $[M+H]^+$ 434,29.

Синтез (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



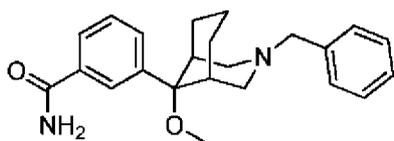
К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (3,99 г, 9,21 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,66 г, 16,58 ммоль). Через 10 минут, добавляли йодметан (0,86 мл, 13,81 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 110 мг, 2,75 ммоль), затем йодметан (0,17 мл, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили выливанием на лед/воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5-7% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (3,24 г, 78% выход); $[M+H]^+$ 448,30.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



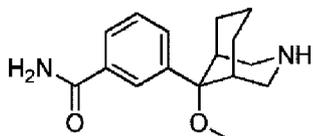
К раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (3,24 г, 7,20 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (35 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,66 г, 0,72 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,80 г, 1,50 ммоль). После нагревания до 50°C, добавляли цианид цинка (0,51 г, 4,34 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором гидрокарбоната натрия, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Продукт экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), насыщенным солевым раствором (x1), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (1,89 г); $[M+H]^+$ 347,36.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



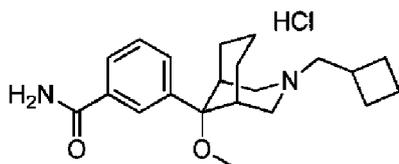
К 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрилу (1,89 г, 5,50 ммоль) добавляли трет-бутанол (55 мл), затем гидроксид калия (1,53 г, 27,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным солевым раствором (x1), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50-66% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (1,03 г, 39% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 365,38.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



Смесь 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (980 мг, 2,70 ммоль), 20% гидроксида палладия на углероде (98 мг) и формиата аммония (1,70 г, 27,00 ммоль) в метаноле (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Добавляли дополнительно формиат аммония (1,70 г, 27,00 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (49 мг) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, тщательно промывая метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и концентрированном водном растворе аммиак/вода (1:1) и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (273 мг, 37% выход); $[M+H]^+$ 275,18.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(циклобутилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

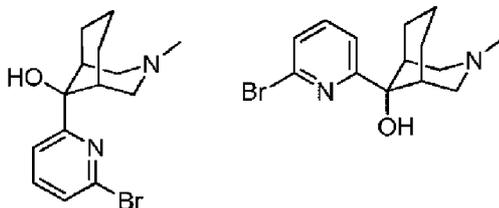


К водному раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

ил)бензамида (100 мг, 0,36 ммоль), разбавленному тетрагидрофураном (10 мл), добавляли циклобутан карбоксальдегид (0,19 мл, 3,9 М в дихлорметане, 0,74 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (155 мг, 0,73 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакцию гасили добавлением водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Водную фазу разбавляли тетрагидрофураном (10 мл), затем циклобутан карбоксальдегид (0,19 мл, 3,9 М в дихлорметане, 0,74 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (155 мг, 0,73 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли дополнительно циклобутил карбоксальдегид (0,38 мл, 3,9 М в дихлорметане, 1,48 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (310 мг, 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 18 часов. Смесь гасили добавлением водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклобутилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (18 мг, 14% выход). К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(циклобутилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (18 мг, 0,05 ммоль) в этилацетате (6 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (30 мкл, 0,06 ммоль). Через 10 минут, смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклобутилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (20 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 343,21; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,75 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,44 (шир. с, 4H), 3,10 (д, 2H), 2,86 (шир. с, 2H), 2,76-2,59 (м, 4H), 2,09-1,96 (м, 2H), 1,94-1,54 (м, 8H), 1,53-1,31 (м, 2H).

Соединение 33

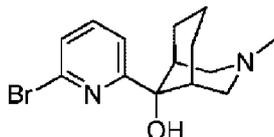
Синтез (1R,5S,9s)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Раствор 2,6-дибромпиридина (928 мг, 3,92 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) охлаждали до $-78^{\circ}C$. Добавляли н-бутиллитий (1,6 М в гексане, 2,61 мл, 3,92 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли по каплям раствор (1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (500 мг, 3,26 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл). Через 15 минут, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавлен насыщенный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым

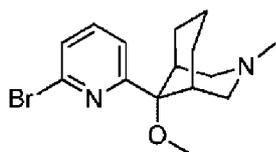
раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением смеси (1R,5S,9s)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (306 мг) и (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (341 мг); $[M+H]^+$ 311,15, 313,15.

Эпимеризация (1R,5S,9s)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола в (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол



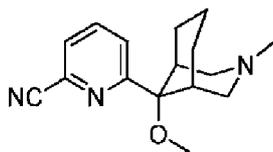
Раствор (1R,5S,9s)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (341 мг, 1,10 ммоль) в 6 М серной кислоте (10 мл) нагревали при $100^\circ C$ в течение 40 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли со смешанными фракциями с предыдущей стадии и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (421 мг, 41% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 311,20, 313,20.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана



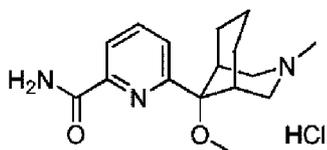
К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (421 мг, 1,35 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 108 мг, 2,71 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 30 минут. Добавляли йодметан (0,10 мл, 1,62 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5-10% метанолом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (413 мг, 94% выход); $[M+H]^+$ 325,15, 327,10.

Синтез 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила



Раствор (1R,5S,9r)-9-(6-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (360 мг, 1,11 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) дегазировали в атмосфере аргона в течение 10 минут. Добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (256 мг, 0,22 ммоль), затем цианид цинка (156 мг, 1,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, затем экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила в виде не совсем белого твердого вещества (175 мг 52% выход); [M+H]⁺ 272,22.

Синтез 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

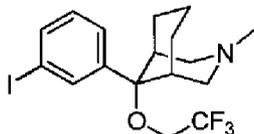


К раствору 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (175 мг, 0,65 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли гидроксид калия (181 мг, 3,22 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 90 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4-5% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (141 мг, 75% выход). К раствору 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (141 мг, 0,49 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,47 мл, 0,95 ммоль) по каплям и смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении и твердое вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 6-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (159 мг, 100% выход); [M+H]⁺

290,12; ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,44 (шир. с, 1H), 8,09-7,97 (м, 2H), 7,92 (шир. с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,57 (шир. с, 1H), 3,56 (дд, 2H), 3,49-3,34 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,81 (д, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,01-1,71 (м, 3H), 1,71-1,51 (м, 2H) 1,33-1,19 (м, 1H).

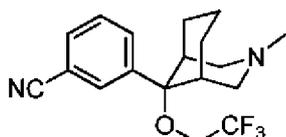
Соединение 37

Синтез (1R,5S,9r)-9-(3-иодфенил)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонана



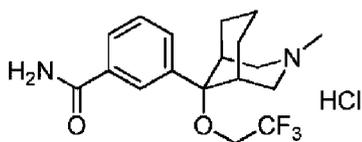
Смесь (1R,5S,9r)-9-(3-иодфенил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (300 мг, 0,81 ммоль) и 3 М серной кислоты в 2,2,2-трифторэтаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане, затем 10% метанолом в дихлорметане. Полученное масло дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50% этилацетатом в дихлорметане, затем 10% метанолом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(3-иодфенил)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (269 мг, 76% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440,25.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(3-иодфенил)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (230 мг, 0,52 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (121 мг, 0,11 ммоль), затем цианид цинка (74 г, 0,63 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 110°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (300 мг); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,26.

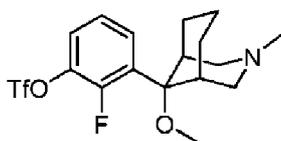
Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтокси)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (177 мг, 0,54 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли гидроксид калия (147 мг, 2,62 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 90 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, объединяли со второй порцией, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ, продукт экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (93 мг, 47% за 2 стадии). К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (93 мг, 0,26 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,15 мл, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-метил-9-(2,2,2-трифторэтоксид)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (102 мг, 100%); [M+H]⁺ 357,15; ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): 8,44 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,49 (с, 1H), 3,66 (д, 2H), 3,60-3,44 (м, 2H), 3,43-3,26 (м, 2H), 3,04 (шир. с, 2H), 2,77 (д, 3H), 2,01-1,72 (м, 3H), 1,66-1,44 (м, 2H), 1,40-1,17 (м, 1H).

Соединение 39

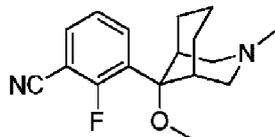
Синтез 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил трифторметансульфоната



К раствору 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенола (144 мг, 0,52 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (240 мг, 0,67 ммоль) и триэтиламин (93 мкл, 0,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали концентрированным водным аммиаком и водную фазу обратно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане, с получением 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил

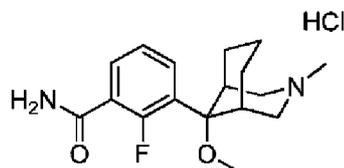
трифторметансульфоната (185 мг, 87% выход); $[M+H]^+$ 412,29.

Синтез 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил трифторметансульфоната (180 мг, 0,44 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (100 мг, 0,09 ммоль), затем цианид цинка (51 мг, 0,44 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 100°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным соевым раствором и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали разведенным соевым раствором (x3), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане, с получением 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (84 мг, 67% выход); $[M+H]^+$ 289,26.

Синтез 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

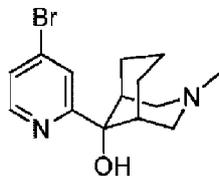


К раствору 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (84 мг, 0,29 ммоль) в промышленных метилированных спиртах (10 мл) добавляли диметилсульфоксид (2 мл), гидроксид калия (122 мг, 2,20 ммоль) и пероксид водорода (37% водный раствор, 0,20 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение 2 часов, разбавляли водой и насыщенным соевым раствором, и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, затем далее очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (21 мг, 24% выход). К раствору 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (21 мг, 0,07 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (38 мкл, 0,08 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 2-фтор-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-

метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (24 мг, 93% выход); $[M+H]^+$ 307,11; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,62 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,25 (т, 1H), 3,50-3,37 (м, 4H), 3,10 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,94-1,69 (м, 3H), 1,61-1,38 (м, 3H).

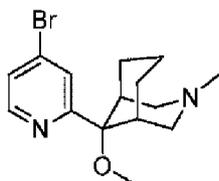
Соединение 44

Синтез (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Раствор 2,4-дибромпиридина (1,16 г, 4,89 ммоль) в толуоле (10 мл) охлаждали до $-78^\circ C$. Добавляли по каплям n -бутиллитий (1,5 М в гексане, 3,26 мл, 4,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли раствор (1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,75 г, 4,89 ммоль) в толуоле (2 мл) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 2-5% аммиак/метанол в дихлорметане, затем далее очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,24 г, 15% выход); $[M+H]^+$ 319,98.

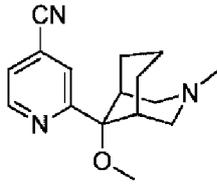
Синтез (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (235 мг, 0,76 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 60 мг, 1,51 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли йодметан (56 мкл, 0,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным солевым раствором (x2), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (133 мг, 54% выход); $[M+H]^+$ 327,19.

Синтез 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

ил)изоникотинонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(4-бромпиридин-2-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (130 мг, 0,40 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (92 мг, 0,08 ммоль), затем цианид цинка (57 мг, 0,49 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным солевым раствором (x2), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)изоникотинонитрила (74 мг, 81% выход); [M+H]⁺ 272,24.

Синтез 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)изоникотинамид гидрохлорида

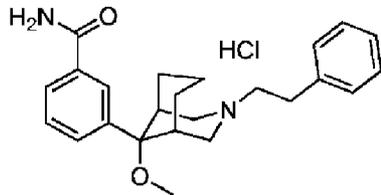


К раствору 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)изоникотинонитрила (70 мг, 0,26 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли карбонат калия (107 мг, 0,77 ммоль). Добавляли по каплям пероксид водорода (35%, 0,10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой, затем водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)изоникотинамида (66 мг, 88% выход). К раствору 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)изоникотинамида (66 мг, 0,23 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,23 мл, 0,46 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 2-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

ил)изоникотинамид гидрохлорида (69 мг, 93% выход); $[M+H]^+$ 290,19; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,76 (д, 1H), 8,51 (шир. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,95 (д, 1H), 7,85-7,31 (м, 2H), 3,56 (дд, 2H), 3,45-3,33 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,78 (д, 6H), 2,04-1,53 (м, 5H), 1,33-1,88 (м, 1H).

Соединение 24

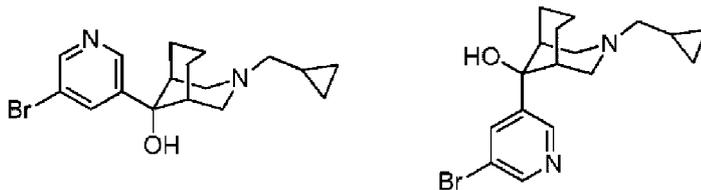
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-фенэтил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 379,10; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,33-7,17 (м, 5H), 3,66-3,50 (м, 4H), 3,35-3,26 (м, 2H), 3,08-3,98 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,81-1,55 (м, 4H), 1,48-1,32 (м, 2H).

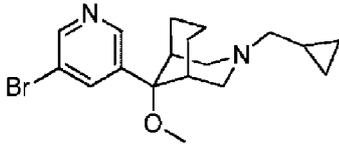
Соединение 28

Синтез (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



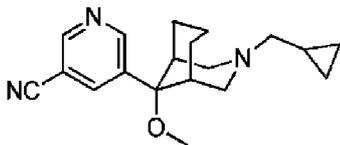
К суспензии 3,5-дибромпиридина (14,70 г, 62,0 ммоль) в толуоле (220 мл) при $-78^\circ C$ в атмосфере аргона, добавляли н-бутиллитий (1,5 М в гексане, 42,00 мл, 63,0 ммоль) по каплям в течение 10 минут, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов. Раствор (1R,5S)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (4,00 г, 20,6 ммоль) в толуоле (60 мл) добавляли в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до $-10^\circ C$ и перемешивали в течение 1,5 часов. Смесь гасили водным раствором хлорида аммония и водой, затем экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-50% этилацетатом в толуоле, с получением (1R,5S,9s)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (1,80 г, 25% выход); $[M+H]^+$ 351,19 и (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола. (1R,5S,9r)-9-(5-Бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-40% этилацетатом в толуоле, с получением (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,88 г, 12% выход); $[M+H]^+$ 351,16.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



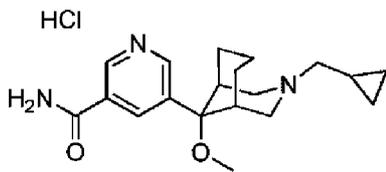
К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (450 мг, 1,28 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 102 мг, 2,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли йодметан (80 мкл, 1,28 ммоль) и смесь перемешивали в течение 45 минут. Добавляли дополнительно йодметан (10,0 мкл, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь гасили метанолом и водой, затем экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (300 мг, 64% выход); $[M+H]^+$ 365,15.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)нитрилонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(5-бромпиридин-3-ил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (244 мг, 0,67 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (77 мг, 0,07 ммоль) и смесь нагревали до 80°C. Добавляли цианид цинка (155 мг, 1,33 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18), затем далее очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)нитрилонитрила (148 мг, 70% выход); $[M+H]^+$ 312,25.

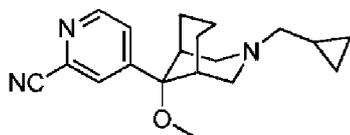
Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинамид гидрохлорида



К раствору 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинитрила (148 мг, 0,48 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) добавляли гидроксид калия (135 мг, 2,41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинамида (102 мг, 65% выход). К раствору 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинамида (34 мг, 0,10 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (52 мкл, 0,10 ммоль) медленно при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинамид гидрохлорида (38 мг, колич.); [M+H]⁺ 330,11; ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): 9,02 (д, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,28 (с, 1H), 3,60 (д, 2H), 3,54-3,41 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 1,96-1,76 (м, 3H), 1,62-1,29 (м, 3H), 1,25-1,11 (м, 1H), 0,64 (дд, 2H), 0,43 (дд, 2H).

Соединение 27

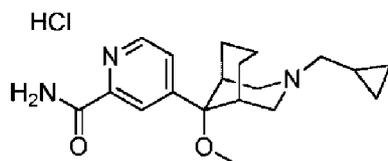
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (275 мг, 0,86 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (78 мг, 0,09 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (48 мг, 0,09 ммоль). После нагревания до 80°C, добавляли цианид цинка (200 мг, 1,71 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывали этилацетатом. Фильтрат промывали водой (x2), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 15-20%

этилацетатом в толуоле, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (150 мг, 56% выход); $[M+H]^+$ 312,25.

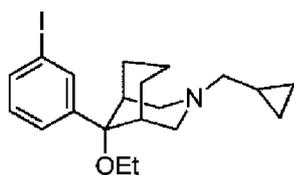
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (150 мг, 0,48 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли гидроксид калия (135 мг, 2,40 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2,5 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (110 мг, 69% выход). К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (110 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,20 мл, 0,40 ммоль) медленно при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (117 мг, 96% выход); $[M+H]^+$ 330,11; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,65 (д, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 3,67 (д, 2H), 3,54 (д, 2H), 2,99 (д, 2H), 2,91 (шир. с, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,68-1,34 (м, 4H), 1,11-0,94 (м, 1H), 0,63 (дд, 2H), 0,31 (дд, 2H).

Соединение 30

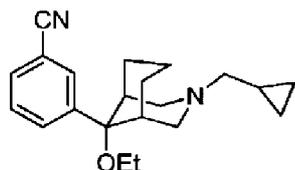
Синтез (1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (688 мг, 1,73 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 140 мг, 3,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли иодэтан (0,28 мл, 3,46 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 часов. Далее добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 140 мг, 3,46 ммоль), затем иодэтан (0,28 мл, 3,46 ммоль) и

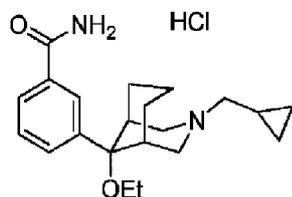
реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (x3), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40% этилацетатом в толуоле, с получением (1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (500 мг, 68% выход); $[M+H]^+$ 426,22.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (500 мг, 1,17 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (203 мг, 0,18 ммоль) и смесь нагревали до 80°C, затем добавляли цианид цинка (138 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане, затем далее очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 10-20% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (80 мг, 20% выход); $[M+H]^+$ 325,27.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

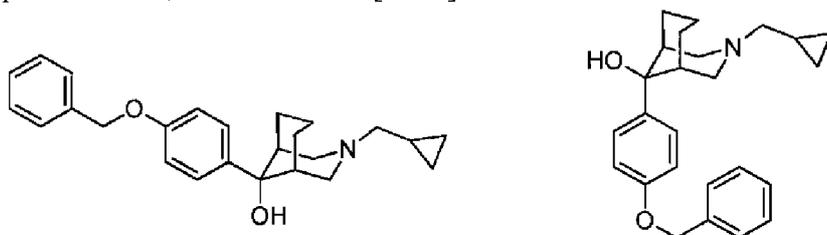


К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (80 мг, 0,25 ммоль) в трет-бутаноле (6 мл) добавляли гидроксид калия (70 мг, 1,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, охлаждали, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной

фазой (С18), затем далее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (43 мг, 51% выход). К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (43 мг, 0,13 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (75 мкл, 0,15 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (40 мг, 84% выход); $[M+H]^+$ 343,14; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,83 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 3,72-3,58 (м, 4H), 3,04 (д, 2H), 3,01-2,91 (м, 4H), 1,90-1,34 (м, 6H), 1,18-0,98 (м, 1H), 0,87 (т, 3H), 0,70 (дд, 2H), 0,38 (дд, 2H).

Соединение 31

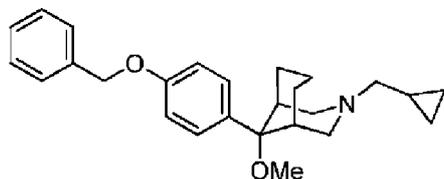
Синтез (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



К раствору 1-(бензилокси)-4-иодбензола (2,88 г, 9,29 ммоль) в тетрагидрофуране (54 мл) при -78°C в атмосфере аргона, добавляли н-бутиллитий (1,7 М в гексане, 4,80 мл, 8,11 ммоль) по каплям, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли по каплям раствор (1R,5S)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1,12 г, 5,79 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь гасили водой и выливали в 2 М водный раствор хлористоводородной кислоты и диэтилового эфира. Полученный осадок собирали фильтрацией. К осадку добавляли концентрированный водный аммиак и смесь экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные дихлорметановые фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (550 мг, 25% выход); $[M+H]^+$ 378,33. Фазы фильтрата разделяли и эфирную фазу экстрагировали 2 М водным раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные кислотные фазы подщелачивали добавлением концентрированного водного аммиака и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные дихлорметановые фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане,

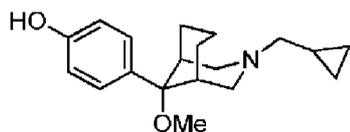
с получением (1R,5S,9s)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (1,10 г, 50% выход); $[M+H]^+$ 378,33.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



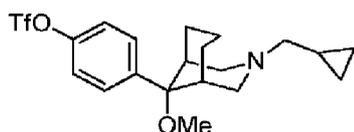
К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (650 мг, 1,75 ммоль) в N, N-диметилформамиде (6 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 80 мг, 2,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли иодметан (0,17 мл, 2,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Далее добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 100 мг, 2,50 ммоль), затем иодметан (0,17 мл, 2,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь гасили выливанием в лед/воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (650 мг, 96% выход); $[M+H]^+$ 392,12.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенола



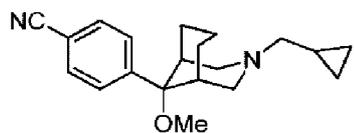
К перемешиваемому раствору (1R,5S,9r)-9-(4-(бензилокси)фенил)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (540 мг, 1,38 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) и промышленных метилированных спиртов (18 мл) в атмосфере аргона добавляли 20% гидроксид палладия на углероде (162 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенола (500 мг), который использовали без очистки; $[M+H]^+$ 302,24.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил трифторметансульфоната



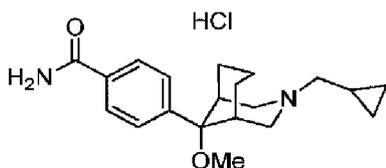
К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенола (300 мг, 1,00 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (355 мг, 1,00 ммоль), затем триэтиламин (0,40 мл, 2,98 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток помещали в этилацетат. Раствор промывали смесью концентрированного водного аммиака:воды 1:1 (x3), затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 10-50% этилацетатом в гептане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил трифторметансульфоната (268 мг, 45% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 434,26.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенил трифторметансульфоната (214 мг, 0,49 ммоль) в дегазированном N,N-диметилформамиде (6,5 мл) добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (57 мг, 0,05 ммоль) и смесь нагревали до 50°C до полного растворения. Добавляли цианид цинка (58 мг, 0,49 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 2,5 часов при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (x3), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 40-50% этилацетатом в гептане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (76 мг, 49% выход); $[M+H]^+$ 311,23.

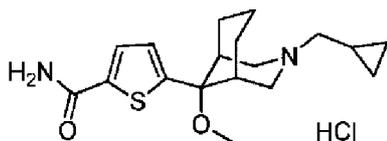
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (90 мг, 0,29 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл) добавляли гидроксид калия (80 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов, охлаждали, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (60 мг, 67% выход). К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (60 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,11 мл, 0,22 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (69 мг, 98% выход); [M+H]⁺ 329,12; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 7,84 (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 3,69 (д, 2H), 3,59 (д, 2H), 3,04 (д, 2H), 2,95 (шир. с, 2H), 2,78 (с, 3H), 1,91-1,39 (м, 6H), 1,15-1,00 (м, 1H), 0,77-0,63 (м, 2H), 0,43-0,32 (м, 2H).

Соединение 36

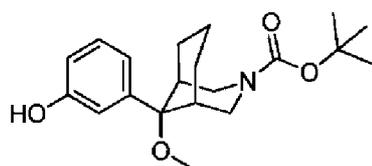
5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 335,14; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 7,51 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,54 (д, 2H), 3,44 (д, 2H), 2,92 (д, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,65 (с, 2H), 1,93-1,67 (м, 4H), 1,61-1,35 (м, 2H), 1,03-0,88 (м, 1H), 0,59 (дд, 2H), 0,26 (дд, 2H).

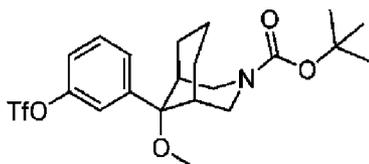
Соединение 35

Синтез (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-гидроксифенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата



К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)фенола (2,46 г, 7,30 ммоль) в этилацетате (75 мл) добавляли ди-*трет*-бутил дикарбонат (1,75 г, 8,02 ммоль), затем 20% гидроксид палладия на углероде (740 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Суспензию фильтровали через слой целита, и промывали этилацетатом и метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-гидроксифенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (1,54 г, 61% выход); $[M+H]^+$ 348,3 и (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)фенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (0,98 г, 30% выход); $[M+H]^+$ 448,5. К раствору (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)окси)фенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (0,98 г, 2,20 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 2 М водный гидроксид натрия (2,50 мл, 5,00 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили и нейтрализовали до pH 7 добавлением 0,5 М водного раствора хлористоводородной кислоты. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, смесь разбавляли водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-гидроксифенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (0,68 г, 89% выход). Общий выход (2,22 г, 88%); $[M+H]^+$ 348,4.

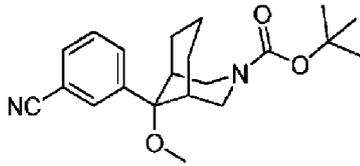
Синтез (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-метокси-9-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата



К раствору (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-гидроксифенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (0,68 г, 1,96 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) (0,72 г, 2,02 ммоль) и триэтиламин (0,82 мл, 5,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток помещали в этилацетат. Раствор промывали смесью 1: 1 концентрированного водного аммиака и воды (x3), затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли со второй порцией и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-метокси-9-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,81 г, 92% выход); $[M+H]^+$ 480,3.

Синтез (1R,5S,9r)-*трет*-бутил
азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата

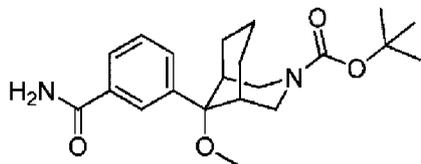
9-(3-цианофенил)-9-метокси-3-



К раствору (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-метокси-9-(3-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,81 г, 5,86 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (35 мл) добавляли тетраакс(трифенилфосфин)палладий(0) (1,35 г, 1,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C, затем добавляли цианид цинка (0,69 г, 5,86 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (x3), и объединенные органические фазы промывали 1:1 насыщенным солевым раствором-водой (x2), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-30% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-цианофенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,24 г); [M+H]⁺ 357,4.

Синтез (1R,5S,9r)-*трет*-бутил
азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата

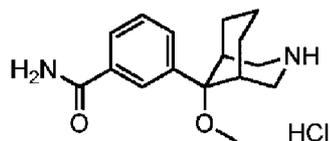
9-(3-карбамоилфенил)-9-метокси-3-



К смеси (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-цианофенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,24 г, 6,29 ммоль) в трет-бутаноле (60 мл) добавляли гидроксид калия (1,76 г, 31,4 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 75-100% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-карбамоилфенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (2,02 г, 92% за 2 стадии); [M-H]⁻ 373,4.

Синтез гидрохлорида

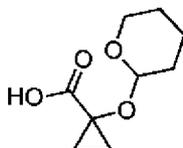
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид



Смесь (1R,5S,9r)-*трет*-бутил 9-(3-карбамоилфенил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (189 мг, 0,51 ммоль) в 2 М хлористоводородной кислоте в диэтиловом эфире (10 мл) перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и растворы декантировали. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (135 мг, 86% выход); $[M+H]^+$ 275,19; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 3,56 (дд, 2H), 3,30 (д, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,79-1,29 (м, 6H).

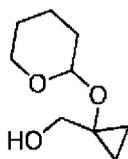
Соединение 46

Синтез 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоновой кислоты



К раствору 3,4-дигидро-2H-пирана (0,61 мл, 6,68 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 1-гидроксил-циклопропанкарбоновую кислоту (620 мг, 6,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли моногидрат *пара*-толуолсульфоновой кислоты (5 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя дихлорметаном, с получением 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоновой кислоты (402 мг, 35% выход); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 4,64 (дд, 1H), 4,15-4,06 (м, 1H), 3,66-3,55 (м, 1H), 1,91-1,81 (м, 1H), 1,77-1,68 (м, 1H), 1,64-1,46 (м, 4H), 1,41 (дд, 1H), 1,34 (дд, 1H), 1,28 (дд, 1H), 1,23-1,13 (м, 1H).

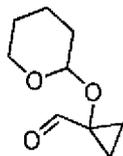
Синтез 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропилметанола



К охлажденному льдом раствору 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбоновой кислоты (400 мг, 2,15 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли алюмогидрид лития (2 М в тетрагидрофуране) (2,15 мл, 4,29 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли воду, затем

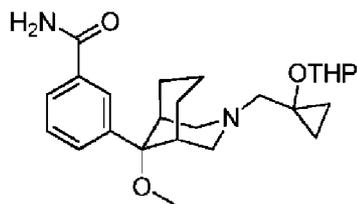
этилацетат и насыщенный тартрат калия-натрия и смесь перемешивали в течение 20 минут. Органическую фазу отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане, с получением 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанола (160 мг, 43% выход); 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 4,68 (дд, 1H), 4,15 (дд, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,10 (дд, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,62-1,43 (м, 4H), 0,98-0,58 (м, 4H).

Синтез 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбальдегида



Раствор оксалилхлорида (0,08 мл, 0,32 ммоль) в дихлорметане (1,8 мл) охлаждали до $-60^\circ C$. Добавляли по каплям диметилсульфоксид (0,14 мл) в дихлорметане (0,30 мл). Через 5 минут, добавляли раствор 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метанола (50 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли триэтиламин (0,20 мл, 1,45 ммоль) и смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали водой, затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбальдегида (55 мг, количественный выход) который использовали непосредственно без очистки; 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 9,65 (с, 1H), 4,68 (дд, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,56-3,44 (м, 1H), 1,92-1,72 (м, 2H), 1,70-1,34 (м, 6H), 1,30-1,19 (м, 2H).

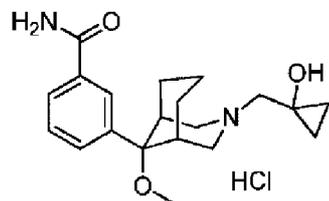
Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)-метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



К раствору 1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропанкарбальдегида (50 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли триэтиламин (27 мкл, 0,20 ммоль), затем 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид (61 мг, 0,20 ммоль) и суспензию перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (187 мг, 0,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле,

элюируя 4% метанолом в дихлорметане, с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (62 мг, 74% выход); $[M+H]^+$ 429,46.

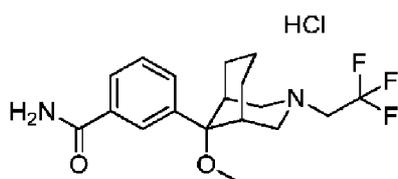
Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)циклопропил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (133 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,50 мл, 1,00 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 90 минут. Смесь выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (106 мг, 99% выход). К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (106 мг, 0,31 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (101 мг, 86% выход); $[M+H]^+$ 345,26; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,61 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,90 (шир. с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,85-1,43 (м, 6H), 0,85 (дд, 2H), 0,65 (дд, 2H).

Соединение 32

3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2,2,2-трифторэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид

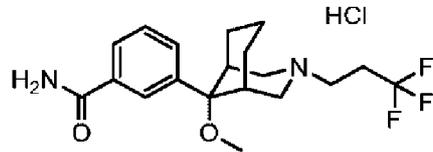


$[M+H]^+$ 357,08; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,38 (с, 1H), 3,20-2,99 (м, 4H), 2,82 (д, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,67-2,54

(м, 2H), 2,54-2,36 (м, 2H), 1,77-1,41 (м, 4H), 1,23-1,06 (м, 1H).

Соединение 34

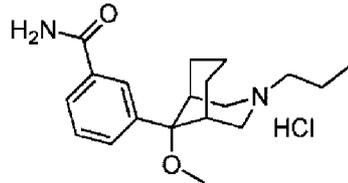
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3,3,3-трифторпропил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 371,17; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,61 (д, 2H), 3,54 (д, 2H), 3,43-3,31 (м, 2H), 2,91 (шир. с, 2H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,82-1,32 (м, 6H).

Соединение 47

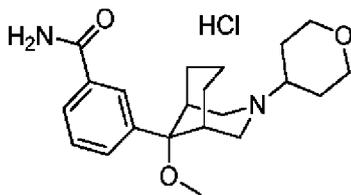
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-пропил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 317,16; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,77 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,46-3,33 (м, 3H), 2,93 (шир. с, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,80-1,15 (м, 12H).

Соединение 45

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

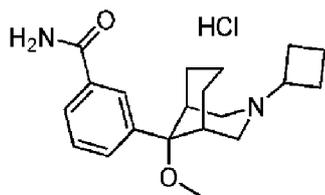


К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли триэтиламин (67 мкл, 0,48 ммоль), затем тетрагидропиран (0,10 мл, 1,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (102 мг, 0,48 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% аммиак/метанол в дихлорметане с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (54 мг, 93% выход). К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (83 мг, 0,23 ммоль) в этилацетате (5 мл) и дихлорметане (7 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,13 мл, 0,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с диэтиловым эфиром и этилацетатом и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (84 мг, 92% выход); $[M+H]^+$ 359,21; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 4,01 (д, 2H), 3,56 (с, 4H), 3,37 (т, 3H), 2,95 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,07 (д, 2H), 1,89-1,28 (м, 8H).

Соединение 42

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-циклобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

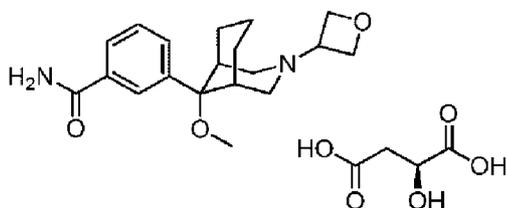


К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (100 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,97 ммоль), затем циклобутанон (0,48 мл, 6,43 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (205 мг, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% аммиак/метанол в дихлорметане с получением 3-((1R,5S,9r)-3-циклобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (78 мг, 74% выход). К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-циклобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (73 мг, 0,22 ммоль) в этилацетате (45 мл) и дихлорметане (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,12 мл, 0,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с диэтиловым эфиром и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-циклобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (78 мг, 96% выход);

$[M+H]^+$ 329,19; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 3,77-3,63 (м, 1H), 3,59-3,27 (м, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,34-2,07 (м, 4H), 1,82-1,27 (м, 8H).

Соединение 50

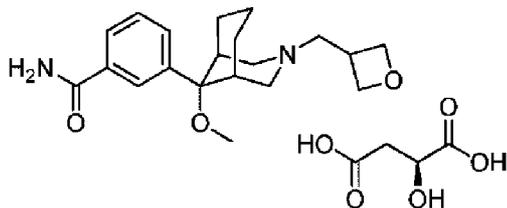
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(оксетан-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 331,33; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 12,35 (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,56 (шир. с, 1H), 4,55-4,41 (м, 4H), 4,21 (дд, 1H), 3,47-3,21 (м, 2H), 2,71-2,52 (м, 11H), 2,44-2,33 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,62-1,43 (м, 2H), 1,21-1,06 (м, 1H).

Соединение 51

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(оксетан-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцината



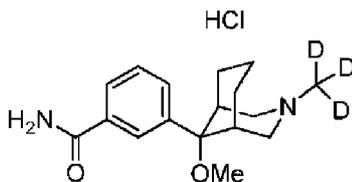
К ледяному раствору оксетан-3-ил метанола (52 мкл, 0,64 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (273 мг, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов с получением раствора оксетан-3-карбальдегида, который использовали непосредственно. К смеси 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (100 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (45 мкл, 0,32 ммоль), затем раствор оксетан-3-карбальдегида (0,64 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (205 мг, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4% аммиак/метанол в дихлорметане и затем далее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Ацетонитрил удаляли при пониженном давлении и водную фазу сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-

3-(оксетан-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (50 мг, 45% выход).

К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(оксетан-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (50 мг, 0,15 ммоль) в этилацетате (3 мл) и дихлорметане (2 мл) добавляли L-яблочную кислоту (19 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(оксетан-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцината (61 мг, 88% выход); $[M+H]^+$ 345,19; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 12,45 (шир. с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,07 (шир. с, 2H), 4,63 (дд, 2H), 4,24 (дд, 2H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,75 (д, 2H), 2,68-2,61 (м, 5H), 2,60-2,24 (м, 7H), 1,69-1,41 (м, 4H), 1,14-1,05 (м, 1H).

Соединение 54

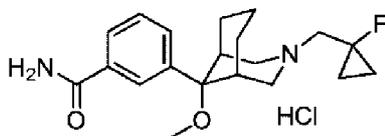
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тридейтериометил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 292,17; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,62 (шир. с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,55 (дд, 2H), 3,45-3,33 (м, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,12-1,93 (м, 1H), 1,83-1,70 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 1H).

Соединение 40

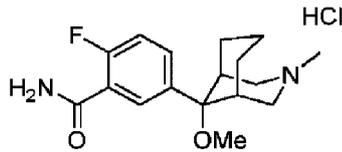
3-((1R,5S,9r)-3-((1-фторциклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 347,17; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,79 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,50 (дд, 1H), 3,81-3,49 (м, 6H), 2,95 (шир. с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,88-1,37 (м, 6H), 1,30-1,14 (м, 2H), 0,86 (дд, 2H).

Соединение 41

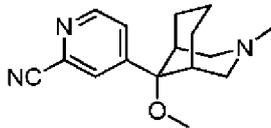
2-фтор-5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 307,18; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,21 (шир. с, 1H), 7,80-7,56 (м, 4H), 7,34 (дд, 1H), 3,54 (дд, 2H), 3,45-3,27 (м, 2H), 2,87 (шир. с, 2H), 2,78 (д, 3H), 2,72 (с, 3H), 1,97-1,67 (м, 3H), 1,63-1,44 (м, 2H), 1,40-1,26 (м, 1H).

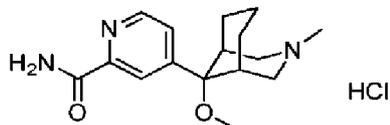
Соединение 43

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-метил-3-азабicyclo[3.3.1]нонана (376 мг, 1,34 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (8 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (367 мг, 0,40 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (223 мг, 0,40 ммоль). После нагревания до 80°C, добавляли цианид цинка (314 мг, 2,67 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывая этилацетатом. Фильтрат промывали водой (x2), затем насыщенным соевым раствором (x1), фильтровали через второй слой целита, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3% метанолом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (276 мг, 76% выход); $[M+H]^+$ 272,38.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



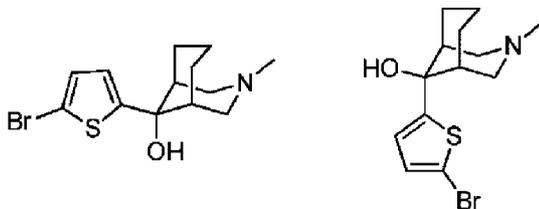
К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (276 мг, 1,02 ммоль) в трет-бутаноле (8,5 мл) добавляли гидроксид калия (285 мг, 5,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 3% аммиак/метанол в

дихлорметане, затем дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (103 мг, 35% выход).

К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (103 мг, 0,36 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,27 мл, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (107 мг, 92% выход); $[M+H]^+$ 290,19; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 3,56 (дд, 2H), 3,48-3,30 (м, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,79 (д, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,19-1,99 (м, 1H), 1,81 (дд, 2H), 1,56-1,38 (м, 2H), 1,35-1,21 (м, 1H).

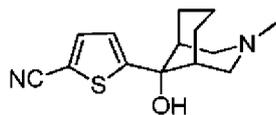
Соединение 48

Синтез (1R,5S,9r)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



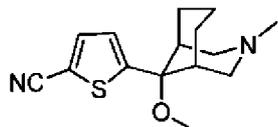
К раствору 2-бром-5-иодотиофена (6,08 г, 21,1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при $-78^\circ C$ в атмосфере аргона, добавляли n -бутиллитий (2,4 М в гексане, 7,70 мл, 18,5 ммоль) по каплям, и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли по каплям раствор (1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (2,02 г, 13,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водой и выливали в 2М водный раствор хлористоводородной кислоты и диэтилового эфира. Фазы разделяли и эфирную фазу экстрагировали 2М водным раствором хлористоводородной кислоты. Объединенные кислотные фазы подщелачивали добавлением концентрированного водного аммиака и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные дихлорметановые фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 15% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9s)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (2,30 г, 55% выход); $[M+H]^+$ 316,15, 318,13; и (1R,5S,9r)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (1,04 г, 25% выход); $[M+H]^+$ 316,15, 318,13.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-9-гидрокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила



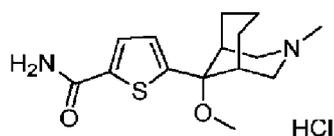
К раствору (1R,5S,9r)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (1,04 г, 3,30 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (25 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,76 г, 0,66 ммоль) и смесь нагревали до 50°C. Добавляли цианид цинка (0,59 г, 3,30 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором гидрокарбоната натрия, фильтровали через слой целита и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 15% этилацетатом в гептане, затем 100% этилацетатом, с получением 5-((1R,5S,9r)-9-гидрокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (0,65 г); [M+H]⁺ 263,16.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила



К водоохлаждаемому раствору 5-((1R,5S,9r)-9-гидрокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (648 мг, 2,47 ммоль) в N, N-диметилформамиде (25 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 119 мг, 2,96 ммоль). Через 15 минут при комнатной температуре, добавляли йодметан (0,15 мл, 2,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь гасили выливанием в лед/воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50-100% этилацетатом в гептане, с получением 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (439 мг); [M+H]⁺ 277,05.

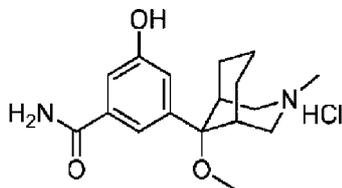
Синтез 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида



К раствору 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (439 мг, 1,59 ммоль) в трет-бутаноле (16 мл) добавляли гидроксид калия (446 мг, 7,94 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (307 мг, 32% за 3 стадии). К раствору 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (307 мг, 1,09 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,66 мл, 1,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (291 мг, 84% выход); $[M+H]^+$ 295,29; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,52 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 3,41 (с, 4H), 2,82 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,63 (с, 2H), 1,93-1,70 (м, 4H), 1,63-1,34 (м, 2H).

Соединение 52

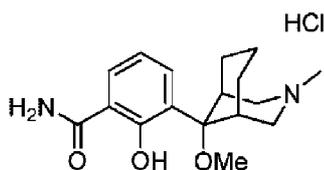
3-гидрокси-5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 305,20; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 9,78 (с, 1H), 8,40 (шир. с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 3,53 (дд, 2H), 3,42-3,26 (м, 2H), 2,88-2,73 (м, 5H), 2,71 (с, 3H), 2,00-1,83 (м, 1H), 1,74 (дд, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H), 1,36-1,24 (м, 1H).

Соединение 49

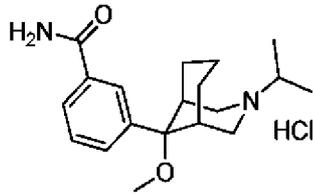
2-гидрокси-3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 305,20; 1H ЯМР (300 МГц, d_3 -MeOD): 7,80 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 6,94 (т, 1H), 3,92 (шир. с, 1H), 3,69-3,45 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,08-1,82 (м, 3H), 1,82-1,66 (м, 2H), 1,64-1,49 (м, 1H).

Соединение 25

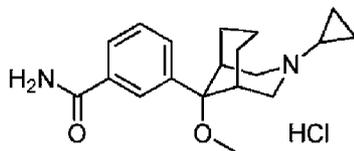
3-((1R,5S,9r)-3-изопропил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид
гидрохлорид



$[M+H]^+$ 317,16; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 3,53 (дд, 2H), 3,47-3,34 (м, 3H), 2,92 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,79-1,42 (м, 5H), 1,42-1,32 (м, 1H), 1,27 (д, 6H).

Соединение 38

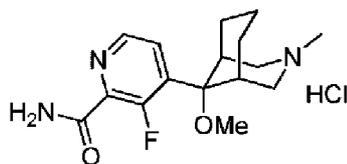
3-((1R,5S,9r)-3-циклопропил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид
гидрохлорид



$[M+H]^+$ 315,18; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,32 (шир. с, 1H), 8,10 (шир. с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,47 (шир. с, 1H), 3,68-3,38 (м, 4H), 2,97 (с, 2H), 2,90-2,79 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,16-2,95 (м, 1H), 1,74 (д, 2H), 1,57-1,38 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,25-1,09 (м, 1H), 0,72 (дд, 2H).

Соединение 53

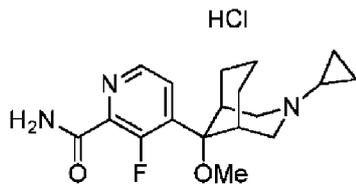
3-фтор-4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 305,17; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,76 (шир. с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,79-7,63 (м, 2H), 3,63-3,47 (м, 2H), 3,43-3,26 (м, 2H), 3,00 (д, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,76 (д, 3H), 2,23-2,01 (м, 1H), 1,95-1,79 (м, 2H), 1,73-1,54 (м, 1H), 1,49-1,24 (м, 2H).

Соединение 57

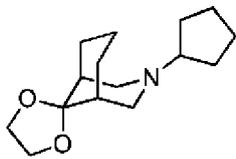
4-((1R,5S,9r)-3-циклопропил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-фторпиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 334,15; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,47 (д, 1H), 8,27 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,78-7,61 (м, 2H), 3,63-3,43 (м, 3H), 3,17-2,71 (м, 7H), 2,56-2,42 (м, 2H), 2,21-1,98 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,69-1,47 (м, 1H), 1,45-1,17 (м, 3H), 0,71 (д, 2H).

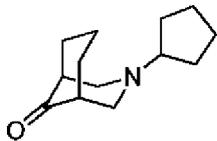
Соединение 55

Синтез (1R,5S)-3-циклопентил-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан]



К раствору (1R,5S)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (1,90 г, 10,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли циклопентанон (6,42 мл, 72,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли частями триацетоксиборгидрид натрия (6,59 г, 31,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь гасили добавлением водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S)-3-циклопентил-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (4,97 г), который использовали без очистки; $[M+H]^+$ 252,08.

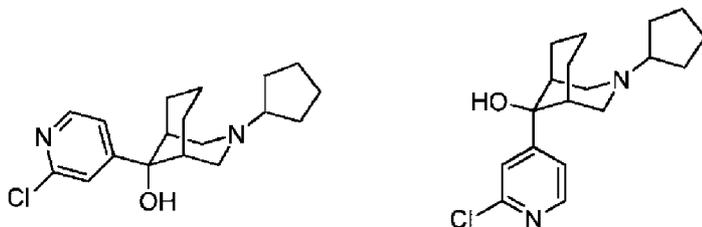
Синтез (1R,5S)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



К раствору (1R,5S)-3-циклопентил-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (2,61 г, 10,4 ммоль) в 1,4-диоксане (8,50 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (8,50 мл) и реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 4 часов. Добавляли затем 1,4-диоксан (10 мл) и реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 18 часов. Добавляли 4 М водный раствор хлористоводородной кислоты (60 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при $60^\circ C$. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили

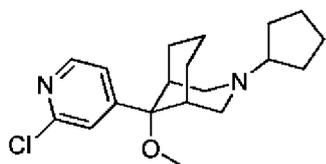
над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1,59 г, 74% выход за 2 стадии); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 208,30.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



К раствору 2-хлор-4-йодпиридина (1,14 г, 4,80 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,0 М в гексане, 2,40 мл, 4,80 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли раствор (1R,5S)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (0,90 г, 4,34 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем нагревали до 0°C . Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-50% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,22 г, 16% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321,29; и смеси (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,60 г, 43% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321,28.

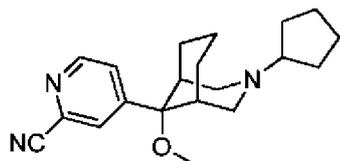
Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (278 мг, 0,87 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 70 мг, 1,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре, затем добавляли йодметан (62 мкл, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Дополнительно добавляли йодметан (20 мкл, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь гасили выливанием в лед/воду и экстрагировали

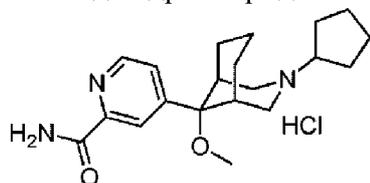
этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 20-30% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (197 мг, 68% выход); $[M+H]^+$ 335,29.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (197 мг, 0,59 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (54 мг, 0,06 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (33 мг, 0,06 ммоль). После нагревания до 60°C, добавляли цианид цинка (138 мг, 1,18 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водным раствором гидрокарбоната натрия, разбавляли этилацетатом, фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-40% этилацетатом в гептане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (166 мг, 87% выход); $[M+H]^+$ 326,34.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

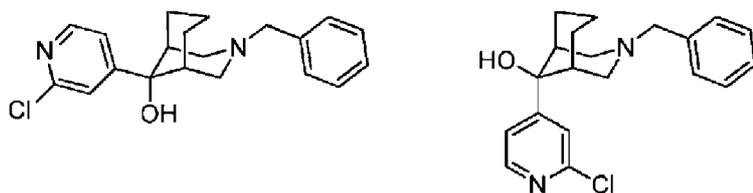


К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (166 мг, 0,51 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли гидроксид калия (143 мг, 2,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4-10% метанолом в

дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (95 мг, 54% выход). К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (95 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,15 мл, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растирали в диэтиловом эфире (x2), затем высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-циклопентил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (105 мг, колич.); $[M+H]^+$ 344,20; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,60 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,64 (дд, 1H), 3,62-3,41 (м, 5H), 2,89 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,12-1,94 (м, 2H), 1,82-1,28 (м, 12H).

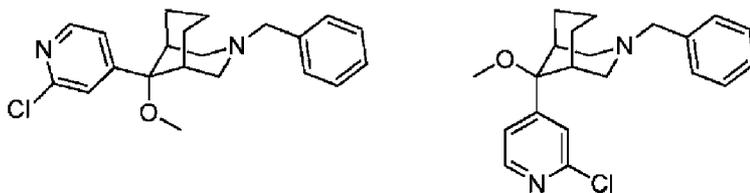
Соединение 66

Синтез (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Смесь 2-хлор-4-йодпиридина (13,6 г, 56,8 ммоль) и (1R,5S)-3-бензил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (8,70 г, 37,9 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) охлаждали до $-78^\circ C$ в атмосфере аргона. Добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,0 М в гексане, 28,5 мл, 57,0 ммоль) в течение 30 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в дихлорметане, с получением смеси (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (7,62 г, 59%); $[M+H]^+$ 343,3, 345,3.

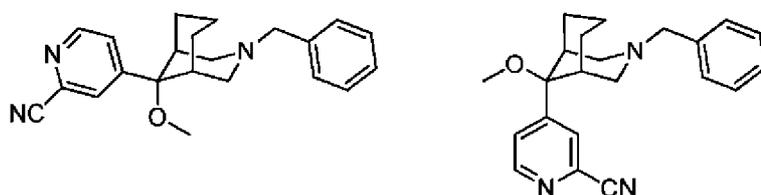
Синтез (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (7,70 г, 22,5 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (120 мл) добавляли йодметан (1,50 мл, 24,7

ммоль), затем гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 1,35 г, 33,7 ммоль), поддерживая температуру ниже 30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем гасили, выливая в лед/воду, и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали разведенным соевым раствором (x3), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюируя смесью 4:1 гептан:этилацетат, с получением (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (7,07 г, 88%); [M+H]⁺ 359,3.

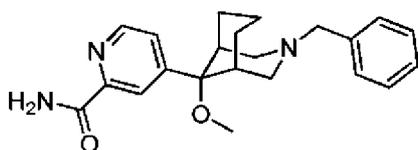
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила и 4-((1R,5S,9s)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила



К раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-3-бензил-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (7,07 г, 19,6 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (70 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,14 г, 1,98 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,10 г, 1,98 ммоль). После нагревания до 60°C, добавляли цианид цинка (4,70 г, 39,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали разбавленным водным раствором аммиака (150 мл). Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% дихлорметаном в этилацетате, с получением

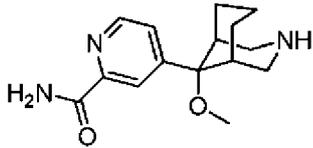
4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила (0,75 г, 11% выход); [M+H]⁺ 348,22 и смеси 4-((1R,5S,9s)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила и 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила (4,06 г, 60% выход); [M+H]⁺ 348,22.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида



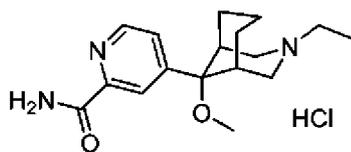
К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (750 мг, 2,16 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) добавляли гидроксид калия (700 мг, 12,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (680 мг, 86% выход); $[M+H]^+$ 366,32.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида



К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (680 мг, 1,86 ммоль) в метаноле (17 мл) и тетрагидрофурана (3 мл) добавляли 20% гидроксид палладия на углеводе (400 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане, затем 15% аммиак/метанол в дихлорметане, с получением целевого продукта 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (300 мг, 59% выход); $[M+H]^+$ 276,25.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-этил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

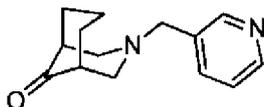


К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (94 мг, 0,34 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли бромэтан (27 мкл, 0,34 ммоль) и карбонат калия (143 мг, 1,03 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 3,5 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 2,5% метанолом в этилацетате, затем далее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-3-этил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (24 мг). К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-этил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (24 мг, 0,08 ммоль) в этилацетате

(5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (47 мкл, 0,09 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-этил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (46 мг, 40% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 304,21; 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,60 (д, 1H), 8,29 (д, 1H), 7,66 (дд, 1H), 3,55 (д, 2H), 3,44 (дд, 2H), 3,10 (кв, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,73 (д, 3H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,63-1,32 (м, 4H), 1,21 (т, 3H).

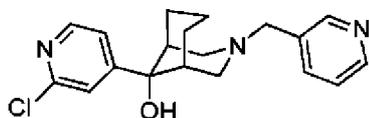
Соединение 68

Синтез (1R,5S)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



К раствору (1R,5S)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (1,70 г, 9,28 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли пиридин-3-карбоксальдегид (6,08 мл, 64,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,90 г, 27,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и фазы разделяли. Водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан]. К раствору (1R,5S)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (2,55 г, 9,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли 4 М водный раствор хлористоводородной кислоты (60 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 часов, затем при 70°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% этилацетатом в дихлорметане, затем дополнительно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением (1R,5S)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1,60 г, 75% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 231,21.

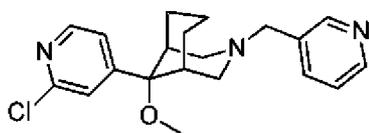
Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



К суспензии 2-хлор-4-йодпиридина (2,50 г, 10,44 ммоль) и (1R,5S)-3-(пиридин-3-

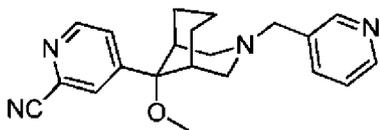
илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1,60 г, 6,95 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,1 М в гексане, 4,96 мл, 10,44 ммоль) по каплям в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем нагревали до комнатной температуры. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,44 г, 18% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,24.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (435 мг, 1,27 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 101 мг, 2,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем добавляли йодметан (0,12 мл, 1,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x3), затем насыщенным соевым раствором (x2), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (540 мг); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 358,28.

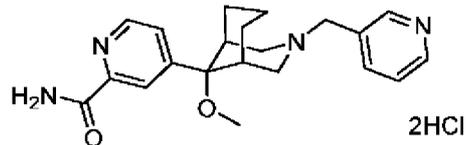
Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (455 мг, 1,27 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (116 мг, 0,13 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (70 мг, 0,13 ммоль). После нагревания до 80°C , добавляли цианид цинка (297 мг, 2,53 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой

(x3), затем насыщенным соевым раствором (x2), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (328 мг, 74% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 349,34.

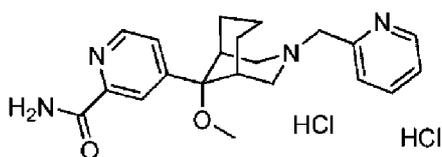
Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (328 мг, 0,94 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) добавляли гидроксид калия (246 мг, 4,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали при $100^\circ C$ в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, и разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане, затем далее очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (167 мг, 48% выход). К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (167 мг, 0,46 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,50 мл, 1,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-3-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорида (200 мг, колич.); $[M+H]^+$ 367,21; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 9,37 (шир. с, 2H), 8,93 (д, 2H), 8,69 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,76 (с, 1H), 7,68 (дд, 1H), 6,22 (шир. с, 1H), 4,53 (д, 2H), 3,53 (д, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,26-2,07 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,49-1,34 (м, 2H), 1,29-1,16 (м, 1H).

Соединение 67

4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорид

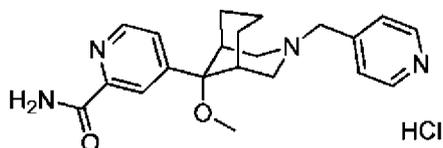


$[M+H]^+$ 367,13; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 9,34 (шир. с, 2H), 8,74-8,66 (м, 2H),

8,22 (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98-8,03 (td, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,56-7,51 (дд, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,61 (д, 2H), 3,53 (д, 2H), 2,96 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 2H), 1,54-1,34 (м, 3H).

Соединение 69

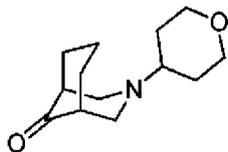
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пиридин-4-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 367,21; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,72 (д, 2H), 8,56 (д, 1H), 8,03 (д, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,64 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 1,75 (д, 2H), 1,63-1,44 (м, 3H), 1,43-1,34 (м, 1H).

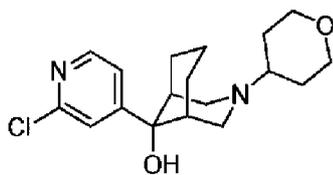
Соединение 56

Синтез (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



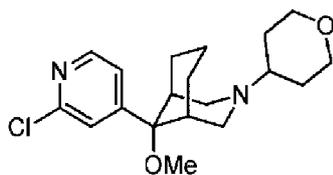
К раствору (1R,5S)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (1,10 г, 6,00 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (3,88 мл, 42,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,82 г, 18,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь гасили раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан]. К раствору (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азаспиро[бицикло[3.3.1]нонан-9,2'-[1,3]диоксолан] (1,60 г, 6,00 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли 4 М водный раствор хлористоводородной кислоты (45 мл) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали на лед/концентрированный водный раствор аммиака и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (1,26 г, 94% выход за 2 стадии); [M+H]⁺ 224,12.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



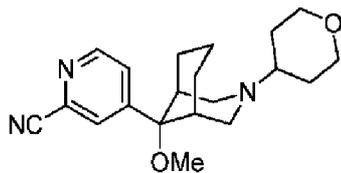
К раствору 2-хлор-4-йодпиридина (1,45 г, 6,04 ммоль) и (1R,5S)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (0,77 г, 3,45 ммоль) в тетрагидрофуране (23 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (2,0 М в гексане, 3,00 мл, 6,04 ммоль) по каплям и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,14 г, 11% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,33.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана



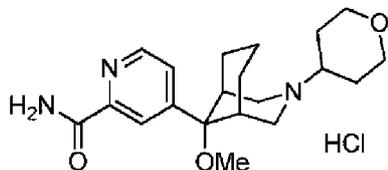
К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (138 мг, 0,41 ммоль) в N, N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 29 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляли йодметан (28 мкл, 0,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x4), затем насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток пропускали через слой силикагеля, элюируя 2% метанолом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (100 мг, 70% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,32.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (100 мг, 0,29 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (2,5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (78 мг, 0,09 ммоль) и 1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен (48 мг, 0,09 ммоль). После нагревания до 80°C, добавляли цианид цинка (67 мг, 0,57 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 90 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой и этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фазы фильтрата разделяли и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой (x4), затем насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (57 мг, 59% выход); [M+H]⁺ 342,38.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

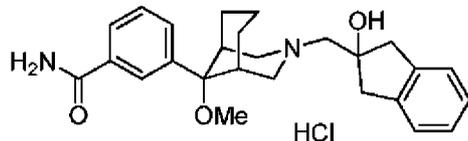


К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (57 мг, 0,17 ммоль) в трет-бутаноле (1,7 мл) добавляли гидроксид калия (47 мг, 0,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли и водную фазу повторно экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (28 мг, 47% выход). К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (28 мг, 0,08 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (58 мкл, 0,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

ил)пиколинамид гидрохлорида (23 мг, 75% выход); $[M+H]^+$ 360,13; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 1H), 8,74-8,55 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 3,95 (дд, 2H), 3,59-3,44 (м, 7H), 2,97 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,19-1,72 (м, 7H), 1,52-1,33 (м, 2H), 1,32-1,18 (м, 1H).

Соединение 58

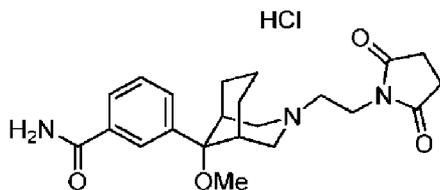
3-((1R,5S,9r)-3-((2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 421,22; 1H ЯМР (400 МГц, d_3 -MeOD): 8,03 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,29-7,14 (м, 4H), 3,94-3,73 (м, 4H), 3,59 (с, 2H), 3,34-3,24 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 2H), 3,05 (шир. с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,74-1,57 (м, 2H).

Соединение 65

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

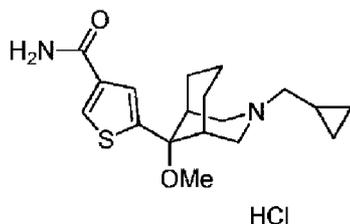


К 0°C раствору (2-гидроксиэтил)сукцинимид (86 мг, 0,60 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,86 ммоль), затем метансульфонил хлорид (50 мкл, 0,65 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид (110 мг, 0,35 ммоль), затем N, N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,86 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 48 часов. Смесь разделяли между этилацетатом и гидроксидом натрия. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли со второй порцией и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18), затем перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,10 мл, 0,20 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)этил)-9-метокси-3-

азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (37 мг, 12% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 400,19; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,01 (с, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,85 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 7,45 (с, 1H), 3,91-3,73 (м, 4H), 3,44 (т, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,98 (шир. с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,65 (с, 4H), 2,84-1,69 (м, 3H), 1,64-1,46 (м, 2H), 1,39-1,22 (м, 1H).

Соединение 59

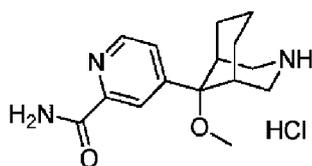
5-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 335,14; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,03 (с, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,57 (д, 2H), 3,45 (дд, 2H), 2,93 (д, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,63 (шир. с, 2H), 1,94-1,71 (м, 4H), 1,61-1,38 (м, 2H), 1,04-0,88 (м, 1H), 0,64-0,54 (м, 2H), 0,26 (дд, 2H).

Соединение 70

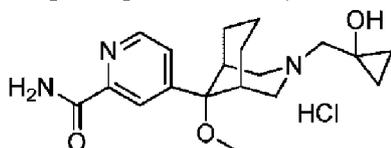
Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (120 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (8,0 мл, 16,0 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 90 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (112 мг, колич.); $[M+H]^+$ 276,18; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 9,76 (шир. с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (шир. с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 3,47-3,30 (м, 2H), 3,30-3,20 (м, 2H), 2,88-2,80 (м, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,95-1,73 (м, 3H), 1,52-1,39 (м, 2H), 1,39-1,23 (м, 1H).

Соединение 72

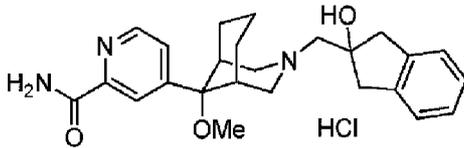
4-((1R,5S,9r)-3-((1-гидроксициклопропил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 346,14; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 7,72-7,59 (м, 2H), 6,02 (шир. с, 1H), 3,74-3,64 (м, 2H), 3,63-3,48 (м, 2H), 3,44-3,22 (д, 2H), 2,99 (шир. с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,97-1,72 (м, 3H), 1,30-1,31 (м, 3H), 0,78 (дд, 4H).

Соединение 73

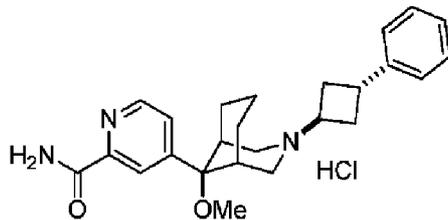
4-((1R,5S,9r)-3-((2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 422,24; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,72 (д, 1H), 8,21 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,77 (шир. с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 7,26-7,11 (м, 4H), 6,01 (с, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,69-3,52 (м, 4H), 3,21 (д, 2H), 3,12-2,96 (м, 4H), 2,79-2,71 (м, 3H), 1,99-1,82 (м, 2H), 1,74-1,42 (м, 4H).

Соединения 87 и 89

4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1r,3R)-3-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1s,3S)-3-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

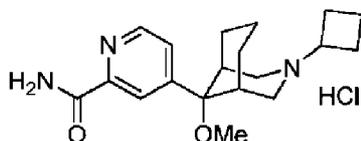


$[M+H]^+$ 406,17. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,61 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,35-7,18 (м, 5H), 3,95 (квint., 1H), 3,59-3,52 (м, 3H), 3,48-3,39 (м, 2H), 2,94 (с, 2H), 2,84 (д, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,50-2,41 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,64-1,56 (м, 3H), 1,43-1,38 (м, 1H).

$[M+H]^+$ 406,29. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): 8,76 (шир. с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 7,35-7,29 (м, 4H), 7,22-7,18 (м, 2H), 3,71 (секст., 1H), 3,55 (д, 2H), 3,52 (д, 1H), 3,36-3,32 (квint., 1H), 2,96 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,65-2,60 (м, 4H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,48-1,37 (м, 2H), 1,31-1,24 (м, 1H).

Соединение 90

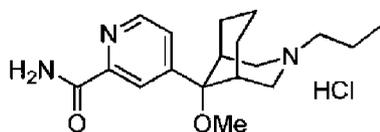
4-((1R,5S,9r)-3-циклобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 330,14. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,64 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 3,72 (квint., 1H), 3,50 (д, 2H), 3,38 (д, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,33-2,14 (м, 4H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,63-1,52 (м, 3H), 1,44-1,34 (м, 1H).

Соединение 91

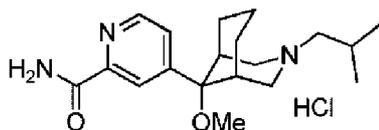
Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-пропил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



Суспензию 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль) и пропиональдегида (0,10 мл, 1,44 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и уксусную кислоту (0,06 мл, 0,96 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (210 мг, 0,99 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 2 часов, смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырую реакцию смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-пропил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (135 мг, 88% выход). К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-пропил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (135 мг, 0,42 ммоль) в ацетонитриле/дихлорметане (3 мл/2 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,25 мл, 0,51 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-пропил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (118 мг, 79% выход); $[M+H]^+$ 318,11. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,65 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 3,61-3,48 (м, 4H), 3,05-2,99 (м, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,83-1,42 (м, 8H), 0,85 (т, 3H).

Соединение 92

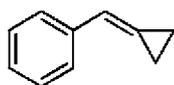
4-((1R,5S,9r)-3-изобутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 332,12. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,62 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 3,62-3,51 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 4H), 2,76 (с, 3H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 2H), 1,68-1,44 (м, 4H), 0,90 (д, 6H).

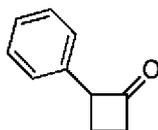
Соединения 109, 117, 116 и 110

Синтез (циклопропилиденметил)бензола



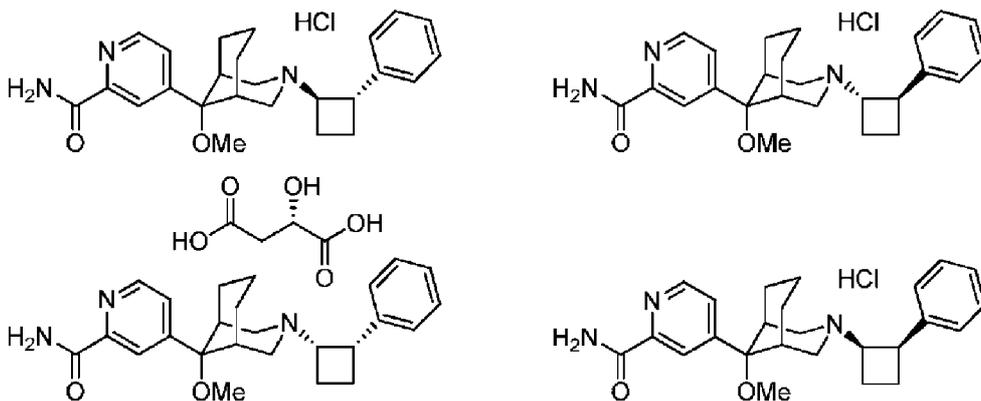
К суспензии (3-бромпропил)трифенилфосфония (19,8 г, 42,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (130 мл) медленно добавляли раствор трет-бутоксид калия (9,3 г, 82,8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (85 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C перед добавлением бензальдегида по каплям (4,0 г, 37,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 5 часов перед охлаждением до комнатной температуры. К полученной суспензии добавляли гексан и смесь фильтровали через слой целита, промывали гексаном и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали сухой флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 0-2% этилацетатом в гептане, с получением (циклопропилиденметил)бензола (2,95 г, 60% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 7,52 (д, 2H), 7,32 (т, 2H), 7,20 (т, 1H), 6,74 (с, 1H), 1,44-1,39 (td, 2H), 1,19-1,15 (td, 2H).

Синтез 2-фенилциклобутанона



К раствору (циклопропилиденметил)бензола (2,3 г, 17,6 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли 75% мета-хлорпероксибензойную кислоту (7,2 г, 30,9 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь последовательно промывали насыщенными водными растворами гидрокарбоната натрия, бисульфита натрия и гидрокарбоната натрия, сушили над MgSO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 30% гептана в дихлорметане, с получением 2-фенилциклобутанона (0,80 г, 32% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 7,36-7,24 (м, 5H), 4,54 (т, 1H), 3,30-3,17 (м, 1H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,54 (дкв, 1H), 2,25 (дт, 1H).

Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида, 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида, 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцината и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (500 мг, 1,60 ммоль) и 2-фенилциклобутанона (470 мг, 3,21 ммоль) в сухом дихлорметане (6 мл) добавляли изопропоксид титана (1,23 мл, 4,15 ммоль) по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1,5 часов, добавляли цианоборгидрид натрия (200 мг, 3,18 ммоль) в этанол (6 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию гасили водой, фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, экстрагировали дихлорметаном (x3), сушили над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырую реакцию смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (170 мг, 26% выход, соотношение цис:транс 1:1). 4 энантиомера разделяли с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (47,1 мг), 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (52,3 мг), 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (21,5 мг) и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (21,7 мг). Диастереомерную конфигурацию определяли 1H ЯМР, энантиомерную конфигурацию задавали произвольно.

К 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (47,1 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (69 мкл, 0,14 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (45,6 мг, 88% выход); $[M+H]^+$ 406,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,53 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34-7,20 (м, 5H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,83 (шир. с, 1H), 2,69 (шир. с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,26-

2,17 (м, 3H), 1,82-1,62 (м, 3H), 1,58-1,48 (м, 3H).

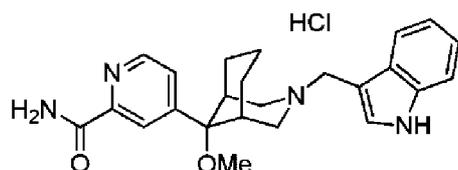
К 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (52,3 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (77 мкл, 0,15 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (57,2 мг, 100% выход); [M+H]⁺ 406,18. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,53 (д, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,34-7,20 (м, 5H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,38-3,26 (м, 2H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,83 (шир. с, 1H), 2,69 (шир. с, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,26-2,17 (м, 3H), 1,82-1,62 (м, 3H), 1,58-1,48 (м, 3H).

К 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (14 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли L-яблочную кислоту (4,7 мг, 0,03 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцината (16,6 мг, 87% выход); [M+H]⁺ 406,18. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,57 (д, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58-7,38 (м, 6H), 4,27-4,23 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 3H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,86-2,66 (м, 7H), 2,54-2,36 (м, 3H), 2,19-2,14 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,56-1,32 (м, 2H), 1,24-1,13 (м, 1H), 1,06-0,97 (м, 1H), 0,28-0,12 (м, 1H).

К 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (21,7 мг, 0,05 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (32 мкл, 0,06 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-фенилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (17,7 мг, 75% выход); [M+H]⁺ 406,18. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,57 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,58-7,35 (м, 6H), 4,14-4,05 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,48-3,37 (м, 3H), 3,17 (д, 1H), 2,84-2,66 (м, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,51-2,36 (м, 2H), 2,19-2,14 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,54-1,30 (м, 2H), 1,24-1,12 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 1H), 0,27-0,10 (м, 1H).

Соединение 126

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



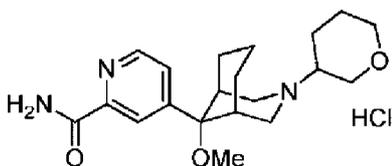
Суспензию 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид

гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль) и индол-3-карбоксальдегида (210 мг, 1,44 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и уксусную кислоту (0,06 мл, 0,96 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (210 мг, 0,99 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 19 часов, смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Сырую реакцию смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 и с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (70 мг, 36% выход).

К 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (70 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,19 мл, 0,37 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (63 мг, 82% выход); $[M+H]^+$ 405,12. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d6): 11,54 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,55 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,77-7,70 (м, 3H), 7,60 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,17-7,08 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,57-3,41 (м, 5H), 2,88 (с, 2H), 2,50-2,42 (м, 2H), 2,07-1,90 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,49-1,27 (м, 3H).

Соединение 111

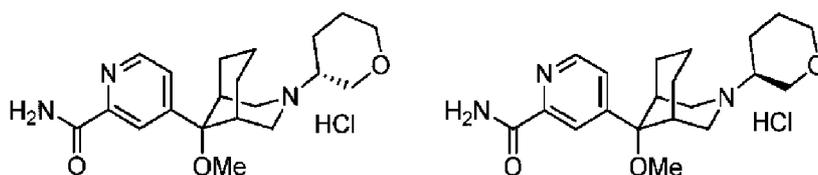
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 360,10. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,61 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 4,18 (д, 1H), 3,79 (д, 1H), 3,69-3,51 (м, 5H), 3,41-3,26 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 3,30-2,21 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 4H), 1,66-1,39 (м, 5H).

Соединения 60 и 132

Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



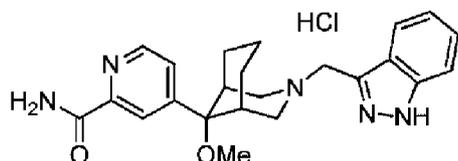
2 энантиомера 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида разделяли с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (142 мг) и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (155 мг), который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (95 мг). Стереохимию присваивали произвольно.

К 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (142 мг, 0,39 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,24 мл, 0,47 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (133 мг, 85% выход); $[M+H]^+$ 360,10. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,67 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,69-3,51 (м, 5H), 3,40-3,24 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,25 (шир.д, 1H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,65-1,39 (м, 5H).

К 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (95 мг, 0,26 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,16 мл, 0,31 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (103 мг, 99% выход); $[M+H]^+$ 360,10. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,67 (д, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 4,17 (д, 1H), 3,78 (д, 1H), 3,69-3,51 (м, 5H), 3,40-3,24 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,25 (шир.д, 1H), 1,83-1,72 (м, 4H), 1,65-1,39 (м, 5H).

Соединение 142

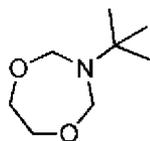
4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индазол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 406,11. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,54 (д, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,52 (д, 1H), 7,41 (т, 1H), 7,23 (т, 1H), 4,70 (с, 2H), 3,70 (д, 2H), 3,58 (д, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 4H).

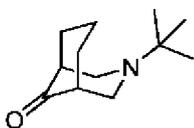
Соединение 107

Синтез 3-(*трет*-бутил)-1,5,3-диоксазепана



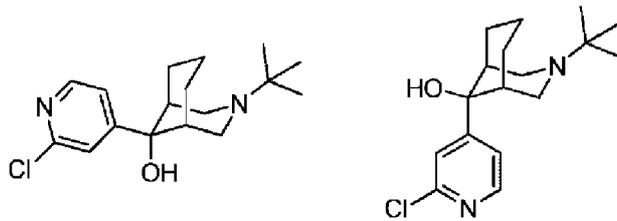
Смесь *трет*-бутиламина (18,2 мл, 174 ммоль), параформальдегида (12,9 г, 432 ммоль) и этиленгликоля (11,5 мл, 207 ммоль) в толуоле (125 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов с присоединенной ловушкой Дина-Старка. Смесь охлаждали, промывали водой, затем насыщенным соевым раствором и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток перегоняли под пониженным давлением с получением 3-(*трет*-бутил)-1,5,3-диоксазепана (20,0 г, 72% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 4,62 (с, 4H), 3,85 (с, 4H), 1,25 (с, 9H).

Синтез (1R,5S)-3-(*трет*-бутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



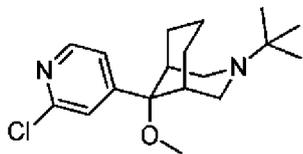
К раствору 3-(*трет*-бутил)-1,5,3-диоксазепана (1,60 г, 10,0 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C , добавляли ацетилхлорид (2,10 мл, 29,5 ммоль) в течение 10 минут. После перемешивания в течение 10 минут, добавляли раствор циклогексанона (1,00 мл, 9,7 ммоль) в метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Смесь гасили добавлением концентрированного водного аммиака и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Добавляли концентрированный водный аммиак, насыщенный солевой раствор, воду и этилацетат и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 2 М хлористоводородной кислоте (10 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, разбавляли концентрированным водным аммиаком, насыщенным соевым раствором и этилацетатом и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S)-3-(*трет*-бутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (0,78 г, 56% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 3,27 (д, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,64 (д, 2H), 2,30 (с, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 1H), 1,07 (с, 9H).

Синтез (1R,5S,9r)-3-(*трет*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(*трет*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



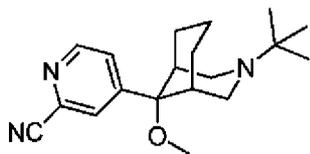
К раствору 2-хлор-4-йодпиридина (4,80 г, 20,0 ммоль) и (1R,5S)-3-(*tert*-бутил)-3-азабикакло[3.3.1]нонан-9-она (3,50 г, 2,3 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли *n*-бутиллитий (2,2 М в гексане, 9,10 мл, 20,0 ммоль) по каплям в течение 10 минут и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Смеси давали нагреться до 0°C . Смесь гасили концентрированным водным аммиаком и разделяли между насыщенным солевым раствором и этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% этилацетат в дихлорметане с получением (1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабикакло[3.3.1]нонан-9-ола (1,25 г, 22% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1 и 311,1; и (1R,5S,9s)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабикакло[3.3.1]нонан-9-ола (3,50 г, 63% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309,1 и 311,1.

Синтез (1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабикакло[3.3.1]нонана



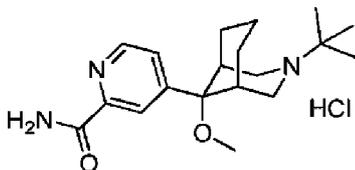
К раствору (1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабикакло[3.3.1]нонан-9-ола (700 мг, 2,10 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (7 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 168 мг, 4,20 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли йодметан (175 мкл, 2,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Смесь гасили концентрированным водным аммиаком, разбавляли водой и насыщенным солевым раствором, затем экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием в гептанах, с получением (1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабикакло[3.3.1]нонана (610 мг, 90% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 323,2 и 325,2.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабикакло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинитрила



К дегазированному раствору (1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (525 мг, 1,6 ммоль) в сухом N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (470 мг, 0,4 ммоль). Раствор нагревали до 70°C перед добавлением цианида цинка (228 мг, 1,9 ммоль) и нагревали до 110°C в атмосфере аргона в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат разделяли с водой и экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (415 мг, 81% выход); [M+H]⁺ 314,17.

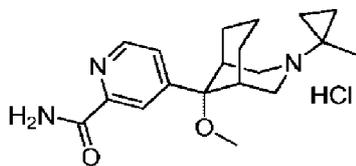
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



Раствор 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (415 мг, 1,32 ммоль) и гидроксида калия (370 мг, 6,60 ммоль) в трет-бутаноле (35 мл) нагревали при 100°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Смесь экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (148 мг, 33%). К 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло-[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (143 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,25 мл, 0,54 ммоль). Через 30 минут, растворитель удаляли при пониженном давлении и вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(*tert*-бутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (128 мг, 77% выход); [M+H]⁺ 332,15. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,67 (д, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,45 (д, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,67-1,45 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).

Соединение 4

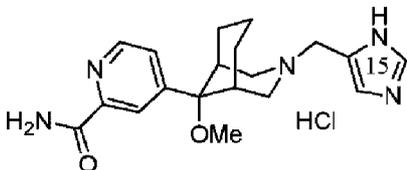
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(1-метилциклопропил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 330,16. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,64 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 3,69 (д, 1H), 3,64 (д, 1H), 3,51 (с, 1H), 3,46 (с, 1H), 2,96 (шир. с, 2H), 2,80 (с, 3H), 1,78 (шир.д, 2H), 1,61-1,37 (м, 4H), 1,44 (с, 3H), 1,22-1,17 (м, 2H), 0,78-0,73 (м, 2H).

Соединение 96

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-имидазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



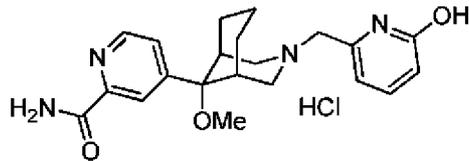
К смеси 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль), уксусной кислоты (0,055 мл, 0,96 ммоль), 4-формиимидазола (190 мг, 1,92 ммоль) и дихлорметана (15 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (200 мг, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя 10-15% метанолом/дихлорметаном, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-имидазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (81 мг, 47% выход).

К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-имидазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (81 мг, 0,23 ммоль) в 9:1 дихлорметане/метаноле (5 мл) добавляли 2,0 М HCl в диэтиловом эфире (0,14 мл, 0,23 ммоль). Летучие вещества удаляли и остаток сушили вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-имидазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (79 мг, 89% выход); [M+H]⁺ 356,05. ¹H ЯМР (300 МГц, D₆-DMSO): 8,91 (NH), 8,66 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80-7,60 (м, 3H), 3,55-3,05 (м, 6H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,40-2,20 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,50-1,35 (м, 2H), 1,28-1,15 (м, 1H).

Соединение 120

4-((1R,5S,9r)-3-((6-гидроксипиридин-2-ил)метил)-9-метокси-3-

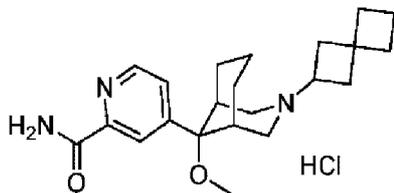
азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 383,2. 1H ЯМР (300 МГц, D6-DMSO): 9,25 (шир. с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,19 (шир. с, NH), 8,03 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,51 (дд, 1H), 6,68 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,55-3,35 (м, 4H), 2,97 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,90-1,78 (м, 2H), 1,55-1,25 (м, 3H).

Соединение 77

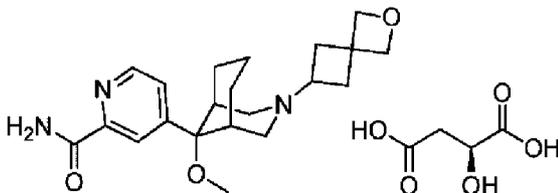
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 370,20; 1H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,62 (д, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 3,61-3,34 (м, 5H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,32-2,15 (м, 4H), 1,94-1,37 (м, 12H).

Соединение 81

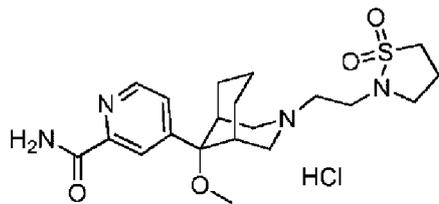
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 372,12; 1H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,55 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,29-4,26 (м, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,33-3,26 (м, 2H), 2,88-2,86 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 4H), 2,57-2,44 (м, 6H), 1,71-1,67 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 2H), 1,33-1,29 (м, 1H).

Соединение 88

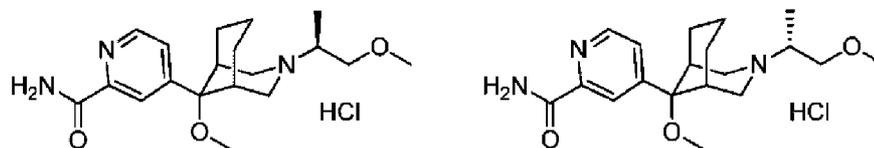
4-((1R,5S,9r)-3-(2-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 423,02; ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,63-8,57 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 1H), 3,77-3,25 (м, 12H), 2,89-2,88 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,38-2,25 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 2H), 1,72-1,39 (м, 4H).

Соединения 61 и 62

Синтез 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



Метоксиацетон (0,15 мл, 1,60 ммоль) добавляли к суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (250 мг, 0,80 ммоль) в дихлорметане (5 мл), затем триэтиламин (0,11 мл, 0,80 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут добавляли триацетоксиборгидрид натрия (340 мг, 1,60 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 2-8% метанолом в дихлорметане. Смесь энантиомеров разделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии и стереохимию присваивали произвольно с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (101 мг, 36% выход) и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (98 мг, 35% выход).

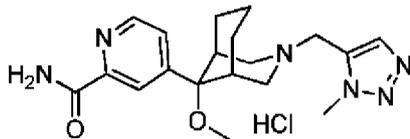
К раствору 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (101 мг, 0,29 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,35 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (112 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 348,14; ^1H ЯМР (300 МГц,

D₂O): 8,64 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 3,79-3,33 (м, 10H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,92-1,45 (м, 6H), 1,23 (с, 3H).

К раствору 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (98 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,34 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-1-метоксипропан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (110 мг, 100% выход); [M+H]⁺ 348,21; ¹H ЯМР (400 МГц, D₂O): 8,63 (д, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,63-3,58 (м, 3H), 3,55-3,34 (м, 3H), 3,33 (с, 3H), 2,97-2,93 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,22 (д, 3H).

Соединение 125

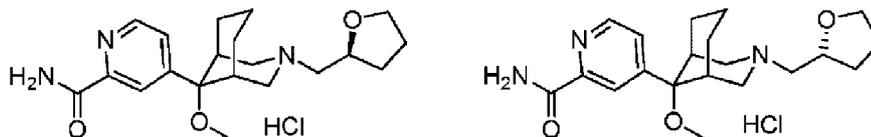
4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 371,14; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,58 (д, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,61-7,58 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,63-3,50 (м, 4H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,81-1,37 (м, 6H).

Соединения 135 и 136

Синтез 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



Добавляли периодинан Десса-Мартина (1,22 г, 2,89 ммоль) к раствору тетрагидрофурурилового спирта (0,28 мл, 2,89 ммоль) в дихлорметане (8 мл), охлажденному на бане со льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакцию смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном, и добавляли 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид (300 мг, 0,96 ммоль) и уксусную кислоту (0,11 мл, 1,92 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (408 мг, 1,92 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 часов и затем гасили водным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь

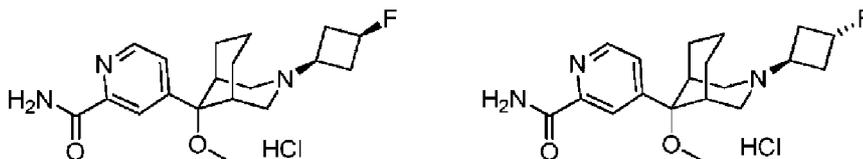
экстрагировали дихлорметаном (x2) и объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 2-8% метанолом в дихлорметане. Смесь энантиомеров разделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии и затем энантиомеры очищали препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (50 мг, 14% выход); и хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (48 мг, 14% выход). Стереохимия энантиомеров присвоена произвольно.

К раствору 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (50 мг, 0,14 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,07 мл, 0,15 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (50 мг, 91% выход); $[M+H]^+$ 360,17; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,66 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 3,85-3,56 (м, 6H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,68-1,47 (м, 5H).

К раствору 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (48 мг, 0,13 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,07 мл, 0,15 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (48 мг, 90% выход); $[M+H]^+$ 360,10; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,66 (д, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 3,85-3,56 (м, 6H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,12-2,01 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,68-1,47 (м, 5H).

Соединения 2 и 5

4-((1R,5S,9R)-3-((1s,3S)-3-фторциклобутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-3-((1r,3R)-3-фторциклобутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



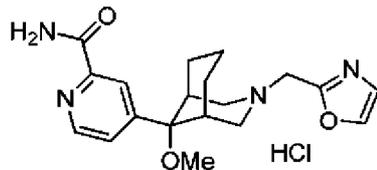
$[M+H]^+$ 348,14; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,64 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 4,99-

4,70 (д, 1H), 3,62-3,57 (м, 2H), 3,50-3,36 (м, 3H), 2,97-2,95 (м, 2H), 2,88-2,51 (м, 7H), 1,95-1,77 (м, 2H), 1,64-1,40 (м, 4H).

[M+H]⁺ 348,14; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,65 (д, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 5,32-5,09 (м, 1H), 4,17-4,11 (м, 1H), 3,58-3,41 (м, 4H), 2,98-2,94 (м, 2H), 2,91-2,51 (м, 7H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,64-1,39 (м, 4H).

Соединение 113

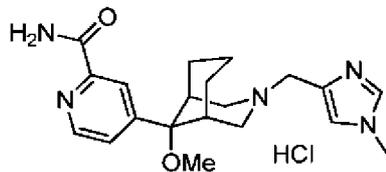
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(оксазол-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 357,18, ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,59 (с, 1H), 8,09-7,87(м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 4,63-4,50 (м, 2H), 3,66-3,59 (м, 4H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,80-1,55 (м, 6H).

Соединение 123

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



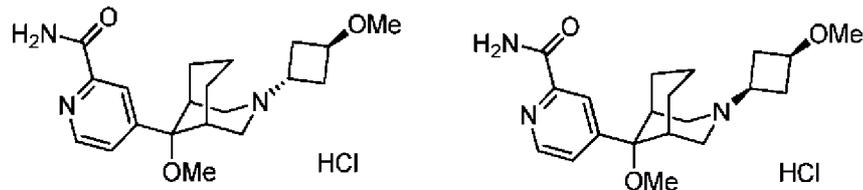
К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (100 мг, 0,32 ммоль), 1-метил-1H-имидазол-4-карбоксальдегида (70 мг, 0,64 ммоль) и уксусной кислоты (37 мкл, 0,64 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (203 мг, 0,96 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 16 часов, реакцию смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 2-10% метанолом в дихлорметане, с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (84 мг, 71% выход).

К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (125 мг, 0,34 ммоль) в этилацетате (10 мл) и дихлорметане (2 мл), добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,34 ммоль). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и жидкости декантировали. Твердое вещество сушили,

растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (83 мг, 60% выход). $[M+H]^+$ 370,15. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,60 (д, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,54 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,61 (д, 2H), 3,48 (д, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,85-1,68 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 4H).

Соединения 139 и 179

4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1r,3R)-3-метоксициклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1s,3S)-3-метоксициклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

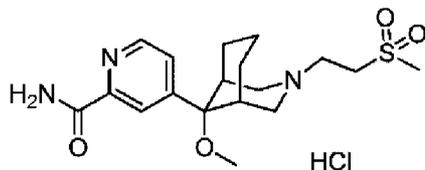


$[M+H]^+$ 360,17. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,54 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,57 (д, 1H), 3,98 (т, 1H), 3,86 (квint., 1H), 3,47 (д, 2H), 3,34 (д, 2H), 3,11 (с, 3H), 2,86 (шир. с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,56-2,44 (м, 2H), 2,27 (дд, 2H), 1,69 (д, 2H), 1,49 (д, 3H), 1,31 (с, 1H).

$[M+H]^+$ 360,17. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,35 (д, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 3,65 (квint., 1H), 3,45 (д, 2H), 3,33 (д, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,86 (шир. с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,31 (кв, 2H), 1,70 (д, 2H), 1,52 (д, 3H), 1,30 (с, 1H).

Соединение 8

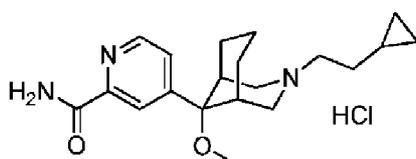
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(метилсульфонил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 382,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,59 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,67-3,56 (м, 5H), 3,11 (с, 3H), 2,93 (шир. с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,79 (д, 2H), 1,65-1,42 (м, 5H).

Соединение 86

4-((1R,5S,9r)-3-(2-циклопропилэтил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

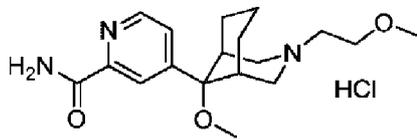


$[M+H]^+$ 344,15. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): 8,73-8,60 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,76-7,66 (м, 2H), 3,58-3,47 (дд, 2H), 3,45-3,32 (м, 2H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,92 (с, 2H),

2,74 (с, 3H), 2,15-1,97 (м, 1H), 1,86-1,74 (дд, 2H), 1,74-1,63 (м, 2H), 1,54-1,36 (м, 2H), 1,34-1,18 (м, 1H), 0,72-0,59 (м, 1H), 0,47-0,38 (м, 2H), 0,17-0,09 (м, 2H).

Соединение 83

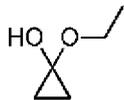
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 334,10, ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 8,70 (д, 1H), 8,39 (шир. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,70-7,66 (дд, 1H), 3,76 (т, 2H), 3,60-3,44 (м, 4H), 3,35-3,26 (м, 5H), 2,95 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,02-1,77 (м, 3H), 1,55-1,26 (м, 3H).

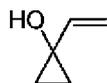
Соединения 144, 145, 146 и 147

Синтез 1-этоксциклопропанола



К раствору (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (17 мл, 84,6 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляли 2 капли 12М хлористоводородной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем растворители удаляли при пониженном давлении при низкой температуре с получением 1-этоксциклопропанола (6,5 г, 75% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 3,75 (кв, 2H), 3,23 (шир. с, 1H), 1,21 (т, 3H), 0,96-0,90 (м, 4H).

Синтез 1-винилциклопропанола

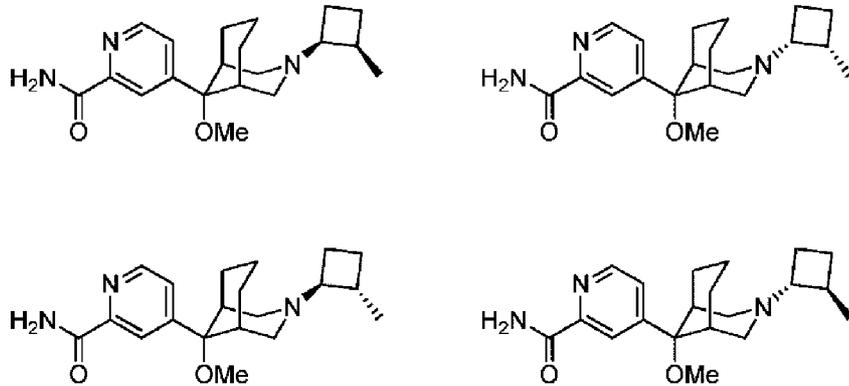


К винилмагнийбромиду (29,4 мл, 1М в тетрагидрофуране, 29,4 ммоль), при 0°C, добавляли раствор 1-этоксциклопропанола (1,5 г, 14,7 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов перед охлаждением до комнатной температуры и гашением водой. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, затем фильтровали через целит. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении при низкой температуре с получением 1-винилциклопропанола (1 г, 81% выход). Материал использовали сырым на следующей стадии. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): 5,68-5,52 (м, 1H), 5,28 (д, 1H), 5,05 (д, 1H), 0,80-0,70 (м, 4H).

Синтез

4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-метилциклобутил)-3-

азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида, 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида, 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида



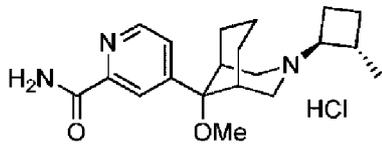
Бромистый водород барботировали через раствор 1-винилциклопропанола (1 г, 11,9 ммоль) в дихлорметане (120 мл), при 0°C, в течение 2 минут. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой сушили над сульфатом магния и фильтровали. Продукт хранили в виде раствора в дихлорметане.

К раствору 2-метилциклобутанона (63 мл, 0,091M в дихлорметане, 5,77 ммоль.) добавляли 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид (450 мг, 1,44 ммоль), титан(IV) изопророксид (0,86 мл, 2,89 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (1,07 г, 5,05 ммоль) и уксусную кислоту (0,16 мл, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли 2-метилциклобутанон (30 мл, 0,091M в дихлорметане, 2,73 ммоль.) и триацетоксиборгидрид натрия (1,07 г, 5,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и фильтровали через целит. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18, затем энантимеры разделяли с помощью хиральной SFC с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (75,4 мг, 15% выход); $[M+H]^+$ 344,24, 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (9,3 мг, 2% выход); $[M+H]^+$ 344,24, 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (11,3 мг, 2% выход); $[M+H]^+$ 344,24 и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (82,2 мг, 17% выход); $[M+H]^+$ 344,24. Диастереомерную конфигурацию определяли 1H ЯМР,

энантиомерную конфигурацию задавали произвольно.

Соединение 144

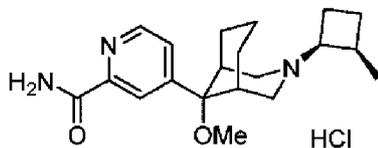
Синтез 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (75,4 мг, 0,22 ммоль) в этилацетате (0,3 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,33 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (72,2 мг, 87% выход). $[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,64 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 3,64-3,56 (д, 1H), 3,53-3,46 (д, 1H), 3,43-3,25 (м, 3H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,19-1,90 (м, 3H), 1,78 (д, 2H), 1,58 (д, 3H), 1,40-1,23 (м, 2H), 1,07 (д, 3H).

Соединение 145

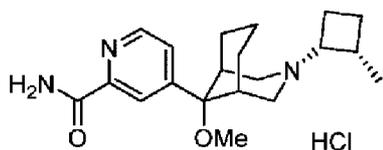
Синтез 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (9,3 мг, 0,03 ммоль) в этилацетате (0,10 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (20 мкл, 0,04 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((1S,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (5,3 мг, 52% выход). $[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,67 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,61-3,36 (м, 4H), 2,97 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,54-2,34 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 3H), 1,70-1,44 (м, 4H), 1,44-1,32 (т, 1H), 1,22 (д, 3H).

Соединение 146

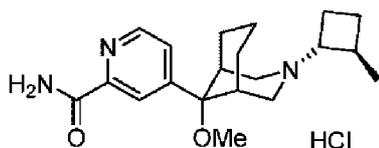
Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (11,3 мг, 0,03 ммоль) в этилацетате (0,1 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (25 мкл, 0,05 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2S)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (6,5 мг, 52% выход). $[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,67 (шир. с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,79 (д, 1H), 3,78-3,65 (м, 1H), 3,61-3,36 (м, 4H), 2,97 (с, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,74-2,62 (м, 1H), 2,54-2,34 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 3H), 1,70-1,44 (м, 4H), 1,44-1,32 (т, 1H), 1,22 (д, 3H).

Соединение 147

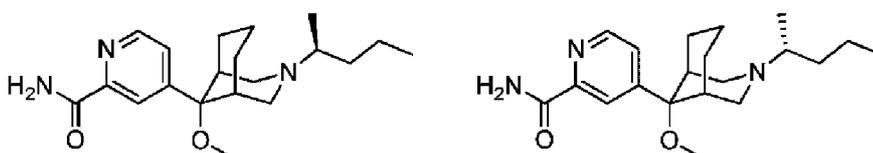
Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К раствору 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (82,2 мг, 0,24 ммоль) в этилацетате (0,3 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,18 мл, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении, затем остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1R,2R)-2-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (89,5 мг, 98% выход). $[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,64 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 3,64-3,56 (д, 1H), 3,53-3,46 (д, 1H), 3,43-3,25 (м, 3H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,19-1,90 (м, 3H), 1,78 (д, 2H), 1,58 (д, 3H), 1,40-1,23 (м, 2H), 1,07 (д, 3H).

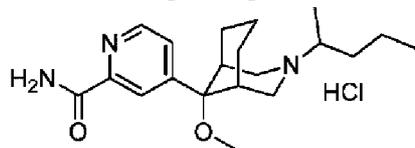
Соединение 118

Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида



К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (600 мг, 1,92 ммоль) в дихлорметане (12 мл) добавляли 2-пентанон (0,31 мл, 2,89 ммоль), уксусную кислоту (0,22 мл, 3,85 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,22 г, 5,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, затем добавляли 2-пентанон (0,31 мл, 2,89 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,22 г, 5,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органические вещества отделяли, затем сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (220 мг, 33% выход). Смесь (220 мг) разделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (70,3 мг, 11% выход); $[M+H]^+$ 346,23 и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (67 мг, 10% выход); $[M+H]^+$ 346,23. Стереохимия энантиомеров присвоена произвольно.

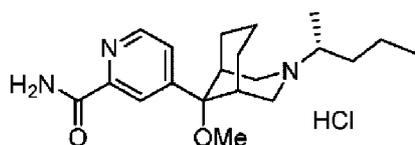
Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (20 мг, 0,06 ммоль) в этилацетате (1 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (44 мкл, 0,09 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (13,86 мг, 63% выход); $[M+H]^+$ 346,16. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,57 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 3,56 (д, 2H), 3,43-3,30 (т, 2H), 3,30-3,14 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,86-1,08 (м, 13H), 0,79 (т, 3H).

Соединение 137

4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

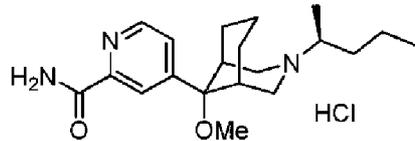


$[M+H]^+$ 346,23. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,63 (д, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 3,59 (д, 2H), 3,45-3,34 (т, 2H), 3,32-3,19 (м, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,86-1,13 (м, 13H), 0,82

(т, 3H).

Соединение 134

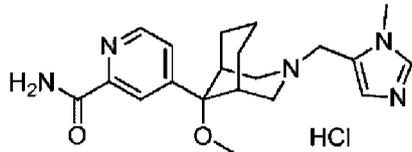
4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-пентан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 346,23. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 8,64 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 3,58 (д, 2H), 3,45-3,33 (т, 2H), 3,32-3,18 (м, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,85-1,11 (м, 13H), 0,81 (т, 3H).

Соединение 121

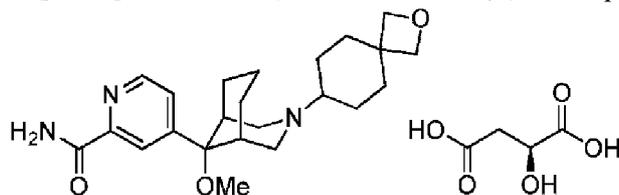
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((1-метил-1H-имидазол-5-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 370,15. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): 9,65 (шир. с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,78-7,65 (м, 2H), 4,51 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,55-3,41 (м, 2H), 2,96 (с, 1H), 2,72 (с, 4H), 2,33-2,19 (м, 1H), 1,87-1,63 (м, 2H), 1,51-1,35 (м, 2H), 1,26-1,13 (м, 1H).

Соединение 158

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцинат



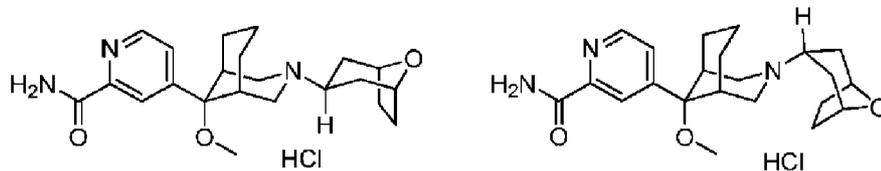
К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (250 мг, 0,80 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-он (170 мг, 1,20 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (510 мг, 2,41 ммоль) и уксусную кислоту (92 мкл, 1,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем добавляли 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-он (100 мг, 0,71 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (510 мг, 2,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали

насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и растворители удаляли при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18, затем с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (60 мг, 19% выход).

К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (60 мг, 0,15 ммоль) в этилацетате (0,5 мл) добавляли L-(-)-яблочную кислоту (20,5 мг, 0,15 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцината (77,7 мг, 97% выход). $[M+H]^+$ 400,16. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,59 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 4,26-4,20 (м, 1H), 3,61-3,53 (м, 2H), 3,49-3,41 (д, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,91 (шир. с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,71-2,63 (дд, 1H), 2,53-2,42 (дд, 1H), 2,23-2,17 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,63-1,36 (м, 8H).

Соединения 12 и 10

4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

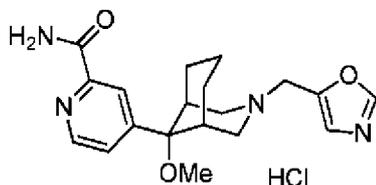


$[M+H]^+$ 386,22. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,57 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 4,49-4,39 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 3H), 3,31-3,16 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,68-2,55 (м, 2H), 1,90-1,31 (м, 13H).

$[M+H]^+$ 386,22. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,58 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,62 (д, 1H), 4,50-4,43 (м, 2H), 3,58-3,38 (м, 5H), 2,89 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,07-1,97 (дд, 2H), 1,90-1,78 (м, 4H), 1,75-1,62 (м, 4H), 1,56-1,48 (м, 3H), 1,31 (с, 1H).

Соединение 115

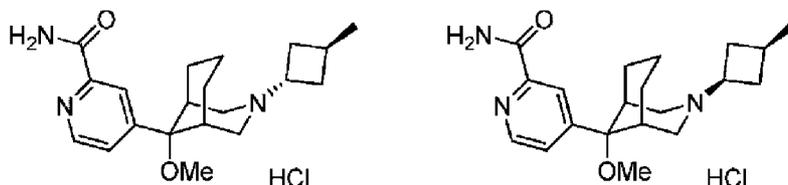
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 357,06. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,57 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,49-3,56 (м, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,39-1,75 (м, 6H).

Соединения 131 и 130

4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1r,3R)-3-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((1s,3S)-3-метилциклобутил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

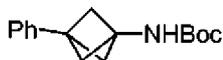


$[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,60 (дд, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 3,78-3,89 (м, 1H), 3,32-3,49 (м, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,26-2,45 (м, 3H), 1,73-1,90 (м, 4H), 1,54 (д, 3H), 1,30 (с, 1H), 1,03 (д, 3H).

$[M+H]^+$ 344,18. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,63 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 3,34-3,57 (м, 5H), 2,89 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,27-2,35 (м, 2H), 1,91-2,06 (м, 1H), 1,74-1,84 (м, 4H), 1,50-1,60 (м, 3H), 1,35 (с, 1H), 0,97 (д, 3H).

Соединение 106

Синтез *трет*-бутил (3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата



Дифенилфосфорилазид (2,28 мл, 10,6 ммоль) добавляли к смеси 3-фенилбицикло[1.1.1]пентанкарбоновой кислоты (2,00 г, 10,6 ммоль), триэтиламина (1,48 мл, 10,6 ммоль) и *трет*-бутанола (30 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 6 часов. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 1:1 смеси этилацетата и *трет*-бутилметилового эфира (~50 мл) и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу промывали этилацетатом и объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил (3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (2,73 г, 99% выход). 1H ЯМР ($CDCl_3$; 300 МГц): 7,35-7,15 (м, 5H), 4,98 (с, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,46 (с, 9H).

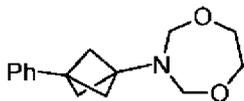
Синтез 3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-амина



4M HCl в диоксане (15 мл, 60,0 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил (3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (2,73 г, 10,5 ммоль) в этилацетате (15 мл) при комнатной температуре и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 20 часов. Полученную белую суспензию концентрировали при пониженном

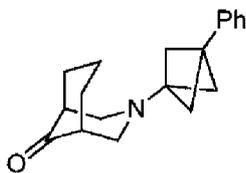
давлении до $\sim 1/3$ от исходного объема, фильтровали и белое твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Белое твердое вещество добавляли к насыщенному раствору карбоната калия, водную фазу затем экстрагировали этилацетатом (x2), растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением 3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-амина (1,25 г, 74% выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 ; 300 МГц): 7,38-7,15 (м, 5H), 2,11 (с, 6H), 1,76 (с, шир. 2H).

Синтез 3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана



Смесь 3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-амина (1,25 г, 7,9 ммоль), параформальдегида (0,59 г, 19,6 ммоль), этиленгликоля (0,53 мл, 9,4 ммоль) и толуола (30 мл) нагревали с обратным холодильником с использованием ловушки Дина-Старка для удаления воды. Через 3 часа, добавляли дополнительное количество параформальдегида (0,15 г, 4,9 ммоль), этиленгликоля (0,13 мл, 2,3 ммоль) и это повторяли каждые 3 часа, пока реакция не завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным соевым раствором, затем концентрировали с получением 3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана (2,04 г). ^1H ЯМР (CDCl_3 ; 300 МГц) 7,35-7,15 (м, 5H), 4,59 (с, 4H), 3,38 (с, 4H), 2,20 (с, 6H).

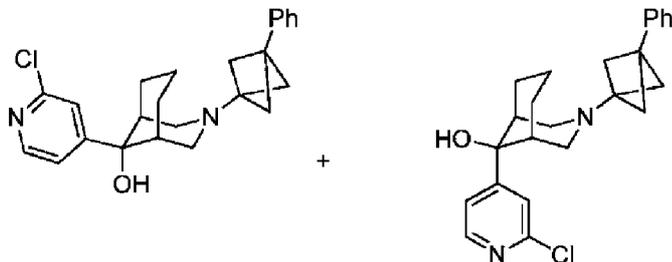
Синтез (1R,5S)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



Добавляли ацетилхлорид (1,67 мл, 23,55 ммоль) по каплям в течение ~ 5 минут к раствору 3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана (2,04 г, 7,85 ммоль) в метаноле (25 мл) охлаждали до 0°C , затем добавляли циклогексанон (0,77 г, 7,85 ммоль) в метаноле (5 мл) и смесь перемешивали в течение еще ~ 5 минут перед удалением бани лед/вода. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 20 часов. Смесь подщелачивали концентрированным водным аммиаком и мутную водную смесь экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток растворяли в 4M HCl (водн.) (20 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, подщелачивали концентрированным водным аммиаком и мутную водную смесь экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с элюированием 0-5% этилацетатом в гептане,

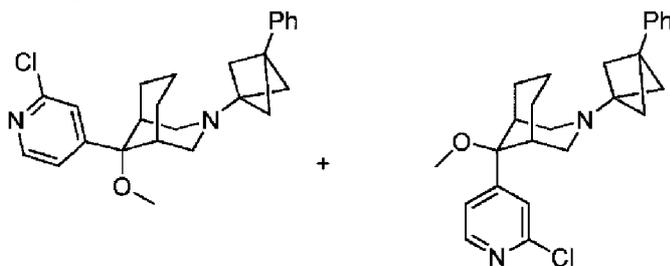
давала (1R,5S)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (317 мг, 14% за 2 стадии); $[M+H]^+$ 282,17.

Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Добавляли *n*-бутиллитий (0,5 мл, 2,3 М раствор в гексане, 1,15 ммоль) в течение ~10 минут к смеси (1R,5S)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (271 мг, 0,96 ммоль) и 4-йод-2-хлорпиридина (299 мг, 1,25 ммоль) в диэтиловом эфире (13,5 мл) охлаждали до -78°C . Смесь перемешивали в течение 15 минут, охлаждающую баню удаляли и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь гасили водой, органические вещества удаляли при пониженном давлении и водный остаток экстрагировали этилацетатом (x2). Объединенные органические вещества сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Это вещество объединяли с сырым продуктом из пробной реакции, начиная с (1R,5S)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (48 мг, 0,17 ммоль), и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-15% этилацетатом в дихлорметане, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (273 мг, 63% выход); $[M+H]^+$ 282,17.

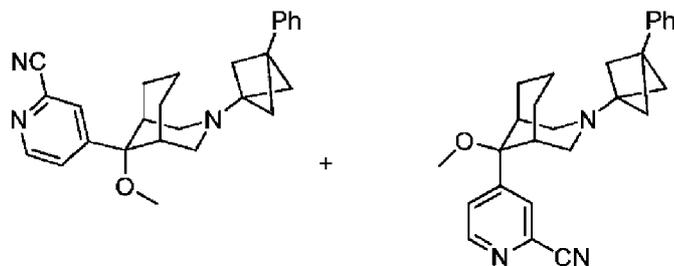
Синтез (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана



Добавляли гидрид натрия (55 мг, 60% дисперсия в масле, 1,36 ммоль) к раствору (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-(3-

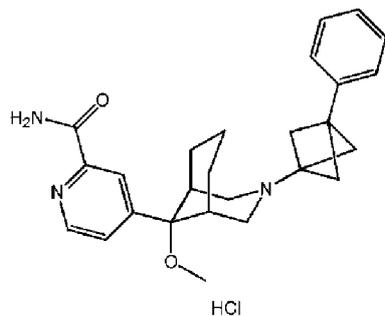
фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (270 мг, 0,68 ммоль) в N, N-диметилформамиде (7 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 30 минут до добавления йодметана (47 мкл, 0,75 ммоль) одной порцией и перемешивали в течение еще 30 минут. Добавляли этилацетат и гептан (1:4) и смесь промывали водой (x3). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали азеотропной обработке с толуолом перед очисткой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом, с получением (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (241 мг, 86 выход); [M+H]⁺ 408,00.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила и 4-((1R,5S,9s)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила



1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен (33 мг, 0,06 ммоль) и трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) (54 мг, 0,06 ммоль) добавляли к смеси (1R,5S,9r)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонана (241 мг, 0,59 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) и нагревали до 60°C. Добавляли цианид цинка (138 мг, 1,18 ммоль) и смесь нагревали при 120°C в течение 2,5 часов, затем оставляли остывать до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-20% этилацетатом в гептане, с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила и 4-((1R,5S,9s)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (157мг, 67% выход); [M+H]⁺ 399,00.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

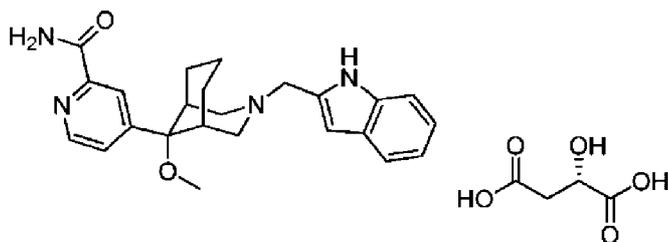


К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила в трет-бутаноле добавляли гидроксид калия и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, затем очищали с использованием хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида.

К раствору 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (15 мг, 0,04 ммоль) в этилацетате (3 мл) и дихлорметане (0,1 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (20 мкл, 0,04 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с диэтиловым эфиром, супернатант удаляли и остаток концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(3-фенилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (15 мг, 92% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418,28. Н ЯМР (d_6 -DMSO; 300 МГц): 9,32 (с, шир. 1H), 8,74-8,65 (м, 1H), 8,14-8,22 (м, 1H), 8,06 (с, шир. 1H), 7,84-7,63 (м, 2H), 7,38-7,22 (м, 5H), 3,32-3,55 (м, 3H), 2,96-3,05 (м, 2H), 2,92-2,55 (м, 5H), 2,38 (с, 4H), 1,79-1,74 (м, 4H), 1,53-1,25 (м, 3H).

Соединение 119

4-((1R,5S,9r)-3-((1H-индол-2-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид (S)-2-гидроксисукцинат

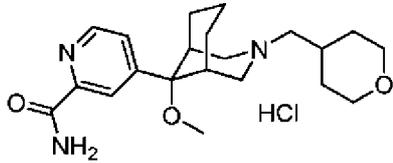


$[\text{M}+\text{H}]^+$ 305,3; ^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 10,87 (с, 1H), 8,63 (д, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,00-6,85 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 4,20 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,90-2,25 (м, 13H), 1,72-1,58 (м, 2H), 1,51-1,37 (м, 2H), 1,22-

1,10 (м, 1H).

Соединение 127

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

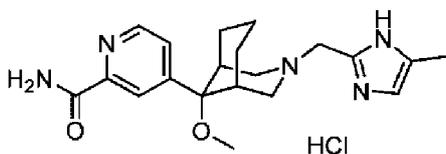


К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (250 мг, 0,80 ммоль) в дихлорметане (11 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (229 мг, 2,00 ммоль) и уксусную кислоту (0,09 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при температуре окружающей среды перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (509 мг, 2,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и органические вещества концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-3% метанолом в дихлорметане. Вещество суспендировали в ацетонитриле и фильтровали с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (108 мг, 39% выход).

К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (108 мг, 0,29 ммоль) в этилацетате (40 мл) и дихлорметане (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,17 мл, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Мутную смесь концентрировали при пониженном давлении, растирали с диэтиловым эфиром, супернатант удаляли и остаток концентрировали при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (118 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 374,11. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,60 (д, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 3,98-3,86 (м, 2H), 3,66-3,52 (м, 4H), 3,47-3,30 (м, 2H), 3,02 (д, 2H), 2,90 (шир. с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,33-2,11 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,65-1,23 (м, 8H).

Соединение 153

Синтез 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



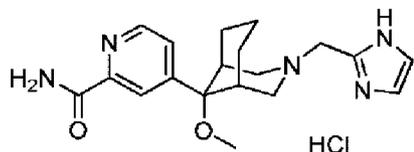
К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (400 мг, 1,28 ммоль) и 2-метилимидазол-4-карбальдегида (282 мг, 2,56

ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,18 мл, 3,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (816 мг, 3,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с обращенной фазой C18 и препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (64 мг, 14% выход).

К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (64 мг, 0,17 ммоль) в этилацетате (6 мл) добавляли 2 М HCl в диэтиловом эфире (0,20 мл, 0,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((5-метил-1H-имидазол-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (47 мг, 67% выход); $[M+H]^+$ 370,20. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD): 8,74 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,86 (кв, 4H), 3,02 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,12-1,88 (м, 3H), 1,79-1,61 (м, 2H), 1,57-1,44 (м, 1H).

Соединение 99

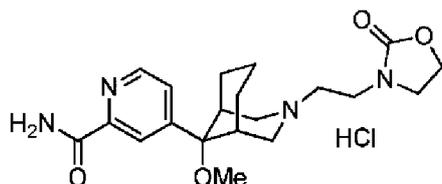
4-((1R,5S,9r)-3-((1H-имидазол-2-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 382,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,58 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,61 (шир. с, 1H), 7,31 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,25-3,15 (м, 4H), 2,76 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,07-1,79 (м, 1H), 1,71 (шир.д, 2H), 1,61-1,40 (м, 2H), 1,36-1,20 (м, 1H).

Соединение 80

4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

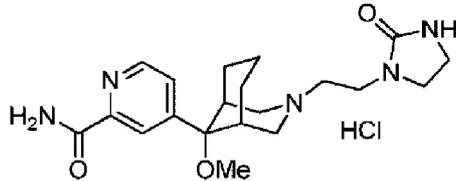


$[M+H]^+$ 389,11. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 1H), 8,26-8,09 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,69 (дд, 1H), 4,29 (т, 2H), 3,73 (дд, 2H), 3,66-3,56 (м, 4H), 3,45 (т, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,97 (шир. с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,94-1,76 (м, 3H), 1,55-1,39 (м, 2H), 1,37-

1,26 (м, 1H).

Соединение 85

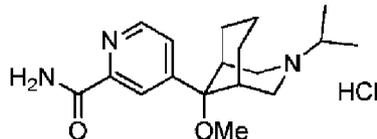
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 373,19. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,69 (д, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,72 (шир. с, 1H), 7,69 (дд, 1H), 6,81 (шир. с, 1H), 3,76 (д, 2H), 3,48-3,36 (м, 6H), 3,32-3,23 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,98-1,75 (м, 3H), 1,55-1,40 (м, 2H), 1,36-1,23 (м, 1H).

Соединение 76

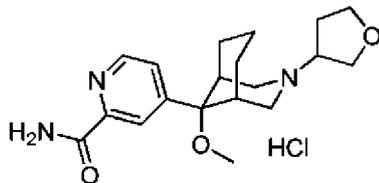
4-((1R,5S,9r)-3-изопропил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 318,11. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,69 (д, 1H), 8,66 (шир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 3,48-3,34 (м, 5H), 2,95 (шир. с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,24-2,01 (м, 1H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,47-1,13 (м, 9H).

Соединение 74

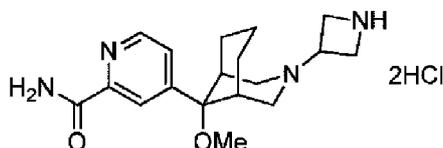
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 346,14. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 9,47 (шир. с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,19 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,80-7,67 (м, 2H), 4,18 (дд, 1H), 4,05-3,80 (м, 3H), 3,65-3,30 (м, 5H), 2,97 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,36-2,09 (м, 3H), 1,89-1,73 (м, 2H), 1,49-1,18 (м, 3H).

Соединение 84

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорида

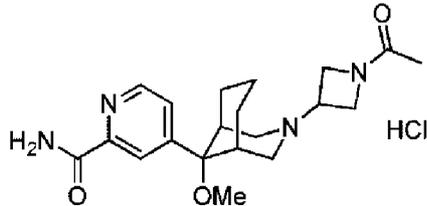


Трет-бутил

3-((1R,5S,9r)-9-(2-карбамоилпиридин-4-ил)-9-метокси-3-

азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (256 мг, 0,59 ммоль) перемешивали с 2 М хлористоводородной кислотой в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 18 часов. Растворитель декантировали и остаток сушили при пониженном давлении, получая 4-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорид (320 мг); $[M+H]^+$ 331,19.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида

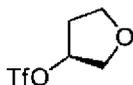


К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид дигидрохлорида (130 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,28 мл, 1,6 ммоль), затем ацетилхлорид (0,02 мл, 0,36 ммоль). Через 45 минут реакцию гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (x2). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали как хроматографией с обращенной фазой на C18, так и препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (56 мг, 47% выход).

К 4-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (56 мг, 0,15 ммоль) в этилацетате (15 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,15 мл, 0,30 ммоль). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (49 мг, 80% выход); $[M+H]^+$ 373,19. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 9,57 (шир. с, 1H), 8,69 (д, 1H), 8,17 (шир. с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 2H), 4,29 (т, 1H), 4,25-4,06 (м, 2H), 4,00 (т, 1H), 3,67-3,55 (м, 2H), 3,37-3,24 (м, 2H), 2,00 (шир. с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,94-1,97 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 5H), 1,50-1,36 (м, 2H), 1,33-1,06 (м, 2H).

Соединения 79 и 78

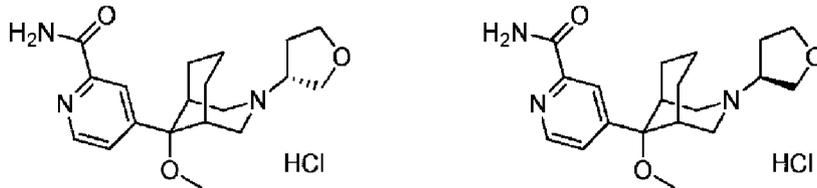
Синтез (S)-тетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфоната



К диизопропилэтиламину (0,74 мл, 4,26 ммоль) в дихлорметане (10 мл) в атмосфере аргона при $-78^\circ C$ добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,65 мл, 3,85 ммоль). Через 5 минут, добавляли (S)-тетрагидрофуран-3-ол (250 мг, 2,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа, затем 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната

натрия (x2), насыщенным соевым раствором (x1), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до минимального объема с получением (S)-тетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфоната (предположим колич.). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): 5,52 (с, 1H), 4,10 (д, 1H), 4,02-3,89 (м, 3H), 2,33-2,22 (м, 2H).

Синтез 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



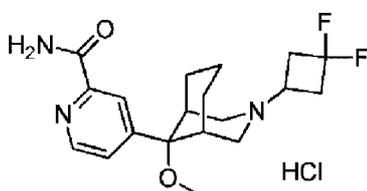
К 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлориду (250 мг, 0,80 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,56 мл, 3,20 ммоль), затем раствор (S)-тетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфоната (568 мг, 2,84 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1M хлористоводородную кислоту, разбавляли дихлорметаном и фазы разделяли. Дихлорметановую фазу рекстрагировали 1M хлористоводородной кислотой. Кислые фазы объединяли, промывали дихлорметаном перед подщелачиванием концентрированным водным аммиаком. Смесь экстрагировали дихлорметаном (x3). Дихлорметановые фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ. После разделения энантиомеры дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией на C18 с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (48 мг, 17% выход) и 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (48 мг, 17% выход).

К 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (48 мг, 0,14 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,08 мл, 0,15 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (50 мг, 94% выход); $[M+H]^+$ 346,14. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,57-8,55 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,51-3,39 (м, 4H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 3H), 1,36-1,31 (м, 1H).

К 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (48 мг, 0,14 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,08 мл, 0,15 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (50 мг, 94% выход); $[M+H]^+$ 346,14. 1H ЯМР (400 МГц, D_2O): 8,57-8,55 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,51-3,39 (м, 4H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,34-2,27 (м, 1H), 2,15-2,08 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,51-1,47 (м, 3H), 1,36-1,31 (м, 1H).

Соединение 82

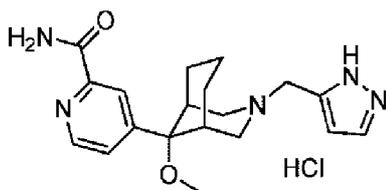
4-((1R,5S,9r)-3-(3,3-дифторциклобутил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 366,20. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,63 (с, 1H), 8,07 (шир. с, 1H), 7,71 (шир. с, 1H), 3,94-3,71 (м, 1H), 3,67-3,41 (м, 4H), 3,13-2,86 (м, 6H), 2,74 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 3H), 1,43-1,31 (м, 1H).

Соединение 100

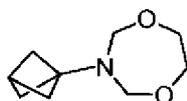
4-((1R,5S,9r)-3-((1H-пиразол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 356,19. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,66 (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,78 (шир. с, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,64 (д, 2H), 3,47 (д, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,65-1,41 (м, 4H).

Соединение 103

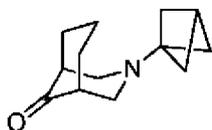
Синтез 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана



25 М гидроксида натрия (4 мл) добавляли к смеси 1:1 бицикло[1.1.1]пентан-1-амин

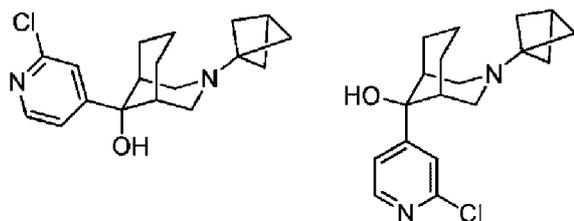
гидрохлорида и хлорида аммония (5,5 г, 45,9 ммоль) и дихлорметана (15 мл), охлажденной на бане со льдом. Смесь нагревали до температуры окружающей среды, дихлорметан удаляли и промывали водой. Объединенные водные фракции экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановые фракции объединяли, затем промывали водой и концентрировали при пониженном давлении с получением бицикло[1.1.1]пентан-1-амина (10,46 г, 22,5% масс./масс. раствор в дихлорметане, 28,3 ммоль). Добавляли толуол (40 мл), параформальдегид (2,1 г, 70,8 ммоль) и этиленгликоль (1,9 мл, 34,0 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут, затем нагревали с обратным холодильником с ловушкой Дина-Старка в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана (4,3 г, 74% выход); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 4,49 (с, 4H), 3,77 (с, 4H), 2,38 (с, 1H), 1,90 (с, 6H).

Синтез (1R,5S)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она



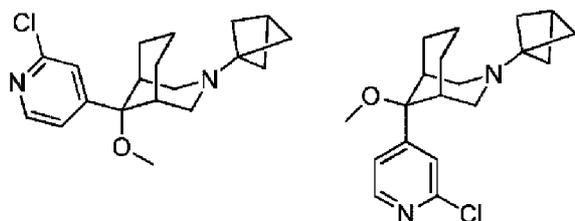
Ацетилхлорид (5,04 мл, 25,3 ммоль) добавляли к раствору 3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-1,5,3-диоксазепана (4,28 г, 25,3 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C , затем добавляли циклогексанон (2,62 мл, 76 ммоль) в метаноле (10 мл); смесь перемешивали в течение дополнительных 15 минут, после чего реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 20 часов. Смесь подщелачивали концентрированным водным аммиаком и мутную водную смесь экстрагировали этилацетатом (x4), объединенные органические фракции промывали насыщенным соевым раствором, концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток растворяли в 4M хлористоводородной кислоте (водн.) (30 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали, подщелачивали концентрированным водным аммиаком и мутную водную смесь экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0,5-2% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (0,90 г, 21% выход за 2 стадии); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206,18.

Синтез (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



К (1R,5S)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (0,71 г, 3,46 ммоль) в диэтиловом эфире (35 мл) в атмосфере аргона добавляли 2-хлор-4-йодпиридин (1,08 г, 4,50 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и медленно добавляли *n*-бутиллитий (1,80 мл, 2,3 М в гексане, 4,16 ммоль). После завершения добавления, реакционной смеси давали нагреться до 0°C и гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток объединяли с пробной партией (1R,5S)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-он (50 мг, 0,24 ммоль). Вещество очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,25 г, 20% выход) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,12 и смеси (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (0,98 г); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319,10.

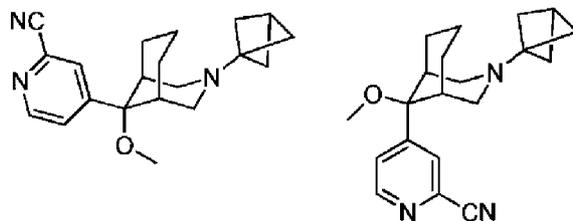
Синтез (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олу и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-олу (0,98 г, 3,07 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) добавляли гидрид натрия (0,25 г, 60% дисперсия в масле, 6,15 ммоль), затем йодметан (0,23 мл, 3,69 ммоль) при водяном охлаждении. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-

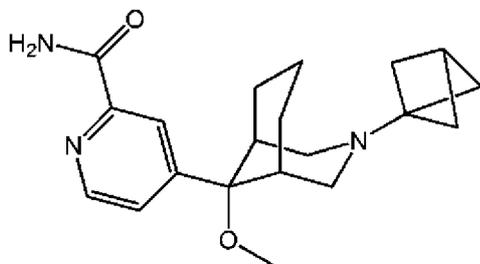
3-азабицикло[3.3.1]нонана и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (0,87 г, 90% выход за 2 стадии); $[M+H]^+$ 333,16.

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила и 4-((1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила



К (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонану и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонану (0,87 г, 2,62 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (25 мл) в атмосфере аргона добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,24 г, 0,26 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,15 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C, затем добавляли цианид цинка (0,62 г, 5,24 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и разбавляли этилацетатом. Смесь фильтровали через целит и фильтрат экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, промывали (вода/насыщенный солевой раствор x3), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10-20% этилацетатом в гептане, с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила и 4-((1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрила (0,93 г); $[M+H]^+$ 324,20.

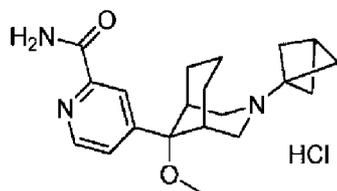
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида



К 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинонитрилу в трет-бутаноле добавляли гидроксид калия и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3).

Органические фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в гептане.

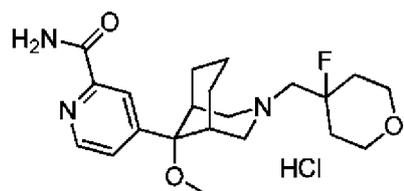
Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (84 мг, 0,25 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,15 мл, 0,30 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и растворы декантировали перед сушкой под вакуумом. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 4-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (99 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 342,24. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,67 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 3,56-3,39 (м, 4H), 2,95 (с, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,71 (с, 1H), 2,07 (с, 6H), 1,85-1,70 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 3H), 1,44-1,32 (м, 1H).

Соединение 15

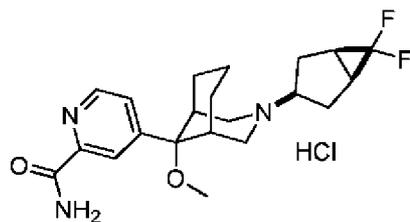
4-((1R,5S,9r)-3-((4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 392,23. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,59 (д, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 3,81-3,54 (м, 8H), 3,40 (д, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 1,96-1,66 (м, 6H), 1,65-1,30 (м, 4H).

Соединение 18

4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

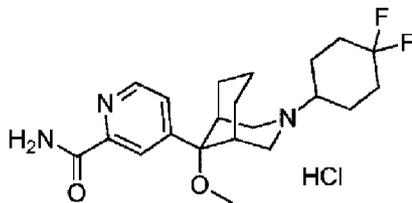


$[M+H]^+$ 392,16. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 1H), 8,58 (шир. с, 1H), 8,18 (с,

1H), 8,03 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 3,55-3,41 (м, 5H), 2,93 (шир. с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,26-2,19 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 3H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,48-1,22 (м, 4H).

Соединение 7

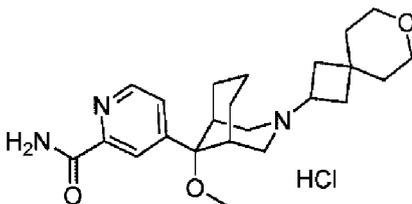
4-((1R,5S,9r)-3-(4,4-дифторциклогексил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 394,22; ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): 8,77 (шир. с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 (дд, 1H), 3,64-3,43 (м, 4H), 3,27 (шир. с, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,38-2,22 (м, 2H), 2,21-2,01 (м, 3H), 2,00-1,74 (м, 6H), 1,51-1,16 (м, 3H).

Соединение 13

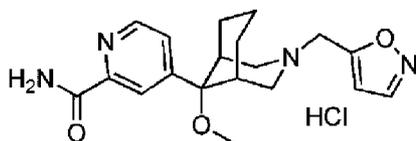
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



[M+H]⁺ 400,16; ¹H ЯМР (300 МГц, d6-DMSO): 9,31 (шир. с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (дд, 1H), 3,82-3,60 (м, 1H), 3,57-3,39 (м, 6H), 3,32-3,16 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,42 (т, 2H), 2,35-2,18 (м, 1H), 2,11 (т, 2H), 1,86-1,73 (м, 2H), 1,57 (дт, 4H), 1,50-1,31 (м, 2H), 1,30-1,16 (м, 1H).

Соединение 124

4-((1R,5S,9r)-3-(изоксазол-5-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

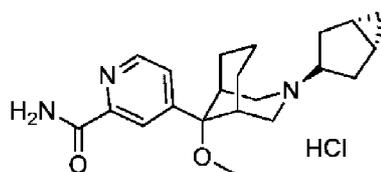
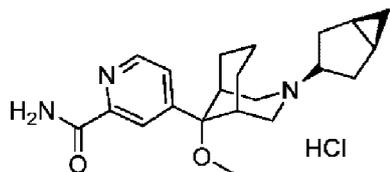


[M+H]⁺ 357,06; ¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO): 9,68 (шир. с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (дд, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,50 (с, 4H), 2,97 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,23-2,03 (м, 1H), 1,88-1,64 (м, 2H), 1,49-1,19 (м, 3H).

Соединение s 94 и 93

4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-9-метокси-3-

азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид и 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид

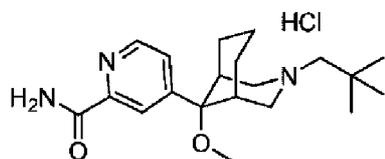


$[M+H]^+$ 356,19; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,68 (д, 1H), 8,47 (шир. с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,74 (д, 1H), 7,68 (дд, 1H), 3,78 (кв, 1H), 3,40 (д, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,08-1,90 (м, 1H), 1,82-1,64 (м, 4H), 1,46-1,15 (м, 6H), 0,84 (sex, 1H), 0,46 (кв, 1H).

$[M+H]^+$ 356,12; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,68 (д, 1H), 8,23-8,06 (м, 2H), 8,01 (шир. с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,68 (дд, 1H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,43-3,34 (м, 2H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,90 (шир. с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,24-2,09 (м, 3H), 2,06-1,88 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 2H), 1,49-1,09 (м, 6H), 0,40-0,29 (м, 1H), 0,21-0,15 (м, 1H).

Соединение 105

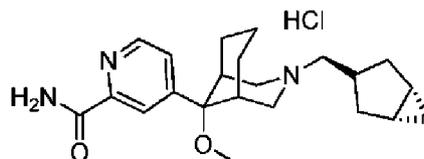
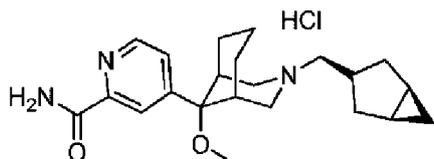
4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-неопентил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 346,35; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,70 (д, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,67 (дд, 1H), 7,30-7,12 (шир. с, 1H), 3,72 (дд, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,05 (д, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 2,00-1,88 (м, 2H), 1,83-1,64 (м, 1H), 1,51-1,33 (м, 3H), 1,10 (с, 9H).

Соединения 104 и 102

Синтез 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида и 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (143 мг, 0,46 ммоль) и (1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-карбальдегида (79 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,06 мл, 0,95 ммоль),

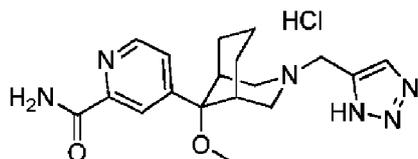
затем триацетоксиборгидрид натрия (306 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ и затем очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (85 мг, 50% выход) и 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (15 мг, 9% выход). Стереохимия диастереоизомеров, представлена на основании стерических препятствий и предыдущих направлений.

К смеси 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (85 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,20 мл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (94 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 370,35; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,69 (д, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,10-7,90 (м, 2H), 7,72 (д, 1H), 7,67 (дд, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,38-3,25 (м, 2H), 2,99-2,86 (м, 4H), 2,77-2,64 (м, 4H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,96-1,74 (м, 3H), 1,52-1,37 (м, 4H), 1,35-1,21 (м, 3H), 0,63-0,53 (м, 1H), -0,04 (кв, 1H).

К 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамиду (15 мг, 0,04 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,03 мл, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (15 мг, 90% выход); $[M+H]^+$ 370,35; 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,69 (д, 1H), 8,24-8,06 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 3,57 (д, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,09-3,00 (м, 2H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,99-1,78 (м, 5H), 1,56-1,35 (м, 4H), 1,34-1,17 (м, 3H), 0,32-0,24 (м, 1H), 0,21-0,15 (м, 1H).

Соединение 108

Синтез 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида



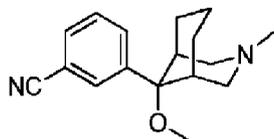
К суспензии 4-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид

гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль) и 1H-1,2,3-триазол-5-карбальдегида (69 мг, 0,72 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли уксусную кислоту (0,10 мл, 1,92 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (308 мг, 1,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (110 мг, 64% выход).

К раствору 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамида (110 мг, 0,31 ммоль) в этилацетате (25 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,20 мл, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 4-((1R,5S,9r)-3-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)пиколинамид гидрохлорида (109 мг, 89% выход); [M+H]⁺ 357,13; ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): 9,30 (шир. с, 1H), 8,67 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64 (д, 1H), 4,94 (шир. с, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,59-3,37 (м, 4H), 2,93 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,20-1,93 (м, 1H), 1,88-1,70 (м, 2H), 1,52-1,07 (м, 3H).

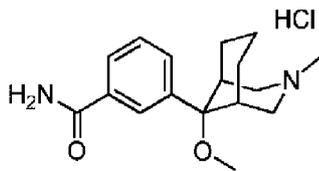
Соединение 23

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-9-(3-иодфенил)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонана (1,80 г, 4,85 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (25 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,56 г, 0,49 ммоль) и смесь нагревали до 50°C, затем добавляли цианид цинка (0,34 г, 2,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита, и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50-100% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (0,63 г, 48% выход); [M+H]⁺ 271,19.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

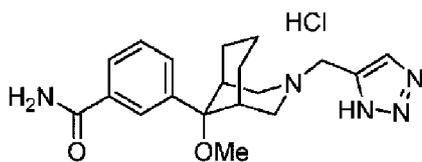


К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (632 мг, 2,19 ммоль) в трет-бутаноле (17 мл) добавляли гидроксид калия (655 мг, 11,67 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (359 мг, 57% выход).

К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (359 мг, 1,24 ммоль) в этилацетате (10 мл) и дихлорметана (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,68 мл, 1,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-метил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (406 мг, колич.); $[M+H]^+$ 289,13; 1H ЯМР (300 МГц, d_3 -MeOD): 8,03-7,98 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,56 (т, 1H), 3,73-3,57 (м, 4H), 2,97 (шир. с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,02-1,67 (м, 5H), 1,63-1,48 (м, 1H).

Соединение 75

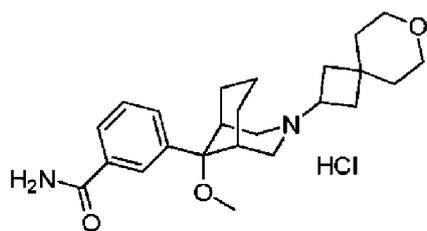
3-((1R,5S,9r)-3-((1H-1,2,3-триазол-5-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 356,09. 1H ЯМР (300МГц, D_2O) 8,07 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,57 (д, 2H), 3,44 (д, 2H), 2,86 (шир., 2H), 2,53 (с, 3H), 1,76-1,31 (м, 6H).

Соединение 6

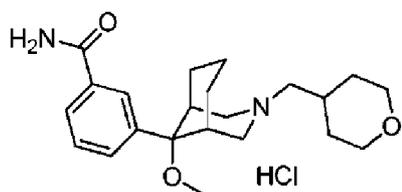
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(7-оксаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 399,24. 1H ЯМР (300МГц, D_2O) 7,74 (с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,46 (т, 1H), 3,70 (квинт., 1H), 3,55-3,42 (м, 6H), 3,34 (шир., 1H), 3,30 (шир., 1H), 2,88 (шир., 2H), 2,68 (с, 3H), 2,23-2,16 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 9H), 1,36-1,30 (м, 1H).

Соединение 122

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



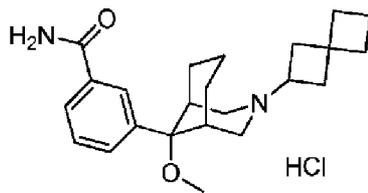
К 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлориду (200 мг, 0,64 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид (147 мг, 1,29 ммоль), затем триэтиламин (0,27 мл, 1,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут перед добавлением триацетоксиборгидрида натрия (409 мг, 1,93 ммоль) и затем дихлорметана (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Дихлорметановые фазы объединяли, промывали (насыщенный солевой раствор), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой C18 с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (232 мг, 97% выход).

К 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамиду (232 мг, 0,62 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (0,34 мл, 0,69 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (233 мг, 92% выход); $[M+H]^+$ 373,12. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,75 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,47 (дд, 1H), 3,86 (дд, 2H), 3,63-3,44 (м, 4H), 3,37 (т, 2H), 2,97 (д, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 1H), 1,84-1,52 (м, 6H), 1,49-1,21 (м, 4H).

Соединение 129

3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

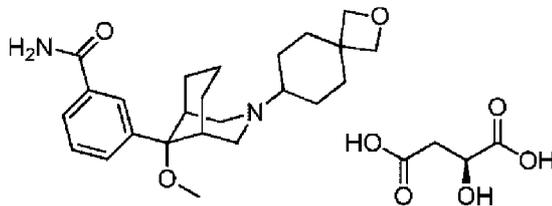
ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 369,16. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,77 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (дд, 1H), 3,62-3,48 (м, 1H), 3,47-3,27 (м, 4H), 2,89 (шир. с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 4H), 1,79-1,30 (м, 8H).

Соединение 3

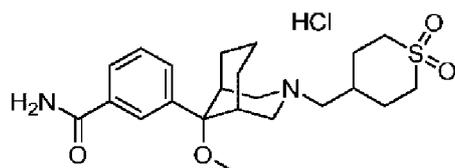
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 399,24. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,70 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 7,42 (дд, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,18 (дд, 1H), 3,50 (д, 2H), 3,36 (д, 2H), 3,00 (шир. с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,58 (д, 1H), 2,43 (дд, 1H), 2,13 (шир.д, 2H), 1,96 (с, 2H), 1,72-1,24 (м, 10H).

Соединение 1

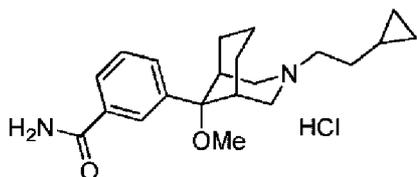
3-((1R,5S,9r)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 421,11; 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,08 (с, 1H), 8,03 (шир., 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,44 (с, 1H), 3,64 (д, 2H), 3,45-3,38 (м, 2H), 3,13-3,07 (м, 6H), 2,96 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,25-2,13 (м, 3H), 1,86-1,69 (м, 5H), 1,54 (шир.с, 2H), 1,38-1,31 (м, 1H).

Соединение 138

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(2-циклопропилэтил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

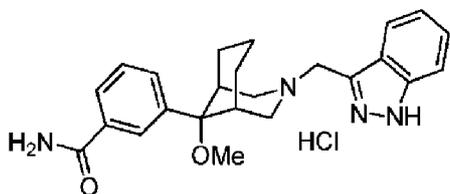


К раствору 2-циклопропилэтанола (0,21 г, 2,41 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли диоксид кремния (3 г), затем хлорхромат пиридиния (0,52 г, 2,41 ммоль). После 2 ч перемешивания реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля и желаемый альдегид элюировали дихлорметаном. Собранный раствор дихлорметана концентрировали до 30 мл и добавляли 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид (0,25 г, 0,80 ммоль). К полученной суспензии затем добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,41 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,51 г, 2,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов. Добавляли концентрированный водный аммиак и смесь экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы концентрировали и очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-циклопропилэтил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (0,17 г, 62% выход).

2,0 М HCl в диэтиловом эфире (0,25 мл, 0,50 ммоль) добавляли к раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(2-циклопропилэтил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (0,17 г, 0,50 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и затем летучие вещества удаляли. Остаток сушили вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-циклопропилэтил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (0,10 г, 55%); $[M+H]^+$ 343,19. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 3,63-3,42 (м, 4H), 3,20-3,11 (м, 2H), 2,89 (шир., 2H), 2,71 (с, 3H), 1,80-1,50 (м, 4H), 0,65-0,55 (м, 1H), 0,50-0,38 (м, 2H), 0,42-0,35 (м, 2H), 0,05-0,00 (м, 2H).

Соединение 154

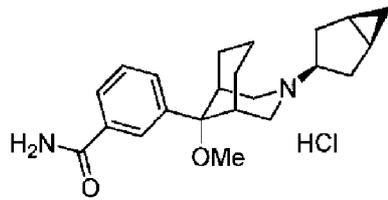
3-((1R,5S,9r)-3-((1H-индазол-3-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 405,12. 1H ЯМР (300 МГц, D_6-DMSO): 9,10 (шир., 1H), 8,04-7,95 (м, 2H), 7,88-7,77 (м, 2H), 7,15-7,33 (м, 6H), 7,24 (т, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,77-3,55 (м, 4H), 2,90 (с, 2H), 2,30 (с, 3H), 2,14-1,90 (м, 1H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,63-1,26 (м, 3H).

Соединение 11

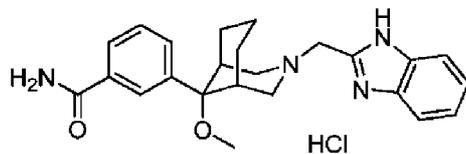
3-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 355,22. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,71 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,55 (д, 1H), 7,43 (т, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 4H), 2,82 (шир., 2H), 2,66 (с, 3H), 2,41-2,32 (м, 2H), 1,69-1,46 (м, 10H), 1,45-1,35 (м, 1H), 1,30-1,19 (м, 1H).

Соединение 64

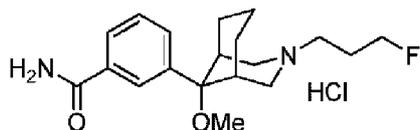
3-((1R,5S,9r)-3-((1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 405,12. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,58 (д, 1H), 7,51-7,36 (м, 4H), 4,73 (шир., 1H), 4,24 (шир., 1H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,60 (с, 2H), 2,53-2,41 (м, 8H), 1,80-1,66 (м, 2H), 1,61-1,45 (м, 2H), 1,31-1,18 (м, 1H).

Соединение 157

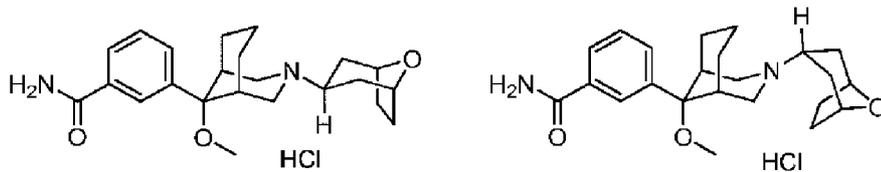
3-((1R,5S,9r)-3-(3-фторпропил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 335,12. ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,45 (т, 1H), 3,62 (д, 2H), 3,51 (д, 2H), 3,25 (т, 2H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,83-1,58 (м, 4H), 1,50-1,38 (м, 2H).

Соединения 16 и 14

3-((1R,5S,9R)-3-((1R,3s,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид и 3-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид

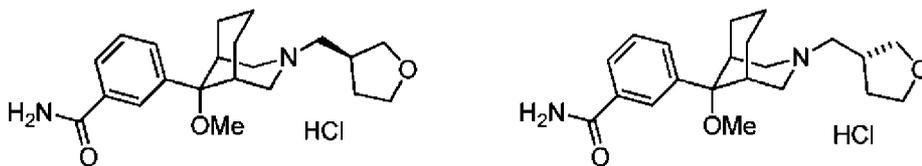


$[M+H]^+$ 385,23, 99,66% de. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,77 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,51-4,43 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,33-3,18 (м, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,70-2,59 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,79-1,29 (м, 11H).

$[M+H]^+$ 385,23, 99,53% de. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,78 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,54-4,47 (м, 2H), 3,59-3,39 (м, 5H), 2,94 (с, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 4H), 1,75-1,49 (м, 8H).

Соединения 148 и 143

Синтез 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида и 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида.



К суспензии 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (200 мг, 0,64 ммоль), тетрагидрофуран-3-карбоксальдегида (240 мкл, 1,28 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) добавляли триэтиламин (225 мкл, 1,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (408 мг, 1,92 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 1-5% метанолом в дихлорметане, затем энантимеры разделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии. Отдельные энантимеры очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-8% метанол/аммиак в дихлорметане, и затем хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (57 мг, 25% выход) и 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (30 мг, 13% выход). Стереохимию представили произвольно.

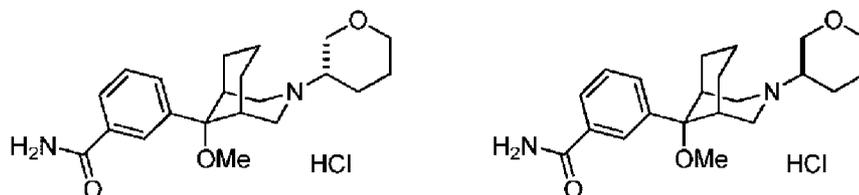
К раствору 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (57 мг, 0,16 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 2M раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире (0,12 мл, 0,24 ммоль).

Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (48 мг, 76% выход); $[M+H]^+$ 359,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,48 (дд, 1H), 3,93 (дд, 1H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,68 (дд, 1H), 3,40-3,64 (м, 5H), 3,19 (т, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,65-2,71 (м, 4H), 2,10-2,20 (м, 1H), 1,40-1,80 (м, 7H).

К раствору 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (30 мг, 0,08 ммоль) в диэтиловом эфире (8 мл) добавляли 2M раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире (0,06 мл, 0,13 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (29 мг, 86% выход); $[M+H]^+$ 359,18. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,60 (с, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 7,79-7,88 (м, 2H), 7,36-7,62 (м, 3H), 3,90 (дд, 1H), 3,62-3,72 (м, 3H), 3,23-3,43 (м, 2H), 3,16 (с, 1H), 2,95 (с, 1H), 2,64-2,78 (м, 5H), 2,11-2,19 (м, 2H), 1,52-1,85 (м, 5H), 1,14-1,27 (м, 2H), 0,97-1,01 (м, 1H), 0,77-0,86 (м, 1H).

Соединения 140 и 141

Синтез 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида и 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-(((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



К суспензии 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (300 мг, 0,97 ммоль), дигидро-2H-пиран-3(4)-она (194 мг, 1,93 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) добавляли триэтиламин (0,34 мл, 2,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (614 мг, 2,89 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 1-5% метанолом в дихлорметане. Энантимеры разделяли с помощью хиральной сверхкритической жидкостной хроматографии с получением 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-(((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

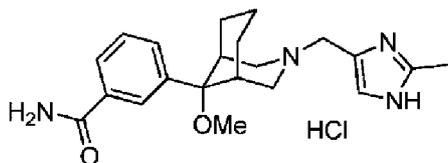
ил)бензамида (81 мг, 25% выход) и 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (71 мг, 19% выход). Стереохимию присвоили произвольно.

К раствору 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (81 мг, 0,26 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли 2М раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире (124 мкл, 0,25 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9S)-9-метокси-3-((S)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (90 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 359,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,78 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,52 (т, 1H), 4,15-4,20 (м, 1H), 3,76-3,82 (м, 1H), 3,48-3,69 (м, 5H), 3,25-3,44 (м, 2H), 2,93-2,98 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,23-2,29 (м, 1H), 1,38-1,83 (м, 9H).

К раствору 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (71 мг, 0,20 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли 2М раствор хлористого водорода в диэтиловом эфире (109 мкл, 0,22 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9R)-9-метокси-3-((R)-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (78 мг, 99% выход); $[M+H]^+$ 359,18. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,78 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,62 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 3,76-3,81 (м, 1H), 3,48-3,67 (м, 5H), 3,25-3,44 (м, 2H), 2,93-2,97 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,22-2,27 (м, 1H), 1,40-1,43 (м, 9H).

Соединение 149

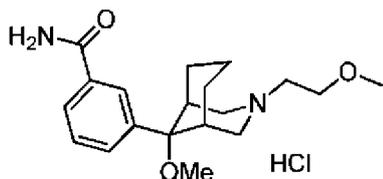
3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-((2-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 369,16. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD): 7,99 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,59-7,62 (м, 1H), 7,53 (дд, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,23-4,30 (м, 1H), 3,44-3,48 (м, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,14-2,26 (м, 1H), 1,74-1,83 (м, 4H), 1,27-1,43 (м, 2H), 0,73-0,98 (м, 2H).

Соединение 128

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

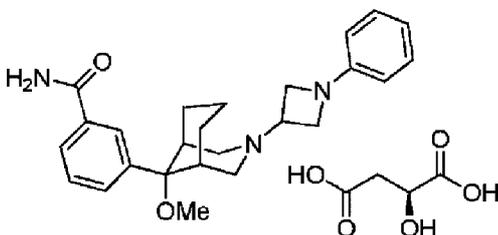


Суспензию 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (200 мг, 0,64 ммоль), 2-бромэтилметилового эфира (134 мг, 0,97 ммоль) и карбонат калия (267 мг, 1,93 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 50°C. Через 16 ч, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Раствор экстрагировали этилацетатом (x3) и объединенные органические экстракты промывали водой (x3), насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (109 мг, 51% выход). Объединяли с предыдущей партией (54 мг) и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (94 мг, 30% выход).

К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (94 мг, 0,28 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (210 мкл, 0,42 ммоль), полученную суспензию концентрировали под вакуумом и полученное твердое вещество растворяли в воде и высушивали вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-метоксиэтил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (91 мг, 87% выход); [M+H]⁺ 333,07. ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O) 7,78 (1H, s), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,60-7,66 (м, 1H), 7,47-7,55 (м, 1H), 3,68-3,74 (м, 2H), 3,58 (с, 4H), 3,31 (с, 5H), 2,92 (шир. с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,61-1,85 (м, 4H), 1,40-1,52 (м, 2H).

Соединение 151

3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(1-фенилазетидин-3-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцинат



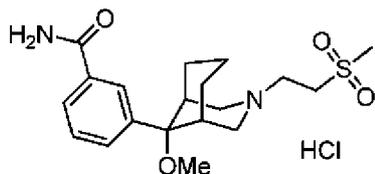
[M+H]⁺ 406,18. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): 8,03 (шир. с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,36 (шир. с, 1H), 7,14 (т, 2H), 6,60 (т, 1H), 6,42 (д, 2H), 5,44 (шир. с, 1H), 4,21 (дд, 2H), 3,92 (т, 2H), 3,53 (т, 2H), 3,13 (д, 2H), 2,65-2,76 (м, 10H), 2,59 (дд, 1H), 2,40 (дд, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,61-1,45 (м, 2H), 1,20 (шир. с, 2H).

Соединение 150

Синтез

3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(метилсульфонил)этил)-3-

азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

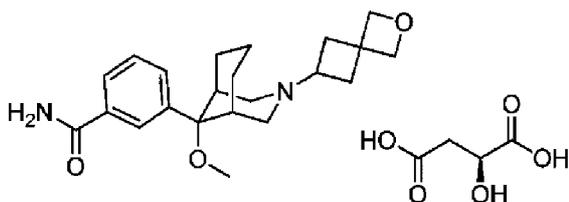


К суспензии 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль) и основания Хунига (0,25 мл, 1,45 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-(метилсульфонил)этилметансульфонат (195 мг, 0,97 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч, добавляли 2-(метилсульфонил)этилметансульфонат (54 мг, 0,26 ммоль), затем N, N-диметилформамид (2 мл). Через 4 ч, реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические экстракты затем промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-5% метанолом в дихлорметане, с получением белого твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром и сушили. Вещество дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(метилсульфонил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (28 мг, 15% выход).

К раствору метокси-3-(2-(метилсульфонил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (28 мг, 0,07 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (50 мкл, 0,10 ммоль), полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, концентрировали под вакуумом и полученное твердое вещество растворяли в воде и высушивали вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(метилсульфонил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (23 мг, 74% выход); [M+H]⁺ 381,12. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO): 8,58 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90-7,77 (м, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,55-7,39 (м, 2H), 3,88-3,72 (м, 2H), 3,70-3,58 (м, 2H), 3,57-3,42 (м, 4H), 3,12 (с, 3H), 2,98 (шир. с, 3H), 2,73-2,63 (м, 3H), 1,90-1,71 (м, 2H), 1,63-1,44 (м, 2H), 1,41-1,20 (м, 1H).

Соединение 133

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцината



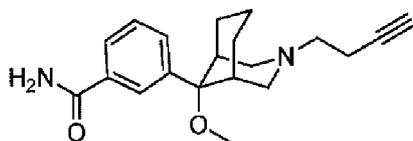
Добавляли периодинан Десса-Мартина (557 мг, 1,31 ммоль) к раствору 2-окса-спиро[3,3]гептан-6-ола (150 мг, 1,31 ммоль) в дихлорметане (10 мл), охлажденному на

бане со льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь фильтровали через целит, промывая дихлорметаном, и добавляли 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид (204 мг, 0,66 ммоль) и уксусную кислоту (0,08 мл, 1,32 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (418 мг, 1,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов и затем гасили водным раствором гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном (x2) и объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5-8% метанолом в дихлорметане, перекристаллизовывали из изопропилового спирта, фильтрат повторно очищали препаративной ВЭЖХ и объединяли с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (100 мг, 41% выход).

К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (100 мг, 0,27 ммоль) в этилацетате (8 мл) добавляли L-яблочную кислоту (36 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид (S)-2-гидроксисукцината (131 мг, 96% выход); $[M+H]^+$ 371,14; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,69 (д, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,48 (т, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,59 (с, 2H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,62-3,54 (м, 1H), 3,48-3,28 (м, 4H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,68-2,47 (м, 6H), 1,71-1,57 (м, 5H), 1,34-1,30 (м, 1H).

Соединение 155

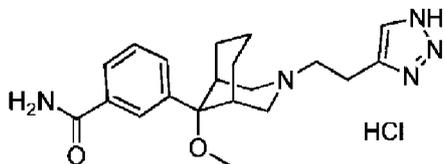
Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(бут-3-ин-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



4-Бром-1-бутин (0,09 мл, 0,97 ммоль) и карбонат калия (200 мг, 1,45 ммоль) добавляли к раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (150 мг, 0,48 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до $60^\circ C$ и через три часа добавляли дополнительно 4-бром-1-бутин (0,09 мл, 0,97 ммоль) и карбонат калия (200 мг, 1,45 ммоль). Еще через два часа при $60^\circ C$, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (x2) и объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(бут-3-ин-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (122 мг, 77% выход); $[M+H]^+$ 327,21.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

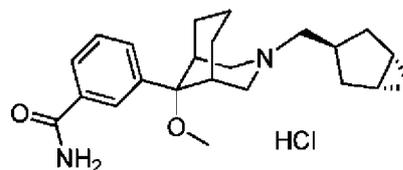
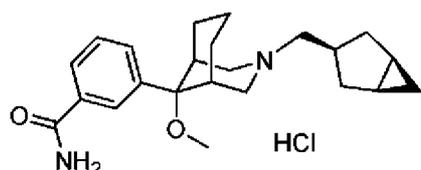


К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(бут-3-ин-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (122 мг, 0,37 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (3 мл) и воде (0,4 мл) добавляли пентагидрат сульфата меди (5 мг, 0,02 ммоль), аскорбат натрия (30 мг, 0,15 ммоль) и азид натрия (73 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 5 часов и затем разделяли между водой и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и объединенные органические фазы промывали водой (x2), насыщенным солевым раствором (x2), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 5-10% NH₃/метанол в дихлорметане, затем с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18), затем с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (51 мг, 37% выход).

К суспензии 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (51 мг, 0,14 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли 2 M хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,08 мл, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(2-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (48 мг, 86% выход); $[M+H]^+$ 370,15; ¹H ЯМР (300 МГц, D₂O): 7,79 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 2H), 7,64 (д, 1H), 7,53 (т, 1H), 3,71- 3,57 (м, 4H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,23-3,17 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,85-1,43 (м, 6H).

Соединения 156 и 152

3-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид и 3-((1R,5s,9R)-3-((1R,3s,5S)-бицикло[3.1.0]гексан-3-илметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид

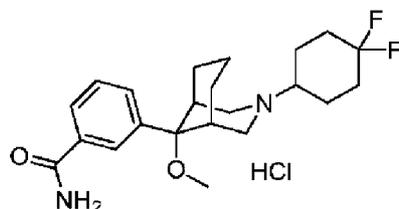


$[M+H]^+$ 369,16; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,75 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 1H), 7,57-7,63 (м, 1H), 7,42-7,52 (м, 1H), 3,40-3,58 (м, 4H), 3,05 (д, 2H), 2,75-2,92 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,37-1,98 (м, 11H), 1,19 (д, 2H), 0,15-0,28 (м, 1H), 0,05-0,11 (м, 1H).

$[M+H]^+$ 369,16; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,76 (с, 1H), 7,69-7,78 (м, 1H), 7,59-7,67 (м, 1H), 7,46-7,54 (м, 1H), 3,41-3,55 (м, 4H), 2,96 (д, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,55-2,71 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 2H), 1,60-1,85 (м, 4H), 1,39-1,53 (м, 2H), 1,20-1,38 (м, 4H), 0,50-0,60 (м, 1H), 0,13-0,22 (м, 1H).

Соединение 9

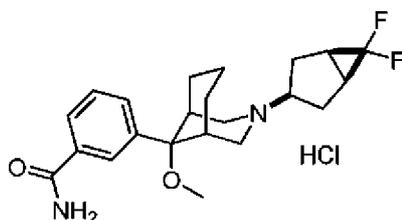
3-((1R,5S,9R)-3-(4,4-дифторциклогексил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 393,15; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,74 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,45 (дд, 1H), 3,57 (д, 2H), 3,49 (д, 2H), 3,17-3,25 (м, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,05-2,18 (м, 4H), 1,66-1,84 (м, 6H), 1,40-1,61 (м, 3H), 1,28-1,38 (м, 1H).

Соединение 17

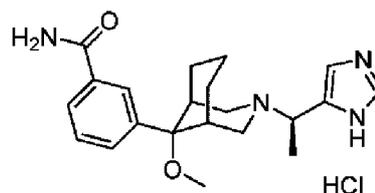
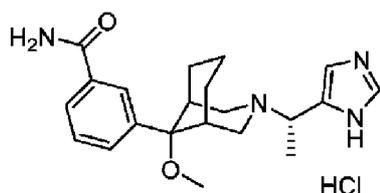
3-((1R,5S,9R)-3-((1R,3r,5S)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 391,17. 1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO): 8,65 (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,43 (с, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,52-3,41 (м, 5H), 2,92 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,54-2,48 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,02-1,88 (м, 3H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,28-1,20 (м, 1H).

Соединения 19 и 20

3-((1R,5S,9S)-3-((S)-1-(1H-имидазол-5-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид и 3-((1R,5S,9R)-3-((R)-1-(1H-имидазол-5-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид

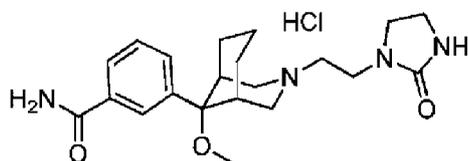


$[M+H]^+$ 369,23. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,68-8,65 (м, 1H), 7,78-7,66 (м, 3H), 7,57-7,53 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 4H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,77-1,37 (м, 10H).

$[M+H]^+$ 369,23. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 8,36-8,32 (м, 1H), 7,69-7,62 (м, 3H), 7,51 (д, 1H), 7,44 (т, 1H), 3,57-3,44 (м, 4H), 2,87 (шир. с, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,74-1,36 (м, 10H).

Соединение 63

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида

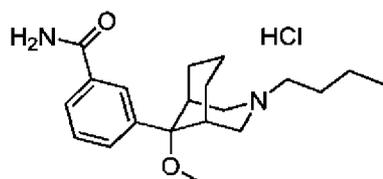


Смесь 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (175 мг, 0,56 ммоль), 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этилметансульфоната (294 мг, 1,41 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,39 мл, 2,24 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) нагревали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу отделяли и водную фазу еще дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (25 мг, 12% выход).

К смеси 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (25 мг, 0,06 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 2 М хлористоводородную кислоту в диэтиловом эфире (0,05 мл, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут и затем концентрировали при пониженном давлении и остаток высушивали вымораживанием из воды с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (25 мг, 93% выход); $[M+H]^+$ 387,14; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,79 (с, 1H), 7,73 (д, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 3,75 (д, 2H), 3,59-3,44 (м, 6H), 3,40-3,25 (м, 4H), 2,93 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,86-1,69 (м, 4H), 1,56-1,34 (м, 2H).

Соединение 29

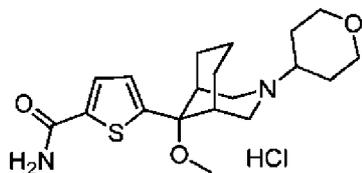
3-((1R,5S,9r)-3-бутил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 331,18; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,73 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,45 (т, 1H), 3,52 (д, 2H), 3,43 (д, 2H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,86 (шир. с, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,83-1,31 (м, 8H), 1,21 (секст., 2H), 0,77 (т, 3H).

Соединение 71

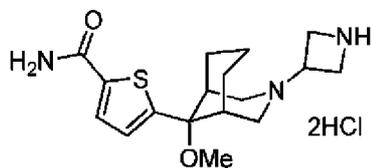
5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 365,15; 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,51 (д, 1H), 7,15 (д, 1H), 3,96 (дд, 2H), 3,48 (шир. с, 4H), 3,36-3,29 (м, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,69 (шир. с, 2H), 2,01 (д, 2H), 1,89-1,69 (м, 6H), 1,60-1,42 (м, 2H).

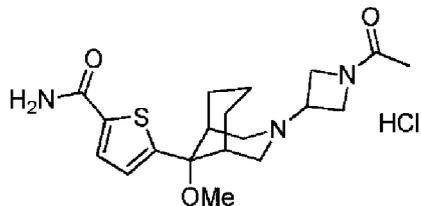
Соединение 114

Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида



Трет-бутил 3-((1R,5S,9r)-9-(5-карбамоилтиофен-2-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)азетидин-1-карбоксилат (51 мг, 0,12 ммоль) перемешивали в растворе 2M HCl в диэтиловом эфире (5 мл) при температуре окружающей среды. Через 1 час растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (48 мг, 100% выход); $[M-OMe]^+$ 304,09.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида



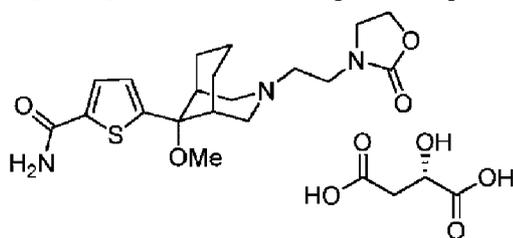
К раствору 5-((1R,5S,9r)-3-(азетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-

ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (50 мг, 0,12 ммоль) и основание Хунига (100 мкл, 0,59 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ацетилхлорид (20 мкл, 0,28 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 1 час реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический экстракт сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт объединяли с предыдущей партией и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5% метанолом в дихлорметане, с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (40 мг, 44% выход).

К 5-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамиду (40 мг, 0,10 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (60 мкл, 0,11 ммоль). Через 10 минут растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток промывали диэтиловым эфиром, жидкости декантировали и твердое вещество сушили при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (10 мг, 10% выход); $[M+H]^+$ 378,06, 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) 7,53 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,72-4,63 (м, 5H), 4,35-4,18 (м, 2H), 4,15-3,95 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,65-2,49 (м, 2H), 1,77 (шир. с, 8H), 1,39-1,23 (м, 1H).

Соединение 98

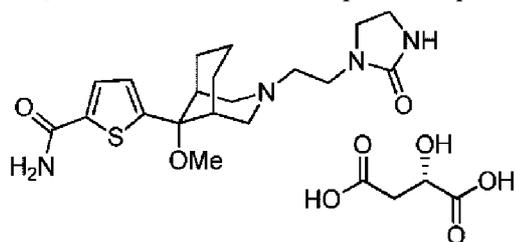
5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксооксазолидин-3-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 394,08. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD): 7,60 (д, 1H), 7,17 (д, 1H), 4,42-4,31 (м, 4H), 3,66 (т, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,12 (дд, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,81-2,71 (м, 2H), 2,59 (дд, 1H), 2,50 (шир.с, 2H), 2,32-2,15 (м, 1H), 2,00-1,80 (м, 4H), 1,41-1,31 (м, 1H).

Соединение 95

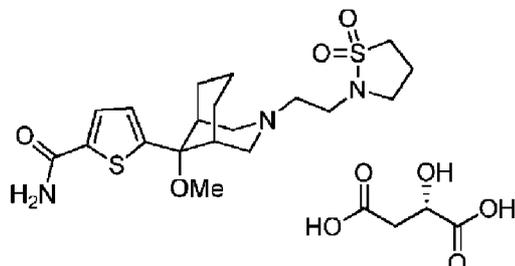
5-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 393,07. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O): 7,92 (шир.с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,35 (шир.с, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,20 (шир.с, 1H), 4,19 (дд, 1H), 3,36-3,25 (м, 2H), 3,21-3,12 (м, 4H), 2,86-2,66 (м, 7H), 2,58 (дд, 1H), 2,48-2,28 (м, 6H), 1,75-1,65 (м, 4H), 1,22-1,10 (м, 1H).

Соединение 97

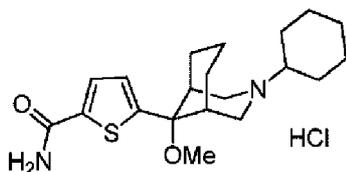
5-((1R,5S,9r)-3-(2-(1,1-диоксиизоэтиазолидин-2-ил)этил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (S)-2-гидроксисукцинат



$[M+H]^+$ 427,98. 1H ЯМР (300 МГц, MeOD): 7,61 (д, 1H), 7,20 (д, 1H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,40-3,15 (м, 8H), 3,01-2,89 (м, 5H), 2,79 (дд, 1H), 2,65-2,55 (м, 3H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,00-1,87 (м, 4H), 1,50-1,40 (м, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H).

Соединение 101

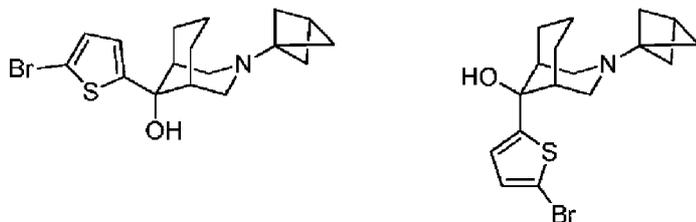
5-((1R,5S,9r)-3-циклогексил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 363,2. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 8,23 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,65 (д, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 3,56-3,33 (м, 5H), 3,09-2,94 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,65 (с, 1H), 2,18-1,91 (м, 3H), 1,86-1,62 (м, 6H), 1,16-1,45 (м, 3H), 1,37-1,03 (м, 4H).

Соединение 112

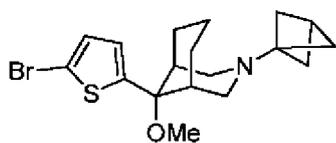
Синтез (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола



Раствор (1R,5S)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она (98 мг, 0,47 ммоль), 2,5-дибромтиофена (150 мг, 0,62 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) охлаждали до $-78^\circ C$ в атмосфере аргона. Затем по каплям добавляли н-бутиллитий (0,64

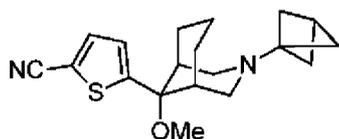
мл, 2,5 М раствор в гексане, 1,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали -78°C в течение 10 минут, перед медленным нагреванием до 0°C . Реакцию гасили смесью лед/вода и перемешивали в течение еще 15 минут после чего реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 6:1 гептан:этилацетат, с получением (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (100 мг, 56% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,05, 370,04.

Синтез (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К раствору (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и (1R,5S,9s)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (100 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (2,6 мл) добавляли серную кислоту (2,6 мл, 6 М в метаноле 15,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в концентрированный водный раствор аммиака/льда и экстрагировали этилацетатом (x3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 10:1 гептан:этилацетат, с получением (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (69 мг, 67% выход); $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382,08, 384,07.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила

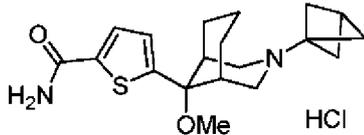


К раствору (1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-(5-бромтиофен-2-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (87 мг, 0,23 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (53 мг, 0,05 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 50°C , затем добавляли цианид цинка (53 мг, 0,46 ммоль). Эту суспензию нагревали при 120°C в течение 4 часов. После охлаждения

до комнатной температуры, реакцию гасили насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, фильтровали через целит, промывали этилацетатом. Фазы разделяли и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10:1 гептан:этилацетатом, с получением

5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (40 мг, 54% выход); $[M+H]^+$ 329,16.

Синтез 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида

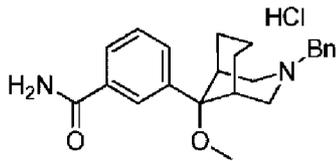


К раствору 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбонитрила (40 мг, 0,12 ммоль) в трет-бутаноле (3 мл) добавляли гидроксид калия (70 мг, 1,24 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой. Смесь экстрагировали этилацетатом (x3), органические фазы объединяли и промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (25 мг, 33% выход).

К раствору 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид (22 мг, 0,06 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 2M HCl в диэтиловом эфире (50 мкл, 0,10 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, перед декантированием растворителя и сушкой осадка в вакууме. Твердое вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием в течение ночи с получением 5-((1R,5S,9r)-3-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (13 мг, 54% выход); $[M+H]^+$ 347,08. 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO): 10,05 (шир. с, 1H), 8,04 (шир. с, 1H), 7,60-7,68 (м, 1H), 7,44 (шир. с, 1H), 7,15-7,28 (м, 1H), 3,25-3,42 (м, 4H), 2,66-2,81 (м, 6H), 2,09-2,35 (м, 5H), 1,67-1,77 (м, 4H), 1,16-1,31 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 1H).

Соединение 21

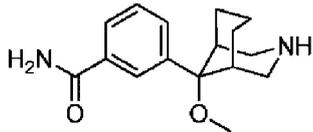
3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорид



$[M+H]^+$ 365,38. 1H ЯМР (300 МГц, D_2O) 7,66 (2H, м), 7,54 (1H, м), 7,40 (6H, м), 4,25 (2H, с), 3,55 (2H, д), 3,40 (2H, д), 2,84 (2H, с), 2,55 (3H, с), 1,77-1,24 (6H, м).

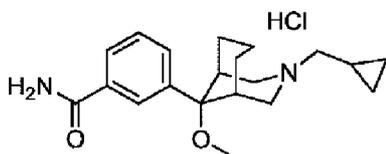
Соединение 22

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (0,66 г, 1,81 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли формиат аммония (1,14 г, 18,08 ммоль) и гидроксид палладия на углероде (20% масс. загрузка, 66 мг, 0,1% масс.). Реакционную смесь растворитель нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакция была неполной, поэтому добавляли дополнительную порцию формиата аммония (1,14 г, 18,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали еще 1,5 часа при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и перемешивали в течение 1 часа. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и растворяли в воде. Смесь подщелачивали аммиаком (водн.) и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (x3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (190 мг, 38% выход); $[M+H]^+$ 275,28.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида



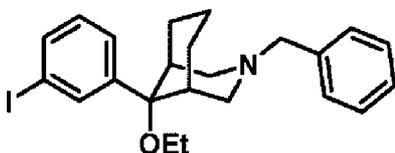
К раствору 3-((1R,5S,9r)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (248 мг, 0,91 ммоль) в дихлорметане (18 мл) добавляли циклопропил карбоксальдегид (0,14 мл, 1,81 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (384 мг, 1,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (x3). Дихлорметановые фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Сырое вещество очищали

препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (175 мг, 59% выход).

К раствору 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (175 мг, 0,50 ммоль) в этилацетате (6 мл) и дихлорметане (3 мл) добавляли 2М HCl в диэтиловом эфире (0,27 мл, 0,55 ммоль). Продукт осаждался из раствора, и жидкости концентрировали при пониженном давлении. Вещество растворяли в воде и сушили вымораживанием с получением 3-((1R,5S,9r)-3-(циклопропилметил)-9-метокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамид гидрохлорида (195 мг, 100% выход); $[M+H]^+$ 329,35. 1H ЯМР (300 МГц, D₂O) 7,75 (1H, с), 7,67 (1H, д), 7,59 (1H, д), 7,46 (1H, т), 3,62 (2H, д), 3,50 (2H, д), 2,96 (2H, д), 2,88 (2H, с), 2,68 (3H, с), 1,83-1,27 (6H, м), 1,05-0,92 (1H, м), 0,61 (2H, кв), 0,28 (2H, кв).

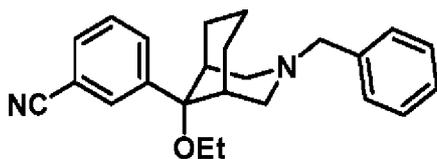
Соединение 160

Синтез (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана



К охлажденному льдом раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (3,99 г, 9,21 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,66 г, 16,58 ммоль). Через 10 минут добавляли йодэтан (0,86 мл, 13,81 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли дополнительную порцию гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 110 мг, 2,75 ммоль), затем йодметан (0,17 мл, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили выливанием на лед/воду и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 5-7% этилацетатом в гептане, с получением (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (3,24 г, 78% выход); $[M+H]^+$ 448,30.

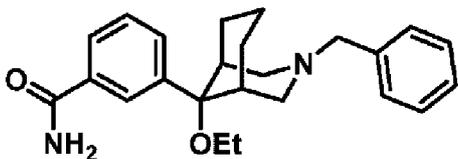
Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила



К раствору (1R,5S,9r)-3-бензил-9-(3-иодфенил)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонана (3,24 г, 7,20 ммоль) в дегазированном N, N-диметилформамиде (35 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,66 г, 0,72 ммоль) и 1,1'-

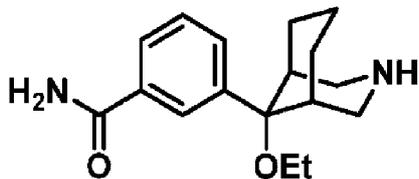
бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,80 г, 1,50 ммоль). После нагревания до 50°C, добавляли цианид цинка (0,51 г, 4,34 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили раствором гидрокарбоната натрия, разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Продукт экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), насыщенным солевым раствором (x1), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрила (1,89 г); [M+H]⁺ 347,36.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



К 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензонитрилу (1,89 г, 5,50 ммоль) добавляли трет-бутанол (55 мл), затем гидроксид калия (1,53 г, 27,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические фазы промывали водой (x2), затем насыщенным солевым раствором (x1), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 50-66% этилацетатом в гептане, с получением 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (1,03 г, 39% выход за 2 стадии); [M+H]⁺ 365,38.

Синтез 3-((1R,5S,9r)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида



Смесь 3-((1R,5S,9r)-3-бензил-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (980 мг, 2,70 ммоль), 20% гидроксида палладия на углероде (98 мг) и формиата аммония (1,70 г, 27,00 ммоль) в метаноле (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Добавляли дополнительно формиат аммония (1,70 г, 27,00 ммоль) и 20% гидроксида палладия на углероде (49 мг) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, тщательно промывая метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и концентрированном водном растворе

аммиак/вода (1:1) и экстрагировали дихлорметаном (x3). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18) с получением 3-((1R,5S,9r)-9-этокси-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)бензамида (273 мг, 37% выход); $[M+H]^+$ 275,18.

Исследование In Vitro

Связывание с рецептором

K_i (аффинность связывания) для μ -рецептора определяли ранее описанным методом с использованием анализа конкурентного замещения (Neumeier et al., J. Med. Chem., v. 46, p. 5162-5170, 2003). Мембранный белок из клеток CHO (яичников китайского хомячка), которые стабильно экспрессировали один тип клонированного опиоидного рецептора человека, инкубировали с 12 различными концентрациями соединения в присутствии 0,25 нМ [3H]DAMGO, 0,2 нМ [3H]налтриндола или 1 нМ [3H]U69,593 в конечном объеме 1 мл 50 мМ Трис-НСl, рН 7,5 при 25°C. Для [3H]DAMGO и [3H]U69,593 использовали время инкубации 60 мин. Вследствие более медленной ассоциации [3H]налтриндола с рецептором для этого радиолиганда инкубирование проводили в течение 3 ч. Образцы, инкубированные с [3H]налтриндолом, также содержали 10 мМ $MgCl_2$ и 0,5 мМ фенилметилсульфонилфторида. Неспецифическое связывание оценивали по включению 10 мкМ налоксона. Связывание останавливали путем фильтрования образцов через стекловолоконные фильтры Schleicher & Schuell No. 32 с использованием 48-луночного клеточного харвестера Brandel. Фильтры последовательно промывали три раза 3 мл холодного 50 мМ Трис-НСl, рН 7,5, и подсчитывали в 2 мл сцинтилляционной жидкости Ecoscint A. Для оценки связывания [3H]налтриндола и [3H]U69,593 фильтры перед использованием вымачивали в 0,1% полиэтиленимине в течение по меньшей мере 60 мин. Значения IC_{50} рассчитывали методом наименьших квадратов в рамках логарифмического пробит-анализа. Значения K_i для немеченых соединений рассчитывали по уравнению $K_i = (IC_{50})/(1+S)$, где $S = (\text{концентрация радиолиганда})/(K_d \text{ для радиолиганда})$ (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology, v. 22, p. 3099-3108, 1973). Значения K_i (нМ) для соединений по изобретению показаны в таблице 1. Все значения K_i , представленные в таблице 1, были измерены с использованием этого анализа, за исключением тех соединений, которые специально указаны в альтернативном анализе связывания рецепторов, описанном ниже.

Альтернативный анализ связывания с рецептором

K_i (аффинность связывания) для μ -рецептора определяли ранее описанным методом с использованием анализа конкурентного замещения (Neumeier et al., J. Med. Chem., v. 46, p. 5162-5170, 2003). Мембранный белок из клеток CHO (яичников китайского хомячка), которые стабильно экспрессировали один тип клонированного опиоидного рецептора человека, инкубировали с 10 различными концентрациями соединения в присутствии 0,8 нМ [3H]DAMGO, 1 нМ [3H]налтриндол или 1 нМ [3H]U69,593 в конечном объеме 1 мл 5 мМ $MgCl_2$, 50 мМ Трис-НСl, рН 7,5 при 25°C. Для [3H]DAMGO и

[3H]U69,593 использовали время инкубации 120 мин. Вследствие более медленной ассоциации [3H]налтриндола с рецептором для этого радиолиганда инкубирование проводили в течение 3 ч. Образцы, инкубированные с [3H]налтриндолом, также содержали 10 мМ MgCl₂ и 0,5 мМ фенилметилсульфонилфторида. Неспецифическое связывание оценивали по включению 10 мкМ налоксона. Связывание останавливали путем фильтрования образцов через стекловолоконные фильтры, предварительно пропитанные 0,1% полиэтиленгликолем в течение в по меньшей мере 60 мин, с использованием 96-луночного клеточного харвестера PerkinElmer®. Фильтры последовательно промывали три раза 0,3 мл холодного 50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, и сушили на воздухе. Высушенные фильтры обрабатывали твердым сцинтиллятором MeltiLex® B и подсчитывали с помощью MicroBeta (PerkinElmer®). Значения IC₅₀ рассчитывали методом наименьших квадратов в рамках логарифмического пробит-анализа. Значения K_i для немеченых соединений рассчитывали по уравнению $K_i = (IC_{50}) / (1 + S)$, где S = (концентрация радиолиганда) / (K_d для радиолиганда) (Cheng and Prusoff, Biochemical Pharmacology, v. 22, p. 3099-3108, 1973). Значения K_i (нМ) для соединений 12, 16, 19, 20, 149, 151, 152, 157, 160, 180, 182, 183, 187, 188, 195-200, 202 и 203 показаны в таблице 1.

Функциональная активность (связывание GTPγS)

Анализ [³⁵S]GTPγS измеряет функциональные свойства соединения путем количественной оценки уровня активации G-белка после связывания агониста в исследованиях с использованием стабильно трансфицированных клеток и считается мерой эффективности соединения. В экспериментах использовали мембраны клеток CHO (яичника китайского хомячка), которые стабильно экспрессировали один тип клонированного человеческого опиоидного рецептора человека. В конечном объеме 0,5 мл 12 различных концентраций каждого тестируемого соединения инкубировали с 7,5 мкг клеточных мембран CHO, которые стабильно экспрессировали μ-опиоидный рецептор человека. Буфер для анализа состоял из 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 3 мМ MgCl₂, 0,2 мМ EGTA, 3 мкМ GDP, и 100 мМ NaCl. Конечная концентрация [³⁵S]GTPγS составляла 0,080 нМ. Неспецифическое связывание измеряли включением 10 мкМ GTPγS. Связывание инициировали добавлением мембран. После инкубации в течение 60 минут при 30°C образцы фильтровали через стекловолоконные фильтры Schleicher & Schuell No. 32. Фильтры промывали три раза холодным 50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, и подсчитывали в 2 мл сцинтилляционной жидкости Ecoscint. Данные представляют собой средние значения EC₅₀ ± S.E.M. Значения EC₅₀ (нМ) для соединений по изобретению показаны в таблице 1. Все значения EC₅₀, представленные в таблице 1, были измерены с использованием этого анализа, за исключением тех соединений, которые специально указаны в альтернативном анализе функциональной активности, описанном ниже.

Альтернативный анализ функциональной активности (связывание GTPγS)

Анализ [³⁵S]GTPγS измеряет функциональные свойства соединения путем количественной оценки уровня активации G-белка после связывания агониста в исследованиях с использованием стабильно трансфицированных клеток и считается мерой

эффективности соединения. В экспериментах использовали мембраны клеток CHO (яичника китайского хомячка), которые стабильно экспрессировали один тип клонированного человеческого опиоидного рецептора человека. Буфер для анализа состоял из 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, 3 мМ MgCl₂, 0,2 мМ EGTA, 5 мкМ GDP и 100 мМ NaCl. Клеточные мембраны CHO, стабильно экспрессирующие μ опиоидный рецептор человека, предварительно инкубировали с шариками для сцинтилляционного анализа сближения от PerkinElmer® (WGA PVT SPA) в течение 30 минут при 8 μ г мембраны и 350 μ г шариков в объеме 0,1 мл на реакцию. В конечном объеме 0,2 мл, 11 различных концентраций каждого тестируемого соединения инкубировали со смесью мембрана-SPA шарик и конечной концентрации 0,020 нМ [³⁵S]GTP γ S в течение 1,5 часов при осторожном встряхивании. Затем реакционную смесь инкубировали в течение 5 часов. Данные представляют собой средние значения EC₅₀ \pm S.E.M. Значения EC₅₀ (нМ) для соединений 12, 16, 19, 20, 149, 151, 152, 157, 160, 161, 164-169, 172, 173, 180-197 и 199-207 показаны в таблице 1.

Исследование In Vivo

Анализ CFA

Введение

Введение полного адьюванта Фрейнда (CFA), содержащего *Mycobacterium tuberculosis*, в одну заднюю лапу крысы вызывает воспалительную боль, которую можно оценить путем измерения нагрузки, возложенной на ипси- vs. контра-латеральную заднюю лапу. Этот анализ использовали для оценки антиноцицептивного эффекта вводимых подкожно тестируемых препаратов.

Процедура

Во всех исследованиях использовали самцов крыс Sprague-Dawley (примерно 200 г на момент исследования). Крыс содержали по 2/клетку, и давали пищу и воду без ограничений.

Используемый аппарат весовой нагрузки на ногу представлял собой измеритель анальгезии при недееспособности (Stoelting). Животных приучали к испытательному аппарату весовой нагрузки за 2 дня до начала эксперимента. Исходные данные были представлены как нагрузка на левую и правую ногу в граммах. В каждый момент времени проводили два отдельных измерения весовой нагрузки на заднюю лапу. Процент весовой нагрузки на левую заднюю лапу рассчитывали для каждого отдельного измерения (весовая нагрузка на левую лапу, г/весовая нагрузка на правую лапу, г * 100). Среднее процентное изменение весовой нагрузки рассчитывали для повторных измерений и было значением, использованным во всех анализах данных. Графики, отображающие процентное изменение весовой нагрузки в зависимости от времени, были построены с помощью GraphPad Prism 6.0.

В день 0 измеряли исходную весовую нагрузку у крыс. После исходного тестирования крысам вводили CFA. Крысам однократно внутривенно вводили 100 мкл 100% CFA (1,0 мг/мл полного адьюванта Фрейнда Sigma F5881) в заднюю левую

заднюю лапу под легкой анестезией изофлураном. Этот процесс занял не более 90 секунд. Правую, заднюю, контралатеральную лапу не подвергали никакому лечению.

В день 1 (через 24 часов после CFA) крыс 1-й раз тестировали на аппарате весовой нагрузки, чтобы измерить изменения, вызванные CFA, в весовой нагрузки. В этот момент наблюдало резкое снижение нагрузки на левую заднюю лапу. Затем животных рандомизировали в группу лечения и вводили тестируемое соединение или носитель посредством подкожной инъекции. После введения тестируемого соединения животных повторно тестировали на аппарате весовой нагрузки в следующие моменты времени: 15, 30, 60, 120 и 240 минут после введения тестируемого соединения. В зависимости от продолжительности действия тестируемого соединения измерения весовой нагрузки также проводили через 360 и 480 минут после введения тестируемого соединения.

Максимальное изменение весовой нагрузки на заднюю лапу в анализе CFA происходит, когда доза тестируемого соединения меняет весовую нагрузку на $50 \pm 0,5\%$ в любой измеренный момент времени.

В таблице 2 представлена минимальная доза, при которой достигается максимальный реверс (MEMD) после подкожного введения (если не указано иное) тестируемого соединения.

Таблица 2.

Соединение No.	MEMD SC CFA (мг/кг)
43	0,1
22	0,1
27	0,01
23	0,1
46	1
70	1
56	3
65	0,1
79	0,3
108	0,3
61	0,3
138	0,3
133	1
128	1
143	1
63	>1
123	1
126	0,1

136	0,3
127	0,1
122	0,3
60	0,3
140	0,1
155	1
153	1
158	0,1
48	0,1
104	≤0,1 (перорально)
91	3 (перорально)
96	1
176	0,1
161	0,3
160	0,1
Бупренорфин	0,1
Фентанил	0,01
Морфин	3
Налбуфин	>10
Оксикодон	3

Анализ газового состава артериальной крови (ABG)

Введение

Анализ газового состава артериальной крови (ABG) представляет собой анализ крови, который измеряет количество определенных газов (таких как кислород и углекислый газ), растворенных в артериальной крови. Тест ABG измеряет значения парциального давления газа в крови, давление кислорода в артериальной крови (pO_2), давление углекислого газа в артериальной крови (pCO_2) и кислотности (pH). Повышение pCO_2 и/или снижение pO_2 и pH указывает на респираторную дисфункцию и депрессию (например, гиповентиляцию, гиперкапнию или гипоксемию). Полные опиоидные агонисты, такие как морфин и фентанил, могут вызывать угнетение дыхания у неклинических видов и у человека.

Процедура

Во всех исследованиях использовали самцов крыс Sprague-Dawley (примерно 250 г на момент исследования). Крысам хирургическим путем имплантировали постоянную канюлю в сонную артерию примерно за 7 дней до теста ABG. После операции крыс содержали отдельно, и давали пищу и воду неограниченно.

В день эксперимента АВГ животных помещали на решетку из проволочной сетки, начиная за 1 час до исходного забора крови и на время проведения всего эксперимента для предотвращения поведения Пика. Анализатор газов крови Vet Stat (IDEXX, США) калибровали ежедневно перед использованием, и картриджи дыхательных газов/газов крови vet stat (IDEXX, США) использовали для измерения pCO_2 , pO_2 и pH образцов артериальной крови. Перед введением тестируемого препарата блокировку на артериальной канюле удаляли, и канюлю промывали 0,1 мл гепаринизированного физиологического раствора 100 Ед/мл. Непосредственно перед дозированием образец цельной крови объемом 300 мкл брали из артериальной канюли с помощью 1 мл шприца для газов крови, содержащего литий-гепарин (шприц для забора артериальной крови Portex pro-vent, Smiths Medical, США), снабженного иглой Люэра 23 калибра. 100 мкл этого образца были немедленно использованы для измерения газов крови при $T=0$ путем удаления иглы и вставки шприца в картридж для анализа. Анализ газов крови проводили в течение 5 минут после забора крови. Затем канюлю промывали 0,1 мл гепаринизированного физиологического раствора 100 Ед/мл.

После исходного ($T=0$) измерения АВГ животным вводили подкожно тестируемое соединение в конечном объеме дозы 1-5 мл/кг. При $T=15, 30, 60$ и 120 минут после введения тестового соединения ~ 300 мкл артериальной крови брали из катетера с помощью нового шприца для газов крови и немедленно анализировали на содержание газов в крови. Около 100 мкл этого образца сразу использовали для измерения газов крови, а оставшуюся кровь готовили для фармакокинетического анализа. pCO_2 , pO_2 и pH в каждом образце анализировали с помощью анализатора газов крови vet stat, и полученные значения анализировали в Graphpad Prism 6.0 (USA). Уровни $Spa_x pCO_2$ выше 60 мм рт.ст. считали показателями клинически значимого негативного изменения дыхания.

В таблице 3 показан максимальный респираторный эффект на pCO_2 в течение 2 часов после введения тестируемого соединения. Тестируемые соединения вводили в одной или обеих дозах, кратных дозе CFA MEMD в 10x и 100x, как показано в таблице 2. Соединения, отмеченные знаком «-», привели к максимальному значению pCO_2 более 60 мм рт.ст. в течение 2 часов после введения. Соединения, отмеченные знаком «+», привели к максимальному значению pCO_2 менее 60 мм рт.ст. в течение 2 часов после введения. NT=не проверено.

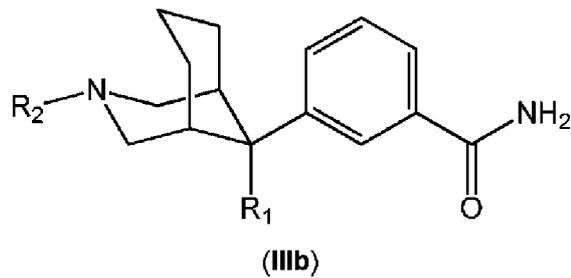
Таблица 3.

Соединение No.	< 60 мм рт.ст. @ 10X CFA MEMD	< 60 мм рт.ст. @ 100X CFA MEMD
43	+	+
70	+	+
79	+	-
91	NT	+ (дозировано в 10 мг/кг)
108	+	+

61	+	+
133	+	NT
123	+	NT
127	+	+
122	+	NT
60	+	+
140	+	NT
158	+	+
22	+	-
27	NT	+
23	+	+
46	+	NT
126	-	NT
160	+	+
Морфин	-	NT
Фентанил	-	NT
оксикодон	-	NT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIIb:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_1 представляет собой C_{1-2} алкокси, где C_{1-2} алкокси необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенными заместителями;

R_2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 , или C_{1-6} алкенил; и где каждый из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкенила и C_{1-4} алкилена R_2 является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, -C(=O)-(C₁₋₄ алкил), -S(=O)-(C₁₋₄ алкил) и -S(=O)₂-(C₁₋₄ алкил).

2. Соединение по п.1, где R_2 представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкилен- CF_3 или C_{1-6} алкенил.

4. Соединение по п.3, где R_2 представляет собой C_{1-6} алкил.

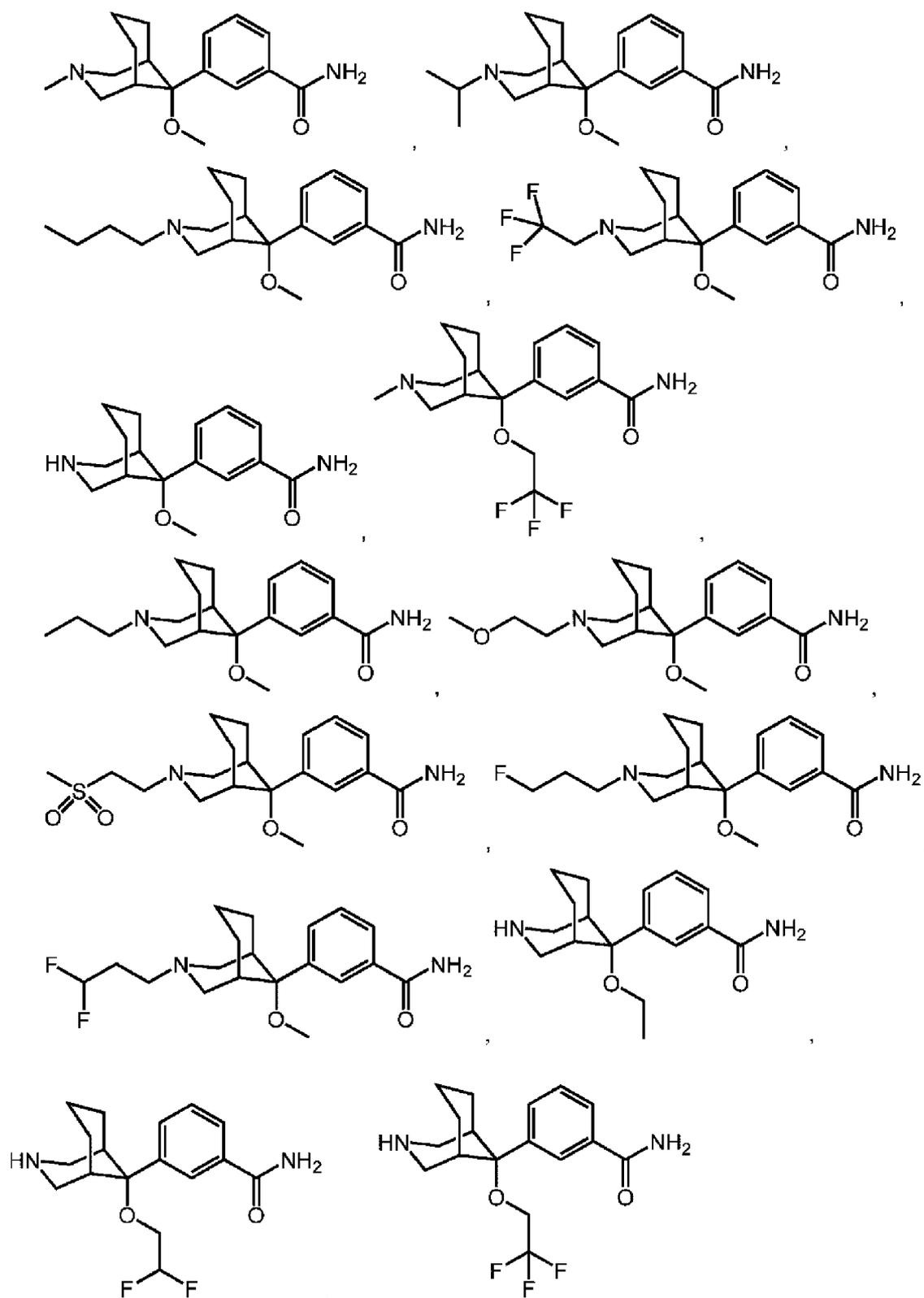
5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R_1 представляет собой незамещенный C_{1-2} алкокси.

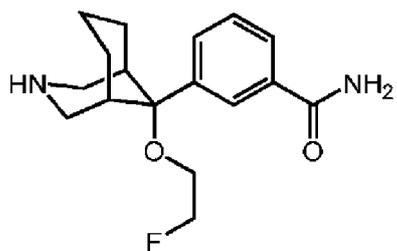
6. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R_1 представляет собой -OCH₃.

7. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R_1 представляет собой -OCH₂CF₃.

8. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R_1 представляет собой -OCH₂CH₃.

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, выбранное из группы, состоящей из:

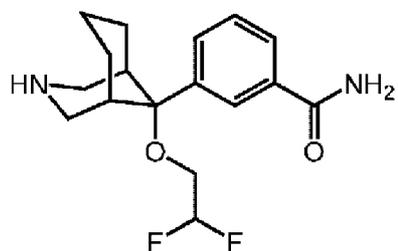
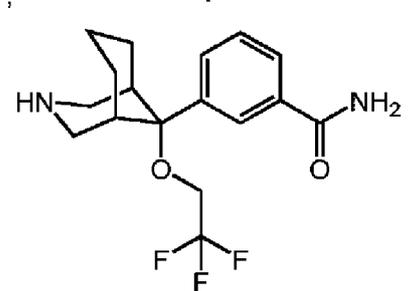
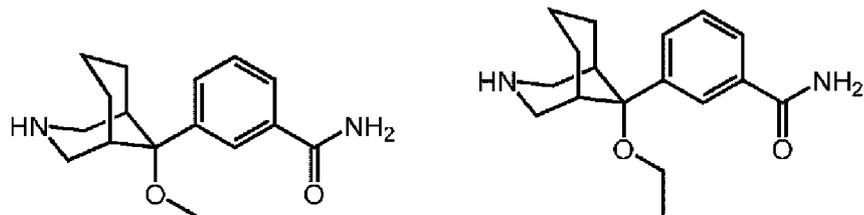




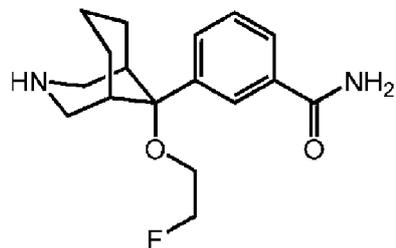
;

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, выбранное из группы, состоящей из:



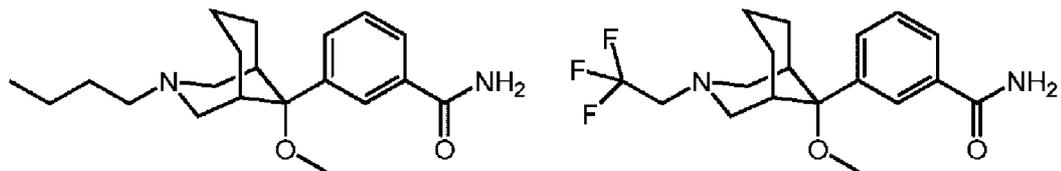
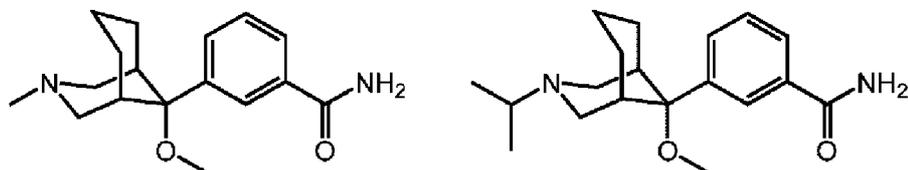
и

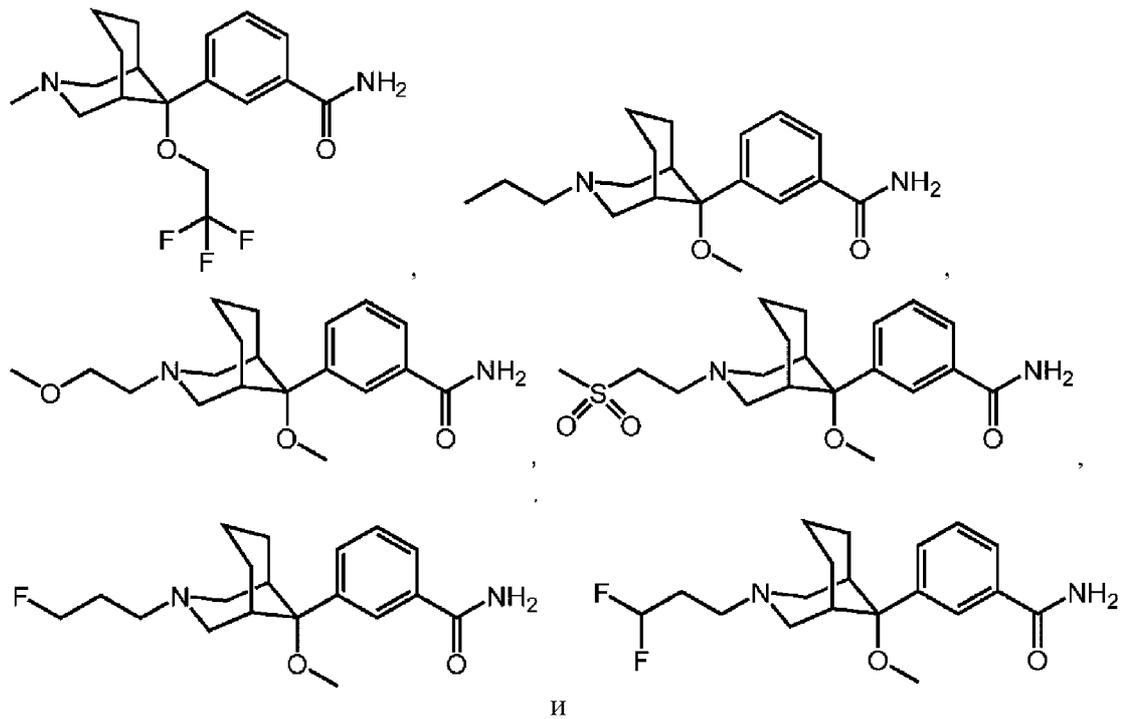


;

или его фармацевтически приемлемая соль.

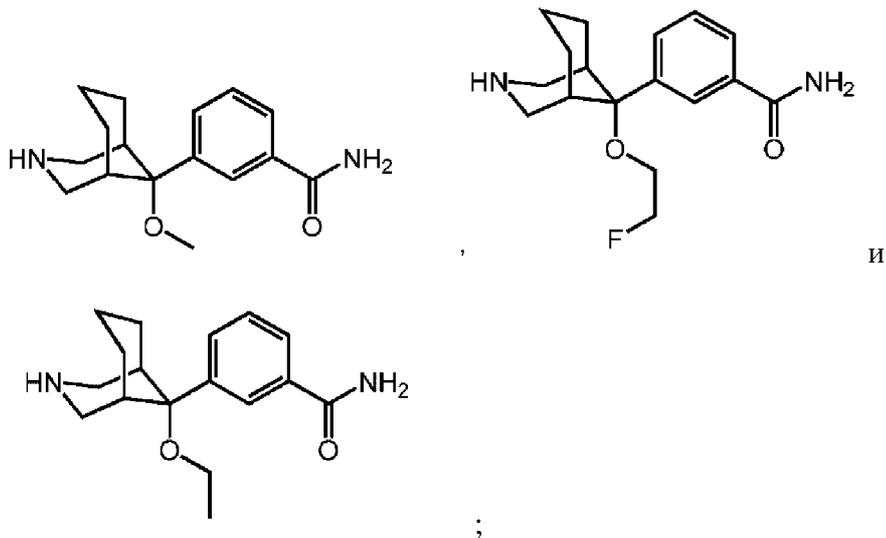
11. Соединение по п.9, выбранное из группы, состоящей из:





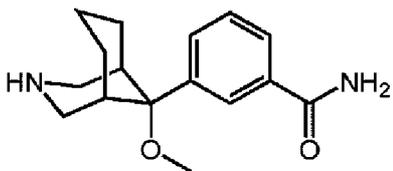
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.9, выбранное из группы, состоящей из:



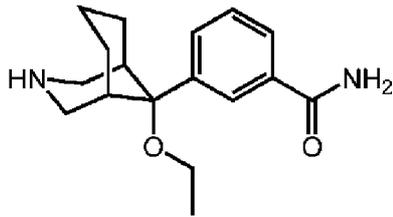
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.9 согласно формуле:



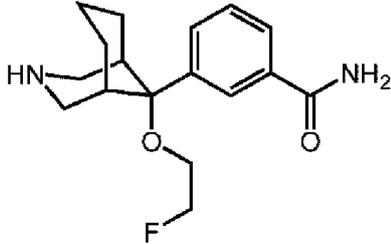
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.9 согласно формуле:



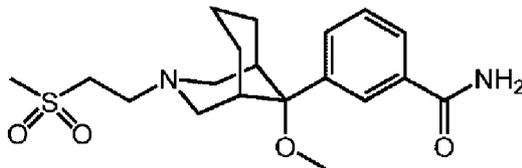
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.9 согласно формуле:



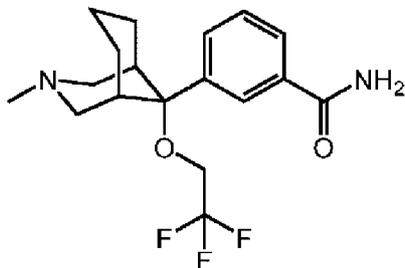
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.9 согласно формуле:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.9 согласно формуле:



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения боли у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

20. Способ по п. 19, где боль представляет собой воспалительную боль, термическую боль, острую боль, хроническую боль, травматическую боль, химическую боль, ишемическую боль, боль, опосредованную центральной нервной системой, боль, опосредованную периферической нервной системой, колющую боль, висцеральную боль, боль при прогрессировании заболевания, мышечно-скелетную боль и нейропатическую боль.

21. Способ по п. 20, где боль представляет собой воспалительную боль,

термическую боль, острую боль, хроническую боль, мышечно-скелетную боль и нейропатическую боль.

22. Способ по п. 20, где боль представляет собой хроническую боль.

23. Способ по п. 20, где боль представляет собой мышечно-скелетную боль.