

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039988

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.06

(51) Int. Cl. C07D 307/33 (2006.01)
C07D 307/94 (2006.01)

(21) Номер заявки
201990915

(22) Дата подачи заявки
2017.11.15

(54) НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНОВОГО РЕЦЕПТОРА 7 И СПОСОБ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/422,344

(56) US-A1-20160016941
US-A1-20150291539

(32) 2016.11.15

(33) US

(43) 2019.11.29

(86) PCT/US2017/061677

(87) WO 2018/093818 2018.05.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

ТЕМПЛ ЮНИВЕРСИТИ-ОФ ЗЭ
КОММОНВЕЛС СИСТЕМ ОФ ХАЕР
ЭДЬЮКЕЙШН; ПРАЕВЕНТИКС,
ЛЛС (US)

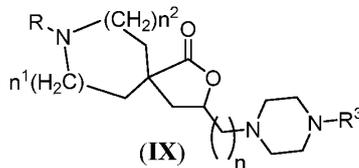
(72) Изобретатель:

Кенни Дэниел Дж., Бласс
Бенджамин И., Блаттнер Кевин М.,
Пиппин Дуглас А. (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения формулы (IX)



а также фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения заболевания, ассоциированного с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптамина рецептора 7.

B1

039988

039988

B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/422344, поданной 15 ноября 2016 г., которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Заявление в отношении финансируемого из федерального бюджета исследования

Правительство США имеет оплаченную лицензию на данное изобретение и право при определенных обстоятельствах требовать от патентообладателя выдавать лицензию другим лицам на приемлемых условиях, как предусмотрено условиями гранта под номером HHSN-271-2008-00025-C, выданном Национальным институтом психического здоровья.

Область техники, к которой относится изобретение

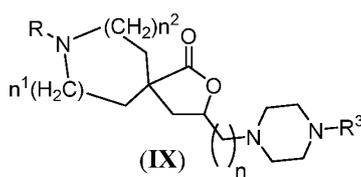
Варианты осуществления настоящего изобретения направлены на новые соединения, пригодные в качестве модуляторов активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 (5-HT₇), и способ их применения. Варианты осуществления дополнительно направлены на новый хемотип, пригодный для лечения заболеваний, которые ассоциированы с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7.

Уровень техники

Серотонин был обнаружен в конце 1940-х гг., и он присутствует как в периферической, так и в центральной нервной системе (Physiol. Res, 60 (2011), 15-25; Psychopharmacology 213 (2011), 167-169). Серотонин или 5-гидрокситриптамиин (5-HT) представляет собой моноаминный нейромедиатор индолалкиламинной группы, который действует в синапсах нейронов. Были идентифицированы семь различных семейств рецепторов серотонина, и по меньшей мере 20 субпопуляций были клонированы на основе сходства последовательности, соединения передачи сигнала и фармакологических характеристик. Семь семейств рецептора 5-HT называются 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ и 5-HT₇, и каждый из этих рецепторов, в свою очередь, имеет подсемейства или субпопуляции. Был изучен механизм передачи сигнала для всех семи семейств и известно, что активация рецепторов 5-HT₁ и 5-HT₅ вызывает уменьшение уровня внутриклеточного cAMP, тогда как активация 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ и 5-HT₇ приводит к увеличению уровней внутриклеточных IP₃ и DAG. Пути 5-HT в головном мозге являются важными мишенями для разработки лекарственных средств в области расстройств CNS. Нейромедиатор связывается со своим сопряженным с G-белком рецептором, и он вовлечен в широкое разнообразие видов воздействия, в том числе, среди прочих, в отношении когнитивной деятельности, настроения, тревожности, внимательности, аппетита, сердечно-сосудистой функции, сужения кровеносных сосудов, сна (ACS Medicinal Chemistry Letters, 2011, 2, 929-932; Physiological Research, 2011, 60, 15-25), воспалительного заболевания кишечника (IBD) и воспаления кишечника (WO 2012058769, Khan, W.I. et al., Journal of Immunology, 2013, 190, 4795-4804), эпилепсии, судорожных расстройств (Epilepsy Research (2007) 75, 39), наркотической зависимости и алкогольной зависимости (Hauser, S.R. et al., Frontiers in Neuroscience, 2015, 8, 1-9).

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение направлено на новые модуляторы активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 (5-HT₇) соединения формулы (IX)

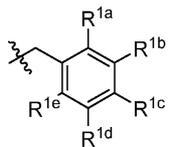


в том числе их фармацевтически приемлемые соли, где

n^1 равняется 0, 1, 2;

n^2 равняется 0, 1, 2;

R выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила,



COR², CO₂R^{2a}, CONR^{2b}R^{2c}, SO₂NR^{2b}R^{2c} и SO₂R^{2d};

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, NO₂, галогена, CN, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-алкокси, разветвленного C₃₋₇-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленного C₃₋₇-галогеналкила, линейного C₁₋₆-галогеналкокси, -S(линейного-C₁₋₆-алкила), S(разветвленного-C₃₋₇-алкила), -S(C₃₋₇-циклоалкила), COR⁶, CO₂R⁷, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{9a}R^{9b}, NR^{9a}COR¹⁰, NR^{9a}SO₂R¹¹ и

$\text{NR}^{9a}\text{SO}_2\text{NR}^{12a}\text{R}^{12b}$,

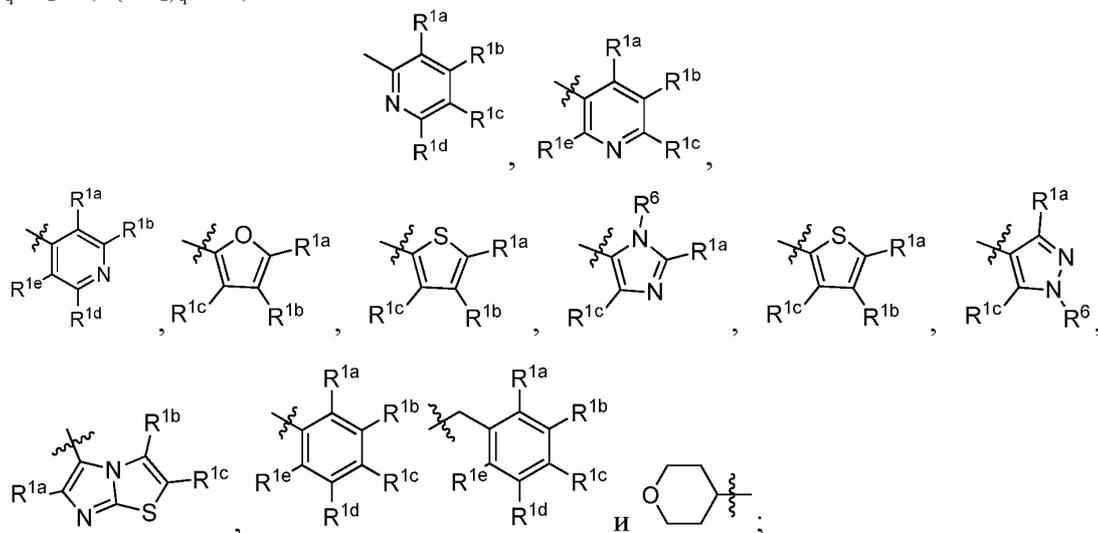
R^2 выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

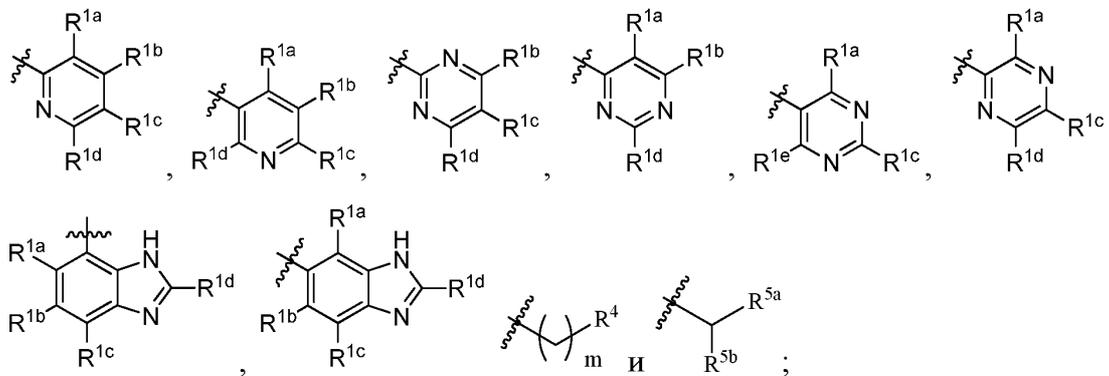
R^{2b} выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{2c} выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{2d} выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, линейного C_{1-6} -галогеналкила, разветвленного C_{3-7} -галогеналкила, $-(\text{CH}_2)_q\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}^{14}$,



R^3 выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, необязательно замещенного фенила, индолила,



R^4 представляет собой необязательно замещенный фенил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой необязательно замещенный фенил;

R^6 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^7 в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{9a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{9b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, развет-

ленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{12a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{12b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R¹³ выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

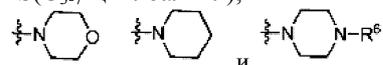
R¹⁴ выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

n равняется 1, 2 или 3;

m равняется 1 или 2; и

q равняется 1, 2 или 3,

при этом необязательно замещенный фенил представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-4 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из H, OH, NO₂, галогена, CN, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-алкокси, разветвленного C₃₋₇-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленного C₃₋₇-галогеналкила, линейного C₁₋₆-галогеналкокси, фенила, -S(линейный-C₁₋₆-алкил), -S(разветвленный-C₃₋₇-алкил), -S(C₃₋₇-циклоалкил), COR⁶, CO₂R⁷, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{9a}R^{9b}, NR^{9a}COR¹⁰, NR^{9a}SO₂R¹¹, NR^{9a}SO₂NR^{12a}R^{12b},



Настоящее изобретение дополнительно относится к композициям, содержащим эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания, ассоциированного с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с настоящим изобретением или его фармацевтически приемлемой соли для лечения указанного заболевания.

Эти и другие объекты, признаки и преимущества станут очевидными специалистам в данной области техники после прочтения нижеследующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Все процентные доли, соотношения и пропорции в данном документе представлены по весу, если не указано иное. Все значения температуры представлены в градусах Цельсия (°C), если не указано иное. Все цитируемые документы в соответствующей части включены в данный документ посредством ссылки; цитирование любого документа не должно быть истолковано как допущение того, что он является предшествующим уровнем техники в отношении настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

Существуют данные, свидетельствующие о роли рецептора 5-HT₇ в некоторых медицинских нарушениях. Модуляторы активности рецептора 5-HT₇ вероятно способны оказывать благоприятное воздействие в отношении пациентов, страдающих от данных нарушений. Нарушения, при которых отыграет роль нарушение регуляции 5-HT₇ и модуляция активности рецептора 5-HT₇ посредством терапевтического средства может быть целесообразным подходом к терапевтическому облегчению, включают без ограничения нарушение суточного ритма, депрессию, шизофрению, нейрогенное воспаление, гипертонию, заболевания периферических сосудов, мигрень (Vanhoenacker, P. et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2000, 21, 2, 70-77), нейропатическую боль, периферическую боль, аллодинию (EP 1875899), нарушение терморегуляции, нарушение способности к обучению, нарушение памяти, нарушение передачи сигнала в гиппокампе, нарушение сна (WO 20100197700), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) (WO 20100069390), тревожность, тревожное расстройство личности, преждевременную эякуляцию, нарушение пищевого поведения, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, сезонное аффективное расстройство, биполярное расстройство (WO 20040229874), воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспаление кишечника (WO 2012058769, Khan, W.I. et al., Journal of Immunology, 2013, 190, 4795-4804), эпилепсию, судорожные расстройства (Epilepsy Research (2007), 75, 39), наркотическую зависимость и алкогольную зависимость (Hauser, S.R. et al., Frontiers in Neuroscience, 2015, 8, 1-9).

Существует давно испытываемая потребность в новых модуляторах 5-HT₇, которые будут обеспечивать терапевтическое облегчение для пациентов, страдающих от заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение необходимости идентификации новых модуляторов 5-HT₇, способных обеспечивать лечение заболевания, ассоциированного с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение необходимости в разработке новых терапевтических средств для лечения и предупреждения нарушения суточного ритма, депрессии, шизофрении, нейрогенного воспаления, гипертонии, заболеваний перифериче-

ских сосудов, мигрени, нейропатической боли, периферической боли, аллодинии, нарушения терморегуляции, нарушения способности к обучению, нарушения памяти, нарушения передачи сигнала в гиппокампе, нарушения сна, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тревожности, тревожного расстройства личности, преждевременной эякуляции, нарушения пищевого поведения, предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства, сезонного аффективного расстройства, биполярного расстройства, воспалительного заболевания кишечника (IBD), воспаления кишечника, эпилепсии, судорожных расстройств, наркотической зависимости и алкогольной зависимости.

Модуляторы активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 по настоящему изобретению способны обеспечивать лечение и предупреждение заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7, например нарушения суточного ритма, депрессии, шизофрении, нейрогенного воспаления, гипертонии, заболеваний периферических сосудов, мигрени, нейропатической боли, периферической боли, аллодинии, нарушения терморегуляции, нарушения способности к обучению, нарушения памяти, нарушения передачи сигнала в гиппокампе, нарушения сна, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тревожности, тревожного расстройства личности, преждевременной эякуляции, нарушения пищевого поведения, предменструального синдрома, предменструального дисфорического расстройства, сезонного аффективного расстройства, биполярного расстройства, воспалительного заболевания кишечника (IBD), воспаления кишечника, эпилепсии, судорожных расстройств, наркотической зависимости и алкогольной зависимости. Было обнаружено, что 5-гидрокситриптаминовый рецептор 7 играет роль в некоторых медицинских нарушениях и, следовательно, модуляторы активности рецептора 5-HT₇ вероятно способны оказывать благоприятное воздействие в отношении пациентов, страдающих от данных нарушений. В нарушениях, при которых играет роль нарушение регуляции 5-HT₇, модуляция активности рецептора 5-HT₇ посредством терапевтического средства может быть целесообразным подходом к терапевтическому облегчению, включающих без ограничения нарушение суточного ритма, депрессию, шизофрению, нейрогенное воспаление, гипертонию, заболевания периферических сосудов, мигрень (Vanhoenacker, P. et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2000, 21, 2, 70-77), нейропатическую боль, периферическую боль, аллодинию (EP 1875899), нарушение терморегуляции, нарушение способности к обучению, нарушение памяти, нарушение передачи сигнала в гиппокампе, нарушение сна (WO 20100197700), синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) (WO 20100069390), тревожность, тревожное расстройство личности, преждевременную эякуляцию, нарушение пищевого поведения, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, сезонное аффективное расстройство, биполярное расстройство (WO 20040229874), воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспаление кишечника (WO 2012058769), эпилепсию, судорожные расстройства (Epilepsy Research (2007), 75, 39), наркотическую зависимость и алкогольную зависимость (Hauser, S.R. et al., Frontiers in Neuroscience, 2015, 8, 1-9).

Не желая ограничиваться какой-либо теорией, полагают, что модуляторы рецепторной активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 по настоящему изобретению могут облегчать, уменьшать интенсивность или иным образом контролировать заболевания, ассоциированные с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7. Заболевания включают без ограничения нарушение суточного ритма, депрессию, шизофрению, нейрогенное воспаление, гипертонию, заболевания периферических сосудов, мигрень, нейропатическую боль, периферическую боль, аллодинию, нарушение терморегуляции, нарушение способности к обучению, нарушение памяти, нарушение передачи сигнала в гиппокампе, нарушение сна, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожность, тревожное расстройство личности, преждевременную эякуляцию, нарушение пищевого поведения, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, сезонное аффективное расстройство, биполярное расстройство, воспалительное заболевание кишечника (IBD), воспаление кишечника, эпилепсию, судорожные расстройства, наркотическую зависимость и алкогольную зависимость.

По всему описанию в случаях, когда композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или в случаях, когда способы описаны как характеризующиеся, включающие или предусматривающие конкретные стадии способа, предполагается, что композиции в соответствии с принципами настоящего изобретения также состоят главным образом из перечисленных компонентов или состоят из перечисленных компонентов и что способы в соответствии с принципами настоящего изобретения также состоят главным образом из перечисленных стадий обработки или состоят из перечисленных стадий обработки.

В данной заявке в случаях, когда указано, что элемент или компонент включен в список перечисленных элементов или компонентов и/или выбран из него, следует понимать, что элемент или компонент может представлять собой любой из перечисленных элементов или компонентов и может быть выбран из группы, состоящей из двух или более перечисленных элементов или компонентов.

Применение формы единственного числа в данном документе включает форму множественного числа (и наоборот), если конкретно не указано иное. Кроме того, в случаях, когда термин "приблизительно" применяется перед количественным значением, принципы настоящего изобретения также охватывают само конкретное количественное значение, если конкретно не указано иное.

Следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий является

несущественным, если принципы настоящего изобретения остаются применимыми. Более того, две или более стадий или действий можно выполнять одновременно.

Под применяемым в данном документе термином "галоген" понимают хлор, бром, фтор и йод.

Применяемые в данном документе, если не указано иное, термины "алкил" и/или "алифатический", применяемые как отдельно, так и в виде части замещающей группы, относятся к прямым и разветвленным углеродным цепям, содержащим от 1 до 20 атомов углерода или любое их количество в данном диапазоне, например от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Обозначенное количество атомов углерода (например, C₁₋₆) будет независимо относиться к количеству атомов углерода в алкильном фрагменте или к алкильной части большего алкилсодержащего заместителя. Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил и т.п. Алкильные группы необязательно могут быть замещены. Неограничивающие примеры замещенных алкильных групп включают гидроксиметил, хлорметил, трифторметил, аминметил, 1-хлорэтил, 2-гидроксиэтил, 1,2-дифторэтил, 3-карбокситропил и т.п. В замещающих группах с несколькими алкильными группами, таких как (C₁₋₆-алкил)₂амино, алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Применяемые в данном документе термины "алкенильные" и "алкинильные" группы, применяемые как отдельно, так и в виде части замещающей группы, относятся к прямым и разветвленным углеродным цепям, содержащим 2 или более атомов углерода, предпочтительно от 2 до 20, где алкенильная цепь содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи и алкинильная цепь содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Алкенильная и алкинильная группы необязательно могут быть замещены. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, 3-пропенил, 1-пропенил (также 2-метилэтенил), изопроепенил (также 2-метилэтен-2-ил), бутен-4-ил и т.п. Неограничивающие примеры замещенных алкенильных групп включают 2-хлорэтенил (также 2-хлорвинил), 4-гидроксипропен-1-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-4-ен-2-ил, 7-гидрокси-7-метилокт-3,5-диен-2-ил и т.п. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают этинил, проп-2-инил (также пропаргил), пропин-1-ил и 2-метилгекс-4-ин-1-ил. Неограничивающие примеры замещенных алкинильных групп включают 5-гидрокси-5-метилгекс-3-инил, 6-гидрокси-6-метилгепт-3-ин-2-ил, 5-гидрокси-5-этилгепт-3-инил и т.п.

Применяемый в данном документе термин "циклоалкил", применяемый как отдельно, так и в виде части другой группы, относится к неароматическому углеродсодержащему кольцу, в том числе циклизированному алкильному, алкенильному и алкинильному группам, например, содержащему от 3 до 14 атомов углерода в кольце, предпочтительно от 3 до 7, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце, или даже от 3 до 4 атомов углерода в кольце, и необязательно содержащему одну или более (например, 1, 2 или 3) двойных или тройных связей. Циклоалкильные группы могут являться моноциклическими (например, циклогексил) или полициклическими (например, содержащие конденсированные, соединенные мостиковой связью и/или спирокольцевые системы), где атомы углерода расположены внутри или снаружи кольцевой системы. Любое подходящее положение в кольце циклоалкильной группы может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Циклоалкильные кольца необязательно могут быть замещены. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, 2-метилциклопропил, циклопропенил, циклобутил, 2,3-дигидроксициклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклооктанил, декалинил, 2,5-диметилциклопентил, 3,5-дихлорциклогексил, 4-гидроксициклогексил, 3,3,5-триметилциклогекс-1-ил, октагидропенталенил, октагидро-1Н-инденил, 3а,4,5,6,7,7а-гексагидро-3Н-инден-4-ил, декагидроазуленил; бицикло[6.2.0]деканил, декагидронафталинил и додекагидро-1Н-флуоренил. Термин "циклоалкил" также включает карбоциклические кольца, которые являются бициклическими углеводородными кольцами, неограничивающие примеры которых включают бицикло-[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, 1,3-диметил[2.2.1]гептан-2-ил, бицикло[2.2.2]октанил и бицикло[3.3.3]ундеканил.

Предполагается, что термин "галогеналкил" включает насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и прямой цепью, содержащие указанное количество атомов углерода, замещенных 1 или более атомами галогена. Галогеналкильные группы включают пергалогеналкильные группы, где все атомы водорода алкильной группы были заменены атомами галогена (например, -CF₃, -CF₂CF₃). Галогеналкильные группы необязательно могут быть замещены одним или более заместителями в дополнение к атому галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения фторметильные, дихлорэтильные, трифторметильные, трихлорметильные, пентафторэтильные и пентахлорэтильные группы.

Термин "алкокси" относится к группе -О-алкил, где алкильная группа определена выше. Алкокси-группы необязательно могут быть замещены. Термин "циклический C₃-C₆-алкокси" относится к кольцу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода и по меньшей мере один атом кислорода (например, тетрагидрофуран, тетрагидро-2Н-пиран). Циклические C₃-C₆-алкоксигруппы необязательно могут быть замещены.

Термин "галогеналкокси" относится к группе -О-галогеналкил, где галогеналкильная группа определена выше. Примеры галогеналкоксигрупп включают без ограничения фторметокси, дифторметокси,

трифторметокси и пентафторэтоксил.

Термин "арил", при этом применяемый отдельно или в виде части другой группы, определен в данном документе как ненасыщенное ароматическое моноциклическое кольцо, содержащее 6 членов, представляющих собой атом углерода, или ненасыщенное ароматическое полициклическое кольцо, содержащее от 10 до 14 членов, представляющих собой атом углерода. Арильные кольца могут представлять собой, например, фенильное или нафтильное кольцо, каждое из которых необязательно замещено одним или более фрагментами, способными к замене одного или более атомов водорода. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтилен-1-ил, нафтилен-2-ил, 4-фторфенил, 2-гидроксифенил, 3-метилфенил, 2-амино-4-фторфенил, 2-(N,N-диэтиламино)фенил, 2-цианофенил, 2,6-ди-трет-бутилфенил, 3-метоксифенил, 8-гидроксиафтилен-2-ил, 4,5-диметоксиафтилен-1-ил и 6-цианоафтилен-1-ил. Арильные группы также включают, например, фенильные или нафтильные кольца, конденсированные с одним или более насыщенными или частично насыщенными углеродными кольцами (например, бицикло[4.2.0]окта-1,3,5-триенил, инданил), которые могут быть замещены при одном или более атомах углерода ароматических и/или насыщенных или частично насыщенных колец.

Термин "арилалкил" или "аралкил" относится к группе алкиларил, где алкильные и арильные группы определены в данном документе. Арилалкильные группы по настоящему изобретению необязательно замещены. Примеры арилалкильных групп включают, например, бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил, флуоренилметил и т.п.

Термины "гетероциклический", и/или "гетероцикл", и/или "гетероциклил", применяемые как отдельно, так и в виде части другой группы, определены в данном документе как одно или более колец, содержащих от 3 до 20 атомов, где по меньшей мере один атом по меньшей мере в одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом дополнительно кольцо, которое содержит гетероатом, является неароматическим. В гетероциклических группах, которые включают 2 или более конденсированных колец, кольцо, не несущее гетероатом, может представлять собой арил (например, индолинил, тетрагидрохинолинил, хроманил). Иллюстративные гетероциклические группы содержат от 3 до 14 атомов в кольце, из которых от 1 до 5 являются гетероатомами, независимо выбранными из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или более атомов N или S в гетероциклической группе могут быть окислены. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены.

Неограничивающие примеры гетероциклических звеньев, содержащих одно кольцо, включают диазиринил, азиридилил, уразолил, азетидинил, пиразолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолинил, изоксазолил, тиазолидинил, изотиазолил, изотиазолинил, оксатиазолидинонил, оксазолидинонил, гидантоинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидин-2-онил (валеролактан), 2,3,4,5-тетрагидро-1H-азепинил, 2,3-дигидро-1H-индол и 1,2,3,4-тетрагидрохинолин. Неограничивающие примеры гетероциклических звеньев, содержащих 2 или более колец, включают гексагидро-1H-пирролизинил, 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-бензо[d]имидазолил, 3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-индолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, хроманил, изохроманил, индолинил, изоиндолинил и декагидро-1H-циклоокта[b]пирролил.

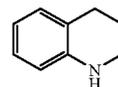
Термин "гетероарил", применяемый как отдельно, так и в виде части другой группы, определен в данном документе как одно или более колец, содержащих от 5 до 20 атомов, где по меньшей мере один атом по меньшей мере в одном кольце представляет собой гетероатом, выбранный из азота (N), кислорода (O) или серы (S), и при этом дополнительно по меньшей мере одно из колец, которое содержит гетероатом, является ароматическим. В гетероарильных группах, которые включают 2 или более конденсированных колец, кольцо, не несущее гетероатом, может представлять собой карбоцикл (например, 6,7-дигидро-5H-циклопентапиримидин) или арил (например, бензофуранил, бензотиофенил, индолил). Иллюстративные гетероарильные группы содержат от 5 до 14 атомов в кольце и содержат от 1 до 5 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Один или более атомов N или S в гетероарильной группе могут быть окислены. Гетероарильные группы могут быть замещены. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих одно кольцо, включают 1,2,3,4-тетразолил, [1,2,3]триазолил, [1,2,4]триазолил, триазинил, тиазолил, 1H-имидазолил, оксазолил, фуранил, тиофенил, пиримидинил, 2-фенилпиримидинил, пиридинил, 3-метилпиридинил и 4-диметиламинопиридинил. Неограничивающие примеры гетероарильных колец, содержащих 2 или более конденсированных колец, включают бензофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, циннолинил, нафтиридинил, фенантридинил, 7H-пуринил, 9H-пуринил, 6-амино-9H-пуринил, 5H-пирроло[3,2-d]пиримидинил, 1H-пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиридо[2,3-d]пиримидинил, 2-фенилбензо[d]тиазолил, 1H-индолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индолил, хиноксалинил, 5-метилхиноксалинил, хиназолинил, хинолинил, 8-гидроксихинолинил, 1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-онил, 1H-бензо[d]имидазолил и изохинолинил.

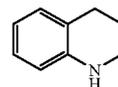
Одним неограничивающим примером гетероарильной группы, как описано выше, является C₁-C₅-гетероарил, который содержит от 1 до 5 атомов углерода в кольце и по меньшей мере один дополнительный атом в кольце, который является гетероатомом (предпочтительно от 1 до 4 дополнительных атомов в кольце, которые являются гетероатомами), независимо выбранным из азота (N), кислорода (O)

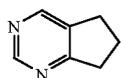
или серы (S). Примеры C₁-C₅-гетероарила включают без ограничения триазилил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, имидазол-1-ил, 1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил, изоксазол-5-ил, фуран-2-ил, фуран-3-ил, тиофен-2-ил, тиофен-4-ил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиримидин-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил.

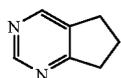
Если не указано иное, в случае если два заместителя взяты вместе с образованием кольца, содержащего указанное количество атомов в кольце (например, R² и R³ взяты вместе с атомом азота (N), к которому они присоединены, с образованием кольца, содержащего от 3 до 7 членов в кольце), кольцо может содержать атомы углерода и необязательно один или более (например, от 1 до 3) дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из азота (N), кислорода (O) или серы (S). Кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным и может быть необязательно замещено.

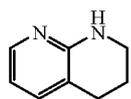
Для целей настоящего изобретения звенья, представляющие собой конденсированное кольцо, а также спироциклические кольца, бициклические кольца и т.п., которые содержат один гетероатом, будут считаться принадлежащими к циклической группе, соответствующей кольцу, содержащему гетероатом.

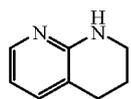


Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, характеризующийся формулой , в контексте настоящего изобретения считается гетероциклическим звеном. 6,7-Дигидро-5H-циклопентапиримидин, харак-



теризующийся формулой , в контексте настоящего изобретения считается гетероарильным звеном. Если звено, представляющее собой конденсированное кольцо, содержит гетероатомы как в насыщенном, так и в арильном кольце, арильное кольцо будет иметь преимущество и определять тип категории, к которой относится кольцо. Например, 1,2,3,4-тетрагидро-[1,8]нафтиридин, характеризующийся



формулой , в контексте настоящего изобретения считается гетероарильным звеном.

Каждый раз, когда термин или что-либо из его приставки, корней появятся в названии заместителя, полученное название следует толковать как включающее те ограничения, что предусмотрены в данном документе. Например, когда термин "алкил" или "арил" или что-либо из его приставки, корней появляются в названии заместителя (например, арилалкил, алкиламино), название следует толковать как включающее те ограничения, что приведены выше для терминов "алкил" и "арил".

Термин "замещенный" применяют по всему описанию. Термин "замещенный" определен в данном документе как фрагмент как ациклический, так и циклический, который содержит один или более атомов водорода, замененных заместителем или несколькими (например, от 1 до 10) заместителями, определенными в данном документе ниже. Заместители способны заменить один или два атома водорода одного фрагмента за один раз. Кроме того, эти заместители могут заменить два атома водорода при двух смежных атомах углерода с образованием указанного заместителя, нового фрагмента или звена. Например, замещенное звено, которое требует замены одного атома водорода, включает галоген, гидроксил и т.п. Замена двух атомов водорода предусматривает карбонил, оксимино и т.п. Замена двух атомов водорода от смежных атомов углерода включает эпокси и т.п. Термин "замещенный" применяют по всему описанию настоящего изобретения для обозначения того, что фрагмент может иметь один или более атомов водорода, замененных заместителем. Если фрагмент описан как "замещенный", может быть заменено любое количество атомов водорода. Например, дифторметил представляет собой замещенный C₁-алкил; трифторметил представляет собой замещенный C₁-алкил; 4-гидроксифенил представляет собой замещенное ароматическое кольцо; (N,N-диметил-5-амино)октанил представляет собой замещенный C₈-алкил; 3-гуанидинопропил представляет собой замещенный C₃-алкил; и 2-карбоксопиридинил представляет собой замещенный гетероарил.

Переменные группы, определенные в данном документе, например, алкильные, алкенильные, алкинильные, циклоалкильные, алкоксильные, арилоксильные, арильные, гетероциклические и гетероарильные группы, определенные в данном документе, применяемые как отдельно, так и в виде части другой группы, могут быть необязательно замещены. Необязательно замещенные группы будут отмечены соответствующим образом.

Ниже приведены следующие неограничивающие примеры заместителей, которые могут замещать атомы водорода во фрагменте:

галоген (хлор (Cl), бром (Br), фтор (F) и йод (I)), -CN, -NO₂, оксо (=O), -OR¹⁵, -SR¹⁵, -N(R¹⁵)₂, -NR¹⁵C(O)R¹⁵, -SO₂R¹⁵, -SO₂OR¹⁵, -SO₂N(R¹⁵)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)N(R¹⁵)₂, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₁₋₆-алкокси, C₂₋₈-алкенил, C₂₋₈-алкинил, C₃₋₁₄-циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил, где каждая из алкильных, галогеналкильных, алкенильных, алкинильных, алкоксильных, циклоалкильных, арильных, гетероциклических и гетероарильных групп необязательно замещена 1-10 (напри-

мер, 1-6 или 1-4) группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NO₂, оксо и R¹⁵,

где R¹⁵ в каждом случае независимо представляет собой водород, -OR¹⁶, -SR¹⁶, -C(O)R¹⁶, -C(O)OR¹⁶, -C(O)N(R¹⁶)₂, -SO₂R¹⁶, -S(O)₂OR¹⁶, -N(R¹⁶)₂, -NR¹⁶C(O)R¹⁶, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₂₋₈-алкенил, C₂₋₈-алкинил, циклоалкил (например, C₃₋₆-циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или два звена R¹⁵, взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл,

где указанные карбоцикл или гетероцикл содержат от 3 до 7 атомов в кольце,

при этом R¹⁶ в каждом случае независимо представляет собой водород, C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-галогеналкил, C₂₋₈-алкенил, C₂₋₈-алкинил, циклоалкил (например, C₃₋₆-циклоалкил), арил, гетероцикл или гетероарил, или

два звена R¹⁶, взятые вместе с атомом(ами), к которому(ым) они присоединены, образуют необязательно замещенный карбоцикл или гетероцикл, где указанные карбоцикл или гетероцикл предпочтительно содержат от 3 до 7 атомов в кольце.

В некоторых вариантах осуществления заместители выбраны из

- i) -OR¹⁷, например -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃;
- ii) -C(O)R¹⁷, например -COCH₃, -COCH₂CH₃, -COCH₂CH₂CH₃;
- iii) -C(O)OR¹⁷, например -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂CH₂CH₂CH₃;
- iv) -C(O)N(R¹⁷)₂, например -CONH₂, -CONHCH₃, -CON(CH₃)₂;
- v) -N(R¹⁷)₂, например -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NH(CH₂CH₃);
- vi) галогена -F, -Cl, -Br и -I;
- vii) -CH_eX_g, где X представляет собой галоген, m равняется от 0 до 2, e+g =3, например -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃ или -CBr₃;
- viii) -SO₂R¹⁷, например -SO₂H, -SO₂CH₃, -SO₂C₆H₅;
- ix) линейного, разветвленного или циклического C₁₋₆-алкила;
- x) циано;
- xi) нитро;
- xii) N(R¹⁷)C(O)R¹⁷;
- xiii) оксо (=O);
- xiv) гетероцикла и
- xv) гетероарила,

где каждый R¹⁷ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁₋₆-алкил (например, необязательно замещенный линейный или разветвленный C₁₋₄-алкил) или необязательно замещенный C₃₋₆-циклоалкил (например, необязательно замещенный C₃₋₄-циклоалкил); или

два звена R¹⁷ могут быть взяты вместе с образованием кольца, содержащего 3-7 атомов в кольце.

В определенных аспектах каждый R¹⁷ независимо представляет собой водород, линейный или разветвленный C₁₋₆-алкил, необязательно замещенный галогеном, или C₃₋₆-циклоалкил или C₃₋₆-циклоалкил.

В различных местах в настоящем описании заместители соединений раскрыты в виде групп или диапазонов. В частности, предполагается, что настоящее описание включает все без исключения отдельные подкомбинации членов таких групп и диапазонов. Например, конкретно предполагается, что термин "C₁₋₆-алкил" отдельно обозначает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆-алкил.

В контексте настоящего изобретения термины "соединение", "аналог" и "композиция" в равной степени подходят для обозначения модуляторов активности 5-гидрокситриптамина рецептора 7, описанных в данном документе, включая все энантиомерные формы, диастереоизомерные формы, соли и т.п., и термины "соединение", "аналог" и "композиция" применяют взаимозаменяемо по всему описанию настоящего изобретения.

Соединения, описанные в данном документе, могут содержать асимметричный атом (также называемый хиральным центром), а некоторые соединения могут содержать один или более асимметричных атомов или центров, которые могут, таким образом, обеспечить получение оптических изомеров (энантиомеров) и диастереомеров. Принципы настоящего изобретения и соединения, раскрытые в данном документе, охватывают такие энантиомеры и диастереомеры, а также рацемические и разделенные энантиомерно чистые R- и S-стереоизомеры, а также другие смеси R- и S-стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей. Оптические изомеры могут быть получены в чистой форме с помощью стандартных процедур, известных специалистам в данной области техники, которые включают без ограничения образование диастереоизомерной соли, кинетическое разделение и асимметрический синтез. Принципы настоящего изобретения также охватывают цис- и транс-изомеры соединений, содержащих алкенильные фрагменты (например, алкены и имины). Также следует понимать, что принципы настоящего изобретения охватывают все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистой форме с помощью стандартных процедур для разделения, известных специалистам в данной области техники, и

включают без ограничения колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

Фармацевтически приемлемые соли соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, которые могут содержать кислотный фрагмент, могут быть получены с применением органических и неорганических оснований. Предусмотрены как моно-, так и полианионные соли в зависимости от количества атомов водорода в кислоте, доступных для депротонирования. Подходящие соли, образованные с помощью оснований, включают соли металлов, такие как соли щелочных металлов или соли щелочноземельных металлов, например натриевые, калиевые или магниевые соли; соли аммония и соли органического амина, такие как соли, образованные с помощью морфолина, тиоморфолина, пиперидина, пирролидина, низшего моно-, ди- или триалкиламина (например, этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламина) или низшего моно-, ди-, или тригидроксиалкиламина (например, моно-, ди- или триэтаноламина). Конкретные неограничивающие примеры неорганических оснований включают NaHCO_3 , Na_2CO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaNH_2PO_4 , Na_2HPO_4 и Na_3PO_4 . Также могут быть образованы внутренние соли. Подобным образом, если соединение, раскрытое в данном документе, содержит основной фрагмент, соли могут быть образованы с применением органических и неорганических кислот. Например, соли могут быть образованы из следующих кислот: уксусной, пропионовой, молочной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, винной, янтарной, дихлоруксусной, этенсульфоновой, муравьиной, фумаровой, глюконовой, глутаминовой, гиппуровой, бромистоводородной, хлористоводородной, изэтионовой, молочной, малеиновой, яблочной, малоновой, миндальной, метансульфоновой, муциновой, нафталинсульфоновой, азотной, шавелевой, памовой, пантотеновой, фосфорной, фталевой, пропионовой, янтарной, серной, винной, толуолсульфоновой и камфорсульфоновой, а также других известных фармацевтически приемлемых кислот.

Если какая-либо переменная встречается более одного раза в какой-либо составляющей или в какой-либо формуле, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае (например, в $\text{N}(\text{R}^9)_2$, каждый R^9 может быть таким же или отличным от других). Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к получению устойчивых соединений.

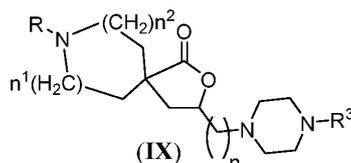
Термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение", применяемые в данном документе, относятся к частичному или полному облегчению, подавлению, уменьшению интенсивности и/или ослаблению состояния, от которого пациент предположительно страдает.

Применяемые в данном документе выражения "терапевтически эффективный" и "эффективная доза" относятся к веществу или количеству, которое проявляет необходимую биологическую активность или эффект.

Кроме случаев, когда это отмечено, термины "субъект" или "пациент" применяют взаимозаменяемо, и они относятся к млекопитающим, таким как пациенты-люди и приматы, отличные от человека, а также к экспериментальным животным, таким как кролики, крысы и мыши, и другим животным. Соответственно термины "субъект" или "пациент", применяемые в данном документе, означают любого пациента или субъекта, представляющего собой млекопитающее, которому могут быть введены соединения по настоящему изобретению. В иллюстративном варианте осуществления настоящего изобретения для идентификации пациентов, которых подвергали лечению в соответствии со способами по настоящему изобретению, используют принятые способы скрининга для определения факторов риска, ассоциированных с заболеванием или состоянием, являющимися целью лечения, или предполагаемым заболеванием или состоянием, или для определения статуса существующего заболевания или состояния у субъекта. Такие способы скрининга включают, например, традиционные исследования для определения факторов риска, которые могут быть ассоциированы с заболеванием или состоянием, являющимися целью лечения, или предполагаемым заболеванием или состоянием. Данные и другие стандартные способы позволяют практикующему врачу выбрать пациентов, нуждающихся в терапии с применением способов и соединений по настоящему изобретению.

Модуляторы активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7.

Модуляторы активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 по настоящему изобретению включают все энантиомерные и диастереомерные формы, их соли, характеризующиеся формулой



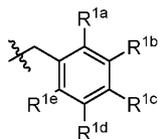
в том числе их фармацевтически приемлемые соли, где

n^1 равняется 0, 1, 2;

n^2 равняется 0, 1, 2;

R выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила,

C₃₋₇-циклоалкила,



COR², CO₂R^{2a}, CONR^{2b}R^{2c}, SO₂NR^{2b}R^{2c} и SO₂R^{2d},

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, NO₂, галогена, CN, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-алкокси, разветвленного C₃₋₇-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленно-го C₃₋₇-галогеналкила, линейного C₁₋₆-галогеналкокси, -S(линейного-C₁₋₆-алкила), S(разветвленного-C₃₋₇-алкила), -S(C₃₋₇-циклоалкила), COR⁶, CO₂R⁷, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{9a}R^{9b}, NR^{9a}COR¹⁰, NR^{9a}SO₂R¹¹ и NR^{9a}SO₂NR^{12a}R^{12b};

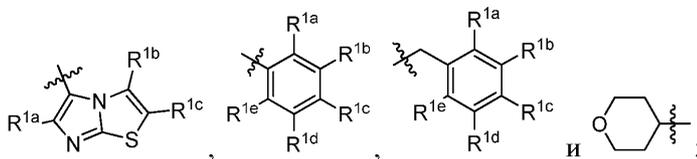
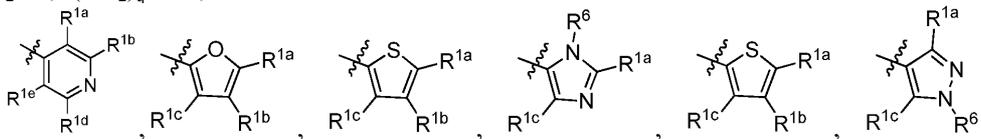
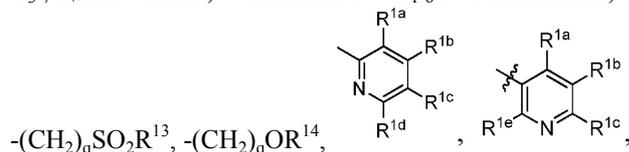
R² выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

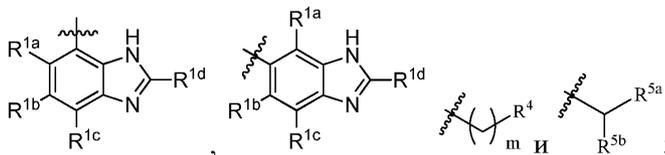
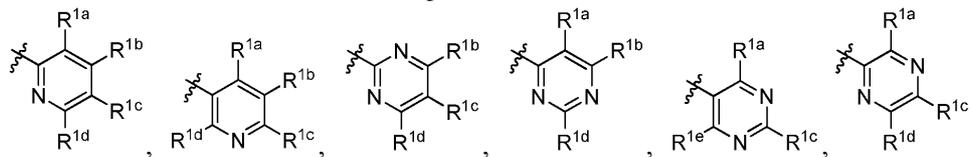
R^{2b} выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{2c} выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{2d} выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленного C₃₋₇-галогеналкила, -(CH₂)_qCN,



R³ выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, необязательно замещенного фенила, индолила



R⁴ представляет собой необязательно замещенный фенил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой необязательно замещенный фенил;

R⁶ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R⁷ в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{8a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{8b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{9a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{9b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{10} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из H, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{12a} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{12b} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{13} выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

R^{14} выбран из группы, состоящей из линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила и C_{3-7} -циклоалкила;

n равняется 1, 2 или 3;

m равняется 1 или 2;

и q равняется 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления n^1 равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления n^1 равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления n^1 равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления n^2 равняется 0.

В некоторых вариантах осуществления n^2 равняется 1.

В некоторых вариантах осуществления n^2 равняется 2.

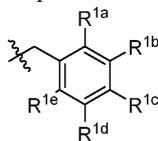
В некоторых вариантах осуществления R представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R представляет собой COR^2 . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой CO_2R^{2a} . В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $CONR^{2b}R^{2c}$.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $SO_2NR^{2b}R^{2c}$.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой SO_2R^{2d} .

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой OH.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой NO_2 .

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой линейный C_{1-6} -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой C_{3-7} -циклоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой линейный C_{1-6} -галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой разветвленный C_{3-7} -галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой линейный C_{1-6} -галогеналкокси.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой -S(линейный- C_{1-6} -алкил).

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой S(разветвленный- C_{3-7} -алкил).

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой -S(C_{3-7} -циклоалкил).

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой COR^6 .

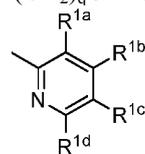
В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой CO_2R^7 .

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой $CONR^{8a}R^{8b}$.

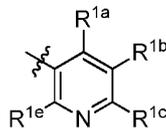
В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой $SO_2NR^{8a}R^{8b}$.

В некоторых вариантах осуществления R^{1a} представляет собой $NR^{9a}R^{9b}$.

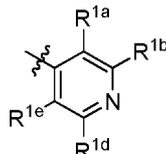
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой $-(CH_2)_qSO_2R^{13}$.
 В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой $-(CH_2)_qOR^{14}$.



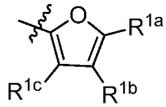
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



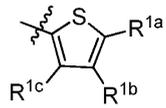
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



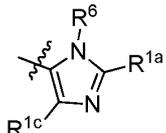
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



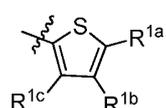
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



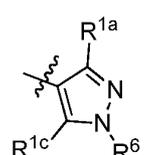
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



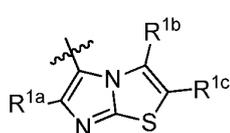
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



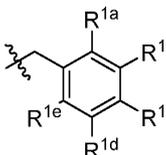
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



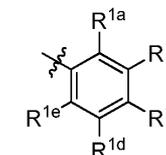
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



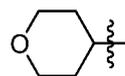
В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.

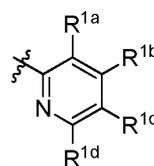
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой необязательно замещенный фенил.

В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фенил.

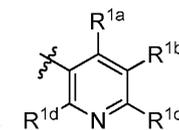
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный с помощью 1-4 групп, независимо выбранных из группы, состоящей из OH, NO_2 , галогена, CN, линейного C_{1-6} -алкила, разветвленного C_{3-7} -алкила, C_{3-7} -циклоалкила, линейного C_{1-6} -алкокси, разветвленного C_{3-7} -алкокси, C_{3-7} -циклоалкокси, линейного C_{1-6} -галогеналкила, фенила, разветвленного C_{3-7} -галогеналкила, линейного C_{1-6} -галогеналкокси, $-S(\text{линейного-}C_{1-6}\text{-алкила})$, $S(\text{разветвленного-}C_{3-7}\text{-алкила})$, $-S(C_{3-7}\text{-циклоалкила})$, COR^6 , CO_2R^7 , $CONR^{8a}R^{8b}$, $SO_2NR^{8a}R^{8b}$, $NR^{9a}R^{9b}$, $NR^{9a}COR^{10}$, $NR^{9a}SO_2R^{11}$, $NR^{9a}SO_2NR^{12a}R^{12b}$,



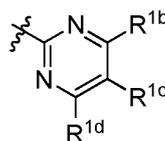
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



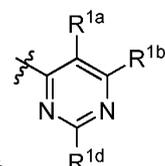
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



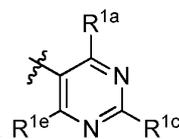
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



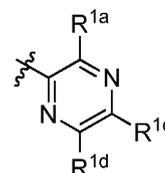
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



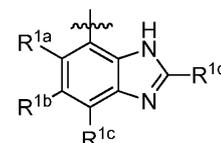
В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой

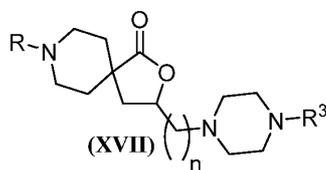


В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой



- В некоторых вариантах осуществления R^{12b} представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{12b} представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{12b} представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{13} представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой линейный C_{1-6} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой разветвленный C_{3-7} -алкил.
 В некоторых вариантах осуществления R^{14} представляет собой C_{3-7} -циклоалкил.
 В некоторых вариантах осуществления n равняется 1.
 В некоторых вариантах осуществления n равняется 2.
 В некоторых вариантах осуществления n равняется 3.
 В некоторых вариантах осуществления m равняется 1.
 В некоторых вариантах осуществления m равняется 2.
 В некоторых вариантах осуществления m равняется 3.
 В некоторых вариантах осуществления q равняется 1.
 В некоторых вариантах осуществления q равняется 2.
 В некоторых вариантах осуществления q равняется 3.

Иллюстративные варианты осуществления включают соединения, характеризующиеся формулой (XVII),



или их фармацевтически приемлемую солевую форму, определенную в данном документе ниже в табл. 1.

Таблица 1

Запись	n	R	R ³	Запись	n	R	R ³
1	1	H	Фенил	622	1	H	4-ОН-фенил
2	2	H	Фенил	623	2	H	4-ОН-фенил
3	3	H	Фенил	624	3	H	4-ОН-фенил
4	1	Me	Фенил	625	1	Me	4-ОН-фенил
5	2	Me	Фенил	626	2	Me	4-ОН-фенил
6	3	Me	Фенил	627	3	Me	4-ОН-фенил
7	1	CH ₂ Ph	Фенил	628	1	CH ₂ Ph	4-ОН-фенил
8	2	CH ₂ Ph	Фенил	629	2	CH ₂ Ph	4-ОН-фенил
9	3	CH ₂ Ph	Фенил	630	3	CH ₂ Ph	4-ОН-фенил
10	1	COMe	Фенил	631	1	COMe	4-ОН-фенил
11	2	COMe	Фенил	632	2	COMe	4-ОН-фенил
12	3	COMe	Фенил	633	3	COMe	4-ОН-фенил
13	1	CO ₂ Me	Фенил	634	1	CO ₂ Me	4-ОН-фенил
14	2	CO ₂ Me	Фенил	635	2	CO ₂ Me	4-ОН-фенил

15	3	CO ₂ Me	Фенил	636	3	CO ₂ Me	4-ОН-фенил
16	1	CO ₂ tBu	Фенил	637	1	CO ₂ tBu	4-ОН-фенил
17	2	CO ₂ tBu	Фенил	638	2	CO ₂ tBu	4-ОН-фенил
18	3	CO ₂ tBu	Фенил	639	3	CO ₂ tBu	4-ОН-фенил
19	1	CONHMe	Фенил	640	1	CONHMe	4-ОН-фенил
20	2	CONHMe	Фенил	641	2	CONHMe	4-ОН-фенил
21	3	CONHMe	Фенил	642	3	CONHMe	4-ОН-фенил
22	1	SO ₂ Me	Фенил	643	1	SO ₂ Me	4-ОН-фенил
23	2	SO ₂ Me	Фенил	644	2	SO ₂ Me	4-ОН-фенил
24	3	SO ₂ Me	Фенил	645	3	SO ₂ Me	4-ОН-фенил
25	1	SO ₂ NH ₂	Фенил	646	1	SO ₂ NH ₂	4-ОН-фенил
26	2	SO ₂ NH ₂	Фенил	647	2	SO ₂ NH ₂	4-ОН-фенил
27	3	SO ₂ NH ₂	Фенил	648	3	SO ₂ NH ₂	4-ОН-фенил
28	1	H	3-ОН-фенил	649	1	H	2-ОН-фенил
29	2	H	3-ОН-фенил	650	2	H	2-ОН-фенил
30	3	H	3-ОН-фенил	651	3	H	2-ОН-фенил
31	1	Me	3-ОН-фенил	652	1	Me	2-ОН-фенил
32	2	Me	3-ОН-фенил	653	2	Me	2-ОН-фенил
33	3	Me	3-ОН-фенил	654	3	Me	2-ОН-фенил
34	1	CH ₂ Ph	3-ОН-фенил	655	1	CH ₂ Ph	2-ОН-фенил
35	2	CH ₂ Ph	3-ОН-фенил	656	2	CH ₂ Ph	2-ОН-фенил
36	3	CH ₂ Ph	3-ОН-фенил	657	3	CH ₂ Ph	2-ОН-фенил
37	1	COMe	3-ОН-фенил	658	1	COMe	2-ОН-фенил
38	2	COMe	3-ОН-фенил	659	2	COMe	2-ОН-фенил
39	3	COMe	3-ОН-фенил	660	3	COMe	2-ОН-фенил
40	1	CO ₂ Me	3-ОН-фенил	661	1	CO ₂ Me	2-ОН-фенил
41	2	CO ₂ Me	3-ОН-фенил	662	2	CO ₂ Me	2-ОН-фенил
42	3	CO ₂ Me	3-ОН-фенил	663	3	CO ₂ Me	2-ОН-фенил
43	1	CO ₂ tBu	3-ОН-фенил	664	1	CO ₂ tBu	2-ОН-фенил
44	2	CO ₂ tBu	3-ОН-фенил	665	2	CO ₂ tBu	2-ОН-фенил
45	3	CO ₂ tBu	3-ОН-фенил	666	3	CO ₂ tBu	2-ОН-фенил
46	1	CONHMe	3-ОН-фенил	667	1	CONHMe	2-ОН-фенил
47	2	CONHMe	3-ОН-фенил	668	2	CONHMe	2-ОН-фенил
48	3	CONHMe	3-ОН-фенил	669	3	CONHMe	2-ОН-фенил
49	1	SO ₂ Me	3-ОН-фенил	670	1	SO ₂ Me	2-ОН-фенил
50	2	SO ₂ Me	3-ОН-фенил	671	2	SO ₂ Me	2-ОН-фенил
51	3	SO ₂ Me	3-ОН-фенил	672	3	SO ₂ Me	2-ОН-фенил
52	1	SO ₂ NH ₂	3-ОН-фенил	673	1	SO ₂ NH ₂	2-ОН-фенил
53	2	SO ₂ NH ₂	3-ОН-фенил	674	2	SO ₂ NH ₂	2-ОН-фенил
54	3	SO ₂ NH ₂	3-ОН-фенил	675	3	SO ₂ NH ₂	2-ОН-фенил
55	1	H	4-NO ₂ -фенил	676	1	H	4-ОМе-фенил
56	2	H	4-NO ₂ -фенил	677	2	H	4-ОМе-фенил
57	3	H	4-NO ₂ -фенил	678	3	H	4-ОМе-фенил
58	1	Me	4-NO ₂ -фенил	679	1	Me	4-ОМе-фенил
59	2	Me	4-NO ₂ -фенил	680	2	Me	4-ОМе-фенил

60	3	Me	4-NO ₂ -фенил	681	3	Me	4-ОМе-фенил
61	1	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -фенил	682	1	CH ₂ Ph	4-ОМе-фенил
62	2	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -фенил	683	2	CH ₂ Ph	4-ОМе-фенил
63	3	CH ₂ Ph	4-NO ₂ -фенил	684	3	CH ₂ Ph	4-ОМе-фенил
64	1	COMe	4-NO ₂ -фенил	685	1	COMe	4-ОМе-фенил
65	2	COMe	4-NO ₂ -фенил	686	2	COMe	4-ОМе-фенил
66	3	COMe	4-NO ₂ -фенил	687	3	COMe	4-ОМе-фенил
67	1	CO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	688	1	CO ₂ Me	4-ОМе-фенил
68	2	CO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	689	2	CO ₂ Me	4-ОМе-фенил
69	3	CO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	690	3	CO ₂ Me	4-ОМе-фенил
70	1	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -фенил	691	1	CO ₂ tBu	4-ОМе-фенил
71	2	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -фенил	692	2	CO ₂ tBu	4-ОМе-фенил
72	3	CO ₂ tBu	4-NO ₂ -фенил	693	3	CO ₂ tBu	4-ОМе-фенил
73	1	CONHMe	4-NO ₂ -фенил	694	1	CONHMe	4-ОМе-фенил
74	2	CONHMe	4-NO ₂ -фенил	695	2	CONHMe	4-ОМе-фенил
75	3	CONHMe	4-NO ₂ -фенил	696	3	CONHMe	4-ОМе-фенил
76	1	SO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	697	1	SO ₂ Me	4-ОМе-фенил
77	2	SO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	698	2	SO ₂ Me	4-ОМе-фенил
78	3	SO ₂ Me	4-NO ₂ -фенил	699	3	SO ₂ Me	4-ОМе-фенил
79	1	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -фенил	700	1	SO ₂ NH ₂	4-ОМе-фенил
80	2	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -фенил	701	2	SO ₂ NH ₂	4-ОМе-фенил
81	3	SO ₂ NH ₂	4-NO ₂ -фенил	702	3	SO ₂ NH ₂	4-ОМе-фенил
82	1	H	3-ОМе-фенил	703	1	H	2-ОМе-фенил
83	2	H	3-ОМе-фенил	704	2	H	2-ОМе-фенил
84	3	H	3-ОМе-фенил	705	3	H	2-ОМе-фенил
85	1	Me	3-ОМе-фенил	706	1	Me	2-ОМе-фенил
86	2	Me	3-ОМе-фенил	707	2	Me	2-ОМе-фенил
87	3	Me	3-ОМе-фенил	708	3	Me	2-ОМе-фенил
88	1	CH ₂ Ph	3-ОМе-фенил	709	1	CH ₂ Ph	2-ОМе-фенил
89	2	CH ₂ Ph	3-ОМе-фенил	710	2	CH ₂ Ph	2-ОМе-фенил
90	3	CH ₂ Ph	3-ОМе-фенил	711	3	CH ₂ Ph	2-ОМе-фенил
91	1	COMe	3-ОМе-фенил	712	1	COMe	2-ОМе-фенил
92	2	COMe	3-ОМе-фенил	713	2	COMe	2-ОМе-фенил
93	3	COMe	3-ОМе-фенил	714	3	COMe	2-ОМе-фенил
94	1	CO ₂ Me	3-ОМе-фенил	715	1	CO ₂ Me	2-ОМе-фенил
95	2	CO ₂ Me	3-ОМе-фенил	716	2	CO ₂ Me	2-ОМе-фенил
96	3	CO ₂ Me	3-ОМе-фенил	717	3	CO ₂ Me	2-ОМе-фенил
97	1	CO ₂ tBu	3-ОМе-фенил	718	1	CO ₂ tBu	2-ОМе-фенил
98	2	CO ₂ tBu	3-ОМе-фенил	719	2	CO ₂ tBu	2-ОМе-фенил
99	3	CO ₂ tBu	3-ОМе-фенил	720	3	CO ₂ tBu	2-ОМе-фенил
100	1	CONHMe	3-ОМе-фенил	721	1	CONHMe	2-ОМе-фенил
101	2	CONHMe	3-ОМе-фенил	722	2	CONHMe	2-ОМе-фенил
102	3	CONHMe	3-ОМе-фенил	723	3	CONHMe	2-ОМе-фенил
103	1	SO ₂ Me	3-ОМе-фенил	724	1	SO ₂ Me	2-ОМе-фенил
104	2	SO ₂ Me	3-ОМе-фенил	725	2	SO ₂ Me	2-ОМе-фенил

105	3	SO ₂ Me	3-ОМе-фенил	726	3	SO ₂ Me	2-ОМе-фенил
106	1	SO ₂ NH ₂	3-ОМе-фенил	727	1	SO ₂ NH ₂	2-ОМе-фенил
107	2	SO ₂ NH ₂	3-ОМе-фенил	728	2	SO ₂ NH ₂	2-ОМе-фенил
108	3	SO ₂ NH ₂	3-ОМе-фенил	729	3	SO ₂ NH ₂	2-ОМе-фенил
109	1	H	4-CN-фенил	730	1	H	3-CN-фенил
110	2	H	4-CN-фенил	731	2	H	3-CN-фенил
111	3	H	4-CN-фенил	732	3	H	3-CN-фенил
112	1	Me	4-CN-фенил	733	1	Me	3-CN-фенил
113	2	Me	4-CN-фенил	734	2	Me	3-CN-фенил
114	3	Me	4-CN-фенил	735	3	Me	3-CN-фенил
115	1	CH ₂ Ph	4-CN-фенил	736	1	CH ₂ Ph	3-CN-фенил
116	2	CH ₂ Ph	4-CN-фенил	737	2	CH ₂ Ph	3-CN-фенил
117	3	CH ₂ Ph	4-CN-фенил	738	3	CH ₂ Ph	3-CN-фенил
118	1	COMe	4-CN-фенил	739	1	COMe	3-CN-фенил
119	2	COMe	4-CN-фенил	740	2	COMe	3-CN-фенил
120	3	COMe	4-CN-фенил	741	3	COMe	3-CN-фенил
121	1	CO ₂ Me	4-CN-фенил	742	1	CO ₂ Me	3-CN-фенил
122	2	CO ₂ Me	4-CN-фенил	743	2	CO ₂ Me	3-CN-фенил
123	3	CO ₂ Me	4-CN-фенил	744	3	CO ₂ Me	3-CN-фенил
124	1	CO ₂ tBu	4-CN-фенил	745	1	CO ₂ tBu	3-CN-фенил
125	2	CO ₂ tBu	4-CN-фенил	746	2	CO ₂ tBu	3-CN-фенил
126	3	CO ₂ tBu	4-CN-фенил	747	3	CO ₂ tBu	3-CN-фенил
127	1	CONHMe	4-CN-фенил	748	1	CONHMe	3-CN-фенил
128	2	CONHMe	4-CN-фенил	749	2	CONHMe	3-CN-фенил
129	3	CONHMe	4-CN-фенил	750	3	CONHMe	3-CN-фенил
130	1	SO ₂ Me	4-CN-фенил	751	1	SO ₂ Me	3-CN-фенил
131	2	SO ₂ Me	4-CN-фенил	752	2	SO ₂ Me	3-CN-фенил
132	3	SO ₂ Me	4-CN-фенил	753	3	SO ₂ Me	3-CN-фенил
133	1	SO ₂ NH ₂	4-CN-фенил	754	1	SO ₂ NH ₂	3-CN-фенил
134	2	SO ₂ NH ₂	4-CN-фенил	755	2	SO ₂ NH ₂	3-CN-фенил
135	3	SO ₂ NH ₂	4-CN-фенил	756	3	SO ₂ NH ₂	3-CN-фенил
136	1	H	2-CN-фенил	757	1	H	2-Ме-фенил
137	2	H	2-CN-фенил	758	2	H	2-Ме-фенил
138	3	H	2-CN-фенил	759	3	H	2-Ме-фенил
139	1	Me	2-CN-фенил	760	1	Me	2-Ме-фенил
140	2	Me	2-CN-фенил	761	2	Me	2-Ме-фенил
141	3	Me	2-CN-фенил	762	3	Me	2-Ме-фенил
142	1	CH ₂ Ph	2-CN-фенил	763	1	CH ₂ Ph	2-Ме-фенил
143	2	CH ₂ Ph	2-CN-фенил	764	2	CH ₂ Ph	2-Ме-фенил
144	3	CH ₂ Ph	2-CN-фенил	765	3	CH ₂ Ph	2-Ме-фенил
145	1	COMe	2-CN-фенил	766	1	COMe	2-Ме-фенил
146	2	COMe	2-CN-фенил	767	2	COMe	2-Ме-фенил
147	3	COMe	2-CN-фенил	768	3	COMe	2-Ме-фенил
148	1	CO ₂ Me	2-CN-фенил	769	1	CO ₂ Me	2-Ме-фенил
149	2	CO ₂ Me	2-CN-фенил	770	2	CO ₂ Me	2-Ме-фенил

150	3	CO ₂ Me	2-CN-фенил	771	3	CO ₂ Me	2-Ме-фенил
151	1	CO ₂ tBu	2-CN-фенил	772	1	CO ₂ tBu	2-Ме-фенил
152	2	CO ₂ tBu	2-CN-фенил	773	2	CO ₂ tBu	2-Ме-фенил
153	3	CO ₂ tBu	2-CN-фенил	774	3	CO ₂ tBu	2-Ме-фенил
154	1	CONHMe	2-CN-фенил	775	1	CONHMe	2-Ме-фенил
155	2	CONHMe	2-CN-фенил	776	2	CONHMe	2-Ме-фенил
156	3	CONHMe	2-CN-фенил	777	3	CONHMe	2-Ме-фенил
157	1	SO ₂ Me	2-CN-фенил	778	1	SO ₂ Me	2-Ме-фенил
158	2	SO ₂ Me	2-CN-фенил	779	2	SO ₂ Me	2-Ме-фенил
159	3	SO ₂ Me	2-CN-фенил	780	3	SO ₂ Me	2-Ме-фенил
160	1	SO ₂ NH ₂	2-CN-фенил	781	1	SO ₂ NH ₂	2-Ме-фенил
161	2	SO ₂ NH ₂	2-CN-фенил	782	2	SO ₂ NH ₂	2-Ме-фенил
162	3	SO ₂ NH ₂	2-CN-фенил	783	3	SO ₂ NH ₂	2-Ме-фенил
163	1	H	3-Ме-фенил	784	1	H	4-Ме-фенил
164	2	H	3-Ме-фенил	785	2	H	4-Ме-фенил
165	3	H	3-Ме-фенил	786	3	H	4-Ме-фенил
166	1	Me	3-Ме-фенил	787	1	Me	4-Ме-фенил
167	2	Me	3-Ме-фенил	788	2	Me	4-Ме-фенил
168	3	Me	3-Ме-фенил	789	3	Me	4-Ме-фенил
169	1	CH ₂ Ph	3-Ме-фенил	790	1	CH ₂ Ph	4-Ме-фенил
170	2	CH ₂ Ph	3-Ме-фенил	791	2	CH ₂ Ph	4-Ме-фенил
171	3	CH ₂ Ph	3-Ме-фенил	792	3	CH ₂ Ph	4-Ме-фенил
172	1	COMe	3-Ме-фенил	793	1	COMe	4-Ме-фенил
173	2	COMe	3-Ме-фенил	794	2	COMe	4-Ме-фенил
174	3	COMe	3-Ме-фенил	795	3	COMe	4-Ме-фенил
175	1	CO ₂ Me	3-Ме-фенил	796	1	CO ₂ Me	4-Ме-фенил
176	2	CO ₂ Me	3-Ме-фенил	797	2	CO ₂ Me	4-Ме-фенил
177	3	CO ₂ Me	3-Ме-фенил	798	3	CO ₂ Me	4-Ме-фенил
178	1	CO ₂ tBu	3-Ме-фенил	799	1	CO ₂ tBu	4-Ме-фенил
179	2	CO ₂ tBu	3-Ме-фенил	800	2	CO ₂ tBu	4-Ме-фенил
180	3	CO ₂ tBu	3-Ме-фенил	801	3	CO ₂ tBu	4-Ме-фенил
181	1	CONHMe	3-Ме-фенил	802	1	CONHMe	4-Ме-фенил
182	2	CONHMe	3-Ме-фенил	803	2	CONHMe	4-Ме-фенил
183	3	CONHMe	3-Ме-фенил	804	3	CONHMe	4-Ме-фенил
184	1	SO ₂ Me	3-Ме-фенил	805	1	SO ₂ Me	4-Ме-фенил
185	2	SO ₂ Me	3-Ме-фенил	806	2	SO ₂ Me	4-Ме-фенил
186	3	SO ₂ Me	3-Ме-фенил	807	3	SO ₂ Me	4-Ме-фенил
187	1	SO ₂ NH ₂	3-Ме-фенил	808	1	SO ₂ NH ₂	4-Ме-фенил
188	2	SO ₂ NH ₂	3-Ме-фенил	809	2	SO ₂ NH ₂	4-Ме-фенил
189	3	SO ₂ NH ₂	3-Ме-фенил	810	3	SO ₂ NH ₂	4-Ме-фенил
190	1	H	2-F-фенил	811	1	H	3-F-фенил
191	2	H	2-F-фенил	812	2	H	3-F-фенил
192	3	H	2-F-фенил	813	3	H	3-F-фенил
193	1	Me	2-F-фенил	814	1	Me	3-F-фенил
194	2	Me	2-F-фенил	815	2	Me	3-F-фенил

195	3	Me	2-F-фенил	816	3	Me	3-F-фенил
196	1	CH ₂ Ph	2-F-фенил	817	1	CH ₂ Ph	3-F-фенил
197	2	CH ₂ Ph	2-F-фенил	818	2	CH ₂ Ph	3-F-фенил
198	3	CH ₂ Ph	2-F-фенил	819	3	CH ₂ Ph	3-F-фенил
199	1	COMe	2-F-фенил	820	1	COMe	3-F-фенил
200	2	COMe	2-F-фенил	821	2	COMe	3-F-фенил
201	3	COMe	2-F-фенил	822	3	COMe	3-F-фенил
202	1	CO ₂ Me	2-F-фенил	823	1	CO ₂ Me	3-F-фенил
203	2	CO ₂ Me	2-F-фенил	824	2	CO ₂ Me	3-F-фенил
204	3	CO ₂ Me	2-F-фенил	825	3	CO ₂ Me	3-F-фенил
205	1	CO ₂ tBu	2-F-фенил	826	1	CO ₂ tBu	3-F-фенил
206	2	CO ₂ tBu	2-F-фенил	827	2	CO ₂ tBu	3-F-фенил
207	3	CO ₂ tBu	2-F-фенил	828	3	CO ₂ tBu	3-F-фенил
208	1	CONHMe	2-F-фенил	829	1	CONHMe	3-F-фенил
209	2	CONHMe	2-F-фенил	830	2	CONHMe	3-F-фенил
210	3	CONHMe	2-F-фенил	831	3	CONHMe	3-F-фенил
211	1	SO ₂ Me	2-F-фенил	832	1	SO ₂ Me	3-F-фенил
212	2	SO ₂ Me	2-F-фенил	833	2	SO ₂ Me	3-F-фенил
213	3	SO ₂ Me	2-F-фенил	834	3	SO ₂ Me	3-F-фенил
214	1	SO ₂ NH ₂	2-F-фенил	835	1	SO ₂ NH ₂	3-F-фенил
215	2	SO ₂ NH ₂	2-F-фенил	836	2	SO ₂ NH ₂	3-F-фенил
216	3	SO ₂ NH ₂	2-F-фенил	837	3	SO ₂ NH ₂	3-F-фенил
217	1	H	4-F-фенил	838	1	H	2-Cl-фенил
218	2	H	4-F-фенил	839	2	H	2-Cl-фенил
219	3	H	4-F-фенил	840	3	H	2-Cl-фенил
220	1	Me	4-F-фенил	841	1	Me	2-Cl-фенил
221	2	Me	4-F-фенил	842	2	Me	2-Cl-фенил
222	3	Me	4-F-фенил	843	3	Me	2-Cl-фенил
223	1	CH ₂ Ph	4-F-фенил	844	1	CH ₂ Ph	2-Cl-фенил
224	2	CH ₂ Ph	4-F-фенил	845	2	CH ₂ Ph	2-Cl-фенил
225	3	CH ₂ Ph	4-F-фенил	846	3	CH ₂ Ph	2-Cl-фенил
226	1	COMe	4-F-фенил	847	1	COMe	2-Cl-фенил
227	2	COMe	4-F-фенил	848	2	COMe	2-Cl-фенил
228	3	COMe	4-F-фенил	849	3	COMe	2-Cl-фенил
229	1	CO ₂ Me	4-F-фенил	850	1	CO ₂ Me	2-Cl-фенил
230	2	CO ₂ Me	4-F-фенил	851	2	CO ₂ Me	2-Cl-фенил
231	3	CO ₂ Me	4-F-фенил	852	3	CO ₂ Me	2-Cl-фенил
232	1	CO ₂ tBu	4-F-фенил	853	1	CO ₂ tBu	2-Cl-фенил
233	2	CO ₂ tBu	4-F-фенил	854	2	CO ₂ tBu	2-Cl-фенил
234	3	CO ₂ tBu	4-F-фенил	855	3	CO ₂ tBu	2-Cl-фенил
235	1	CONHMe	4-F-фенил	856	1	CONHMe	2-Cl-фенил
236	2	CONHMe	4-F-фенил	857	2	CONHMe	2-Cl-фенил
237	3	CONHMe	4-F-фенил	858	3	CONHMe	2-Cl-фенил
238	1	SO ₂ Me	4-F-фенил	859	1	SO ₂ Me	2-Cl-фенил
239	2	SO ₂ Me	4-F-фенил	860	2	SO ₂ Me	2-Cl-фенил

240	3	SO ₂ Me	4-F-фенил	861	3	SO ₂ Me	2-Cl-фенил
241	1	SO ₂ NH ₂	4-F-фенил	862	1	SO ₂ NH ₂	2-Cl-фенил
242	2	SO ₂ NH ₂	4-F-фенил	863	2	SO ₂ NH ₂	2-Cl-фенил
243	3	SO ₂ NH ₂	4-F-фенил	864	3	SO ₂ NH ₂	2-Cl-фенил
244	1	H	3-Cl-фенил	865	1	H	4-Cl-фенил
245	2	H	3-Cl-фенил	866	2	H	4-Cl-фенил
246	3	H	3-Cl-фенил	867	3	H	4-Cl-фенил
247	1	Me	3-Cl-фенил	868	1	Me	4-Cl-фенил
248	2	Me	3-Cl-фенил	869	2	Me	4-Cl-фенил
249	3	Me	3-Cl-фенил	870	3	Me	4-Cl-фенил
250	1	CH ₂ Ph	3-Cl-фенил	871	1	CH ₂ Ph	4-Cl-фенил
251	2	CH ₂ Ph	3-Cl-фенил	872	2	CH ₂ Ph	4-Cl-фенил
252	3	CH ₂ Ph	3-Cl-фенил	873	3	CH ₂ Ph	4-Cl-фенил
253	1	COMe	3-Cl-фенил	874	1	COMe	4-Cl-фенил
254	2	COMe	3-Cl-фенил	875	2	COMe	4-Cl-фенил
255	3	COMe	3-Cl-фенил	876	3	COMe	4-Cl-фенил
256	1	CO ₂ Me	3-Cl-фенил	877	1	CO ₂ Me	4-Cl-фенил
257	2	CO ₂ Me	3-Cl-фенил	878	2	CO ₂ Me	4-Cl-фенил
258	3	CO ₂ Me	3-Cl-фенил	879	3	CO ₂ Me	4-Cl-фенил
259	1	CO ₂ tBu	3-Cl-фенил	880	1	CO ₂ tBu	4-Cl-фенил
260	2	CO ₂ tBu	3-Cl-фенил	881	2	CO ₂ tBu	4-Cl-фенил
261	3	CO ₂ tBu	3-Cl-фенил	882	3	CO ₂ tBu	4-Cl-фенил
262	1	CONHMe	3-Cl-фенил	883	1	CONHMe	4-Cl-фенил
263	2	CONHMe	3-Cl-фенил	884	2	CONHMe	4-Cl-фенил
264	3	CONHMe	3-Cl-фенил	885	3	CONHMe	4-Cl-фенил
265	1	SO ₂ Me	3-Cl-фенил	886	1	SO ₂ Me	4-Cl-фенил
266	2	SO ₂ Me	3-Cl-фенил	887	2	SO ₂ Me	4-Cl-фенил
267	3	SO ₂ Me	3-Cl-фенил	888	3	SO ₂ Me	4-Cl-фенил
268	1	SO ₂ NH ₂	3-Cl-фенил	889	1	SO ₂ NH ₂	4-Cl-фенил
269	2	SO ₂ NH ₂	3-Cl-фенил	890	2	SO ₂ NH ₂	4-Cl-фенил
270	3	SO ₂ NH ₂	3-Cl-фенил	891	3	SO ₂ NH ₂	4-Cl-фенил
271	1	H	2-Vr-фенил	892	1	H	3-Vr-фенил
272	2	H	2-Vr-фенил	893	2	H	3-Vr-фенил
273	3	H	2-Vr-фенил	894	3	H	3-Vr-фенил
274	1	Me	2-Vr-фенил	895	1	Me	3-Vr-фенил
275	2	Me	2-Vr-фенил	896	2	Me	3-Vr-фенил
276	3	Me	2-Vr-фенил	897	3	Me	3-Vr-фенил
277	1	CH ₂ Ph	2-Vr-фенил	898	1	CH ₂ Ph	3-Vr-фенил
278	2	CH ₂ Ph	2-Vr-фенил	899	2	CH ₂ Ph	3-Vr-фенил
279	3	CH ₂ Ph	2-Vr-фенил	900	3	CH ₂ Ph	3-Vr-фенил
280	1	COMe	2-Vr-фенил	901	1	COMe	3-Vr-фенил
281	2	COMe	2-Vr-фенил	902	2	COMe	3-Vr-фенил
282	3	COMe	2-Vr-фенил	903	3	COMe	3-Vr-фенил
283	1	CO ₂ Me	2-Vr-фенил	904	1	CO ₂ Me	3-Vr-фенил
284	2	CO ₂ Me	2-Vr-фенил	905	2	CO ₂ Me	3-Vr-фенил

285	3	CO ₂ Me	2-Вг-фенил	906	3	CO ₂ Me	3-Вг-фенил
286	1	CO ₂ tBu	2-Вг-фенил	907	1	CO ₂ tBu	3-Вг-фенил
287	2	CO ₂ tBu	2-Вг-фенил	908	2	CO ₂ tBu	3-Вг-фенил
288	3	CO ₂ tBu	2-Вг-фенил	909	3	CO ₂ tBu	3-Вг-фенил
289	1	CONHMe	2-Вг-фенил	910	1	CONHMe	3-Вг-фенил
290	2	CONHMe	2-Вг-фенил	911	2	CONHMe	3-Вг-фенил
291	3	CONHMe	2-Вг-фенил	912	3	CONHMe	3-Вг-фенил
292	1	SO ₂ Me	2-Вг-фенил	913	1	SO ₂ Me	3-Вг-фенил
293	2	SO ₂ Me	2-Вг-фенил	914	2	SO ₂ Me	3-Вг-фенил
294	3	SO ₂ Me	2-Вг-фенил	915	3	SO ₂ Me	3-Вг-фенил
295	1	SO ₂ NH ₂	2-Вг-фенил	916	1	SO ₂ NH ₂	3-Вг-фенил
296	2	SO ₂ NH ₂	2-Вг-фенил	917	2	SO ₂ NH ₂	3-Вг-фенил
297	3	SO ₂ NH ₂	2-Вг-фенил	918	3	SO ₂ NH ₂	3-Вг-фенил
298	1	H	4-Вг-фенил	919	1	H	2-CF ₃ -фенил
299	2	H	4-Вг-фенил	920	2	H	2-CF ₃ -фенил
300	3	H	4-Вг-фенил	921	3	H	2-CF ₃ -фенил
301	1	Me	4-Вг-фенил	922	1	Me	2-CF ₃ -фенил
302	2	Me	4-Вг-фенил	923	2	Me	2-CF ₃ -фенил
303	3	Me	4-Вг-фенил	924	3	Me	2-CF ₃ -фенил
304	1	CH ₂ Ph	4-Вг-фенил	925	1	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -фенил
305	2	CH ₂ Ph	4-Вг-фенил	926	2	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -фенил
306	3	CH ₂ Ph	4-Вг-фенил	927	3	CH ₂ Ph	2-CF ₃ -фенил
307	1	COMe	4-Вг-фенил	928	1	COMe	2-CF ₃ -фенил
308	2	COMe	4-Вг-фенил	929	2	COMe	2-CF ₃ -фенил
309	3	COMe	4-Вг-фенил	930	3	COMe	2-CF ₃ -фенил
310	1	CO ₂ Me	4-Вг-фенил	931	1	CO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
311	2	CO ₂ Me	4-Вг-фенил	932	2	CO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
312	3	CO ₂ Me	4-Вг-фенил	933	3	CO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
313	1	CO ₂ tBu	4-Вг-фенил	934	1	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -фенил
314	2	CO ₂ tBu	4-Вг-фенил	935	2	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -фенил
315	3	CO ₂ tBu	4-Вг-фенил	936	3	CO ₂ tBu	2-CF ₃ -фенил
316	1	CONHMe	4-Вг-фенил	937	1	CONHMe	2-CF ₃ -фенил
317	2	CONHMe	4-Вг-фенил	938	2	CONHMe	2-CF ₃ -фенил
318	3	CONHMe	4-Вг-фенил	939	3	CONHMe	2-CF ₃ -фенил
319	1	SO ₂ Me	4-Вг-фенил	940	1	SO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
320	2	SO ₂ Me	4-Вг-фенил	941	2	SO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
321	3	SO ₂ Me	4-Вг-фенил	942	3	SO ₂ Me	2-CF ₃ -фенил
322	1	SO ₂ NH ₂	4-Вг-фенил	943	1	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -фенил
323	2	SO ₂ NH ₂	4-Вг-фенил	944	2	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -фенил
324	3	SO ₂ NH ₂	4-Вг-фенил	945	3	SO ₂ NH ₂	2-CF ₃ -фенил
325	1	H	3-CF ₃ -фенил	946	1	H	4-CF ₃ -фенил
326	2	H	3-CF ₃ -фенил	947	2	H	4-CF ₃ -фенил
327	3	H	3-CF ₃ -фенил	948	3	H	4-CF ₃ -фенил
328	1	Me	3-CF ₃ -фенил	949	1	Me	4-CF ₃ -фенил
329	2	Me	3-CF ₃ -фенил	950	2	Me	4-CF ₃ -фенил

330	3	Me	3-CF ₃ -фенил	951	3	Me	4-CF ₃ -фенил
331	1	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -фенил	952	1	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -фенил
332	2	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -фенил	953	2	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -фенил
333	3	CH ₂ Ph	3-CF ₃ -фенил	954	3	CH ₂ Ph	4-CF ₃ -фенил
334	1	COMe	3-CF ₃ -фенил	955	1	COMe	4-CF ₃ -фенил
335	2	COMe	3-CF ₃ -фенил	956	2	COMe	4-CF ₃ -фенил
336	3	COMe	3-CF ₃ -фенил	957	3	COMe	4-CF ₃ -фенил
337	1	CO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	958	1	CO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
338	2	CO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	959	2	CO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
339	3	CO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	960	3	CO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
340	1	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -фенил	961	1	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -фенил
341	2	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -фенил	962	2	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -фенил
342	3	CO ₂ tBu	3-CF ₃ -фенил	963	3	CO ₂ tBu	4-CF ₃ -фенил
343	1	CONHMe	3-CF ₃ -фенил	964	1	CONHMe	4-CF ₃ -фенил
344	2	CONHMe	3-CF ₃ -фенил	965	2	CONHMe	4-CF ₃ -фенил
345	3	CONHMe	3-CF ₃ -фенил	966	3	CONHMe	4-CF ₃ -фенил
346	1	SO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	967	1	SO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
347	2	SO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	968	2	SO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
348	3	SO ₂ Me	3-CF ₃ -фенил	969	3	SO ₂ Me	4-CF ₃ -фенил
349	1	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -фенил	970	1	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -фенил
350	2	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -фенил	971	2	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -фенил
351	3	SO ₂ NH ₂	3-CF ₃ -фенил	972	3	SO ₂ NH ₂	4-CF ₃ -фенил
352	1	H	2-iPr-фенил	973	1	H	3-iPr-фенил
353	2	H	2-iPr-фенил	974	2	H	3-iPr-фенил
354	3	H	2-iPr-фенил	975	3	H	3-iPr-фенил
355	1	Me	2-iPr-фенил	976	1	Me	3-iPr-фенил
356	2	Me	2-iPr-фенил	977	2	Me	3-iPr-фенил
357	3	Me	2-iPr-фенил	978	3	Me	3-iPr-фенил
358	1	CH ₂ Ph	2-iPr-фенил	979	1	CH ₂ Ph	3-iPr-фенил
359	2	CH ₂ Ph	2-iPr-фенил	980	2	CH ₂ Ph	3-iPr-фенил
360	3	CH ₂ Ph	2-iPr-фенил	981	3	CH ₂ Ph	3-iPr-фенил
361	1	COMe	2-iPr-фенил	982	1	COMe	3-iPr-фенил
362	2	COMe	2-iPr-фенил	983	2	COMe	3-iPr-фенил
363	3	COMe	2-iPr-фенил	984	3	COMe	3-iPr-фенил
364	1	CO ₂ Me	2-iPr-фенил	985	1	CO ₂ Me	3-iPr-фенил
365	2	CO ₂ Me	2-iPr-фенил	986	2	CO ₂ Me	3-iPr-фенил
366	3	CO ₂ Me	2-iPr-фенил	987	3	CO ₂ Me	3-iPr-фенил
367	1	CO ₂ tBu	2-iPr-фенил	988	1	CO ₂ tBu	3-iPr-фенил
368	2	CO ₂ tBu	2-iPr-фенил	989	2	CO ₂ tBu	3-iPr-фенил
369	3	CO ₂ tBu	2-iPr-фенил	990	3	CO ₂ tBu	3-iPr-фенил
370	1	CONHMe	2-iPr-фенил	991	1	CONHMe	3-iPr-фенил
371	2	CONHMe	2-iPr-фенил	992	2	CONHMe	3-iPr-фенил
372	3	CONHMe	2-iPr-фенил	993	3	CONHMe	3-iPr-фенил
373	1	SO ₂ Me	2-iPr-фенил	994	1	SO ₂ Me	3-iPr-фенил
374	2	SO ₂ Me	2-iPr-фенил	995	2	SO ₂ Me	3-iPr-фенил

375	3	SO ₂ Me	2-iPr-фенил	996	3	SO ₂ Me	3-iPr-фенил
376	1	SO ₂ NH ₂	2-iPr-фенил	997	1	SO ₂ NH ₂	3-iPr-фенил
377	2	SO ₂ NH ₂	2-iPr-фенил	998	2	SO ₂ NH ₂	3-iPr-фенил
378	3	SO ₂ NH ₂	2-iPr-фенил	999	3	SO ₂ NH ₂	3-iPr-фенил
379	1	H	4-iPr-фенил	1000	1	H	4-NH ₂ -фенил
380	2	H	4-iPr-фенил	1001	2	H	4-NH ₂ -фенил
381	3	H	4-iPr-фенил	1002	3	H	4-NH ₂ -фенил
382	1	Me	4-iPr-фенил	1003	1	Me	4-NH ₂ -фенил
383	2	Me	4-iPr-фенил	1004	2	Me	4-NH ₂ -фенил
384	3	Me	4-iPr-фенил	1005	3	Me	4-NH ₂ -фенил
385	1	CH ₂ Ph	4-iPr-фенил	1006	1	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -фенил
386	2	CH ₂ Ph	4-iPr-фенил	1007	2	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -фенил
387	3	CH ₂ Ph	4-iPr-фенил	1008	3	CH ₂ Ph	4-NH ₂ -фенил
388	1	COMe	4-iPr-фенил	1009	1	COMe	4-NH ₂ -фенил
389	2	COMe	4-iPr-фенил	1010	2	COMe	4-NH ₂ -фенил
390	3	COMe	4-iPr-фенил	1011	3	COMe	4-NH ₂ -фенил
391	1	CO ₂ Me	4-iPr-фенил	1012	1	CO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
392	2	CO ₂ Me	4-iPr-фенил	1013	2	CO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
393	3	CO ₂ Me	4-iPr-фенил	1014	3	CO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
394	1	CO ₂ tBu	4-iPr-фенил	1015	1	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -фенил
395	2	CO ₂ tBu	4-iPr-фенил	1016	2	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -фенил
396	3	CO ₂ tBu	4-iPr-фенил	1017	3	CO ₂ tBu	4-NH ₂ -фенил
397	1	CONHMe	4-iPr-фенил	1018	1	CONHMe	4-NH ₂ -фенил
398	2	CONHMe	4-iPr-фенил	1019	2	CONHMe	4-NH ₂ -фенил
399	3	CONHMe	4-iPr-фенил	1020	3	CONHMe	4-NH ₂ -фенил
400	1	SO ₂ Me	4-iPr-фенил	1021	1	SO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
401	2	SO ₂ Me	4-iPr-фенил	1022	2	SO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
402	3	SO ₂ Me	4-iPr-фенил	1023	3	SO ₂ Me	4-NH ₂ -фенил
403	1	SO ₂ NH ₂	4-iPr-фенил	1024	1	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -фенил
404	2	SO ₂ NH ₂	4-iPr-фенил	1025	2	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -фенил
405	3	SO ₂ NH ₂	4-iPr-фенил	1026	3	SO ₂ NH ₂	4-NH ₂ -фенил
406	1	H	3-NH ₂ -фенил	1027	1	H	2-NH ₂ -фенил
407	2	H	3-NH ₂ -фенил	1028	2	H	2-NH ₂ -фенил
408	3	H	3-NH ₂ -фенил	1029	3	H	2-NH ₂ -фенил
409	1	Me	3-NH ₂ -фенил	1030	1	Me	2-NH ₂ -фенил
410	2	Me	3-NH ₂ -фенил	1031	2	Me	2-NH ₂ -фенил
411	3	Me	3-NH ₂ -фенил	1032	3	Me	2-NH ₂ -фенил
412	1	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -фенил	1033	1	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -фенил
413	2	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -фенил	1034	2	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -фенил
414	3	CH ₂ Ph	3-NH ₂ -фенил	1035	3	CH ₂ Ph	2-NH ₂ -фенил
415	1	COMe	3-NH ₂ -фенил	1036	1	COMe	2-NH ₂ -фенил
416	2	COMe	3-NH ₂ -фенил	1037	2	COMe	2-NH ₂ -фенил
417	3	COMe	3-NH ₂ -фенил	1038	3	COMe	2-NH ₂ -фенил
418	1	CO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1039	1	CO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил
419	2	CO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1040	2	CO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил

420	3	CO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1041	3	CO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил
421	1	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -фенил	1042	1	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -фенил
422	2	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -фенил	1043	2	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -фенил
423	3	CO ₂ tBu	3-NH ₂ -фенил	1044	3	CO ₂ tBu	2-NH ₂ -фенил
424	1	CONHMe	3-NH ₂ -фенил	1045	1	CONHMe	2-NH ₂ -фенил
425	2	CONHMe	3-NH ₂ -фенил	1046	2	CONHMe	2-NH ₂ -фенил
426	3	CONHMe	3-NH ₂ -фенил	1047	3	CONHMe	2-NH ₂ -фенил
427	1	SO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1048	1	SO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил
428	2	SO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1049	2	SO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил
429	3	SO ₂ Me	3-NH ₂ -фенил	1050	3	SO ₂ Me	2-NH ₂ -фенил
430	1	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -фенил	1051	1	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -фенил
431	2	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -фенил	1052	2	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -фенил
432	3	SO ₂ NH ₂	3-NH ₂ -фенил	1053	3	SO ₂ NH ₂	2-NH ₂ -фенил
433	1	H	2,4-ди-Ме-фенил	1054	1	H	2,6-ди-Ме-фенил
434	2	H	2,4-ди-Ме-фенил	1055	2	H	2,6-ди-Ме-фенил
435	3	H	2,4-ди-Ме-фенил	1056	3	H	2,6-ди-Ме-фенил
436	1	Me	2,4-ди-Ме-фенил	1057	1	Me	2,6-ди-Ме-фенил
437	2	Me	2,4-ди-Ме-фенил	1058	2	Me	2,6-ди-Ме-фенил
438	3	Me	2,4-ди-Ме-фенил	1059	3	Me	2,6-ди-Ме-фенил
439	1	CH ₂ Ph	2,4-ди-Ме-фенил	1060	1	CH ₂ Ph	2,6-ди-Ме-фенил
440	2	CH ₂ Ph	2,4-ди-Ме-фенил	1061	2	CH ₂ Ph	2,6-ди-Ме-фенил
441	3	CH ₂ Ph	2,4-ди-Ме-фенил	1062	3	CH ₂ Ph	2,6-ди-Ме-фенил
442	1	COMe	2,4-ди-Ме-фенил	1063	1	COMe	2,6-ди-Ме-фенил
443	2	COMe	2,4-ди-Ме-фенил	1064	2	COMe	2,6-ди-Ме-фенил
444	3	COMe	2,4-ди-Ме-фенил	1065	3	COMe	2,6-ди-Ме-фенил
445	1	CO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1066	1	CO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
446	2	CO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1067	2	CO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
447	3	CO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1068	3	CO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
448	1	CO ₂ tBu	2,4-ди-Ме-фенил	1069	1	CO ₂ tBu	2,6-ди-Ме-фенил
449	2	CO ₂ tBu	2,4-ди-Ме-фенил	1070	2	CO ₂ tBu	2,6-ди-Ме-фенил
450	3	CO ₂ tBu	2,4-ди-Ме-фенил	1071	3	CO ₂ tBu	2,6-ди-Ме-фенил
451	1	CONHMe	2,4-ди-Ме-фенил	1072	1	CONHMe	2,6-ди-Ме-фенил
452	2	CONHMe	2,4-ди-Ме-фенил	1073	2	CONHMe	2,6-ди-Ме-фенил
453	3	CONHMe	2,4-ди-Ме-фенил	1074	3	CONHMe	2,6-ди-Ме-фенил
454	1	SO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1075	1	SO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
455	2	SO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1076	2	SO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
456	3	SO ₂ Me	2,4-ди-Ме-фенил	1077	3	SO ₂ Me	2,6-ди-Ме-фенил
457	1	SO ₂ NH ₂	2,4-ди-Ме-фенил	1078	1	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-Ме-фенил
458	2	SO ₂ NH ₂	2,4-ди-Ме-фенил	1079	2	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-Ме-фенил
459	3	SO ₂ NH ₂	2,4-ди-Ме-фенил	1080	3	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-Ме-фенил
460	1	H	2,6-ди-іPr-фенил	1081	1	H	2-Ph-фенил
461	2	H	2,6-ди-іPr-фенил	1082	2	H	2-Ph-фенил
462	3	H	2,6-ди-іPr-фенил	1083	3	H	2-Ph-фенил
463	1	Me	2,6-ди-іPr-фенил	1084	1	Me	2-Ph-фенил
464	2	Me	2,6-ди-іPr-фенил	1085	2	Me	2-Ph-фенил

465	3	Me	2,6-ди-іPr-фенил	1086	3	Me	2-Ph-фенил
466	1	CH ₂ Ph	2,6-ди-іPr-фенил	1087	1	CH ₂ Ph	2-Ph-фенил
467	2	CH ₂ Ph	2,6-ди-іPr-фенил	1088	2	CH ₂ Ph	2-Ph-фенил
468	3	CH ₂ Ph	2,6-ди-іPr-фенил	1089	3	CH ₂ Ph	2-Ph-фенил
469	1	COMe	2,6-ди-іPr-фенил	1090	1	COMe	2-Ph-фенил
470	2	COMe	2,6-ди-іPr-фенил	1091	2	COMe	2-Ph-фенил
471	3	COMe	2,6-ди-іPr-фенил	1092	3	COMe	2-Ph-фенил
472	1	CO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1093	1	CO ₂ Me	2-Ph-фенил
473	2	CO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1094	2	CO ₂ Me	2-Ph-фенил
474	3	CO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1095	3	CO ₂ Me	2-Ph-фенил
475	1	CO ₂ tBu	2,6-ди-іPr-фенил	1096	1	CO ₂ tBu	2-Ph-фенил
476	2	CO ₂ tBu	2,6-ди-іPr-фенил	1097	2	CO ₂ tBu	2-Ph-фенил
477	3	CO ₂ tBu	2,6-ди-іPr-фенил	1098	3	CO ₂ tBu	2-Ph-фенил
478	1	CONHMe	2,6-ди-іPr-фенил	1099	1	CONHMe	2-Ph-фенил
479	2	CONHMe	2,6-ди-іPr-фенил	1100	2	CONHMe	2-Ph-фенил
480	3	CONHMe	2,6-ди-іPr-фенил	1101	3	CONHMe	2-Ph-фенил
481	1	SO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1102	1	SO ₂ Me	2-Ph-фенил
482	2	SO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1103	2	SO ₂ Me	2-Ph-фенил
483	3	SO ₂ Me	2,6-ди-іPr-фенил	1104	3	SO ₂ Me	2-Ph-фенил
484	1	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-іPr-фенил	1105	1	SO ₂ NH ₂	2-Ph-фенил
485	2	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-іPr-фенил	1106	2	SO ₂ NH ₂	2-Ph-фенил
486	3	SO ₂ NH ₂	2,6-ди-іPr-фенил	1107	3	SO ₂ NH ₂	2-Ph-фенил
487	1	H	3-Ph-фенил	1108	1	H	4-Ph-фенил
488	2	H	3-Ph-фенил	1109	2	H	4-Ph-фенил
489	3	H	3-Ph-фенил	1110	3	H	4-Ph-фенил
490	1	Me	3-Ph-фенил	1111	1	Me	4-Ph-фенил
491	2	Me	3-Ph-фенил	1112	2	Me	4-Ph-фенил
492	3	Me	3-Ph-фенил	1113	3	Me	4-Ph-фенил
493	1	CH ₂ Ph	3-Ph-фенил	1114	1	CH ₂ Ph	4-Ph-фенил
494	2	CH ₂ Ph	3-Ph-фенил	1115	2	CH ₂ Ph	4-Ph-фенил
495	3	CH ₂ Ph	3-Ph-фенил	1116	3	CH ₂ Ph	4-Ph-фенил
496	1	COMe	3-Ph-фенил	1117	1	COMe	4-Ph-фенил
497	2	COMe	3-Ph-фенил	1118	2	COMe	4-Ph-фенил
498	3	COMe	3-Ph-фенил	1119	3	COMe	4-Ph-фенил
499	1	CO ₂ Me	3-Ph-фенил	1120	1	CO ₂ Me	4-Ph-фенил
500	2	CO ₂ Me	3-Ph-фенил	1121	2	CO ₂ Me	4-Ph-фенил
501	3	CO ₂ Me	3-Ph-фенил	1122	3	CO ₂ Me	4-Ph-фенил
502	1	CO ₂ tBu	3-Ph-фенил	1123	1	CO ₂ tBu	4-Ph-фенил
503	2	CO ₂ tBu	3-Ph-фенил	1124	2	CO ₂ tBu	4-Ph-фенил
504	3	CO ₂ tBu	3-Ph-фенил	1125	3	CO ₂ tBu	4-Ph-фенил
505	1	CONHMe	3-Ph-фенил	1126	1	CONHMe	4-Ph-фенил
506	2	CONHMe	3-Ph-фенил	1127	2	CONHMe	4-Ph-фенил
507	3	CONHMe	3-Ph-фенил	1128	3	CONHMe	4-Ph-фенил
508	1	SO ₂ Me	3-Ph-фенил	1129	1	SO ₂ Me	4-Ph-фенил
509	2	SO ₂ Me	3-Ph-фенил	1130	2	SO ₂ Me	4-Ph-фенил

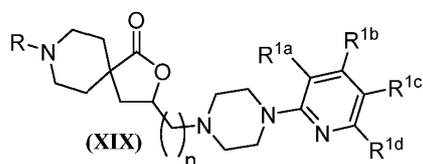
510	3	SO ₂ Me	3-Ph-фенил	1131	3	SO ₂ Me	4-Ph-фенил
511	1	SO ₂ NH ₂	3-Ph-фенил	1132	1	SO ₂ NH ₂	4-Ph-фенил
512	2	SO ₂ NH ₂	3-Ph-фенил	1133	2	SO ₂ NH ₂	4-Ph-фенил
513	3	SO ₂ NH ₂	3-Ph-фенил	1134	3	SO ₂ NH ₂	4-Ph-фенил
514	1	H	2-Морфолинофенил	1135	1	H	3-Морфолинофенил
515	2	H	2-Морфолинофенил	1136	2	H	3-Морфолинофенил
516	3	H	2-Морфолинофенил	1137	3	H	3-Морфолинофенил
517	1	Me	2-Морфолинофенил	1138	1	Me	3-Морфолинофенил
518	2	Me	2-Морфолинофенил	1139	2	Me	3-Морфолинофенил
519	3	Me	2-Морфолинофенил	1140	3	Me	3-Морфолинофенил
520	1	CH ₂ Ph	2-Морфолинофенил	1141	1	CH ₂ Ph	3-Морфолинофенил
521	2	CH ₂ Ph	2-Морфолинофенил	1142	2	CH ₂ Ph	3-Морфолинофенил
522	3	CH ₂ Ph	2-Морфолинофенил	1143	3	CH ₂ Ph	3-Морфолинофенил
523	1	COMe	2-Морфолинофенил	1144	1	COMe	3-Морфолинофенил
524	2	COMe	2-Морфолинофенил	1145	2	COMe	3-Морфолинофенил
525	3	COMe	2-Морфолинофенил	1146	3	COMe	3-Морфолинофенил
526	1	CO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1147	1	CO ₂ Me	3-Морфолинофенил
527	2	CO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1148	2	CO ₂ Me	3-Морфолинофенил
528	3	CO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1149	3	CO ₂ Me	3-Морфолинофенил
529	1	CO ₂ tBu	2-Морфолинофенил	1150	1	CO ₂ tBu	3-Морфолинофенил
530	2	CO ₂ tBu	2-Морфолинофенил	1151	2	CO ₂ tBu	3-Морфолинофенил
531	3	CO ₂ tBu	2-Морфолинофенил	1152	3	CO ₂ tBu	3-Морфолинофенил
532	1	CONHMe	2-Морфолинофенил	1153	1	CONHMe	3-Морфолинофенил
533	2	CONHMe	2-Морфолинофенил	1154	2	CONHMe	3-Морфолинофенил
534	3	CONHMe	2-Морфолинофенил	1155	3	CONHMe	3-Морфолинофенил
535	1	SO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1156	1	SO ₂ Me	3-Морфолинофенил
536	2	SO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1157	2	SO ₂ Me	3-Морфолинофенил
537	3	SO ₂ Me	2-Морфолинофенил	1158	3	SO ₂ Me	3-Морфолинофенил
538	1	SO ₂ NH ₂	2-Морфолинофенил	1159	1	SO ₂ NH ₂	3-Морфолинофенил
539	2	SO ₂ NH ₂	2-Морфолинофенил	1160	2	SO ₂ NH ₂	3-Морфолинофенил
540	3	SO ₂ NH ₂	2-Морфолинофенил	1161	3	SO ₂ NH ₂	3-Морфолинофенил
541	1	H	4-Морфолинофенил	1162	1	H	2-Пиразинил
542	2	H	4-Морфолинофенил	1163	2	H	2-Пиразинил
543	3	H	4-Морфолинофенил	1164	3	H	2-Пиразинил
544	1	Me	4-Морфолинофенил	1165	1	Me	2-Пиразинил
545	2	Me	4-Морфолинофенил	1166	2	Me	2-Пиразинил
546	3	Me	4-Морфолинофенил	1167	3	Me	2-Пиразинил
547	1	CH ₂ Ph	4-Морфолинофенил	1168	1	CH ₂ Ph	2-Пиразинил
548	2	CH ₂ Ph	4-Морфолинофенил	1169	2	CH ₂ Ph	2-Пиразинил
549	3	CH ₂ Ph	4-Морфолинофенил	1170	3	CH ₂ Ph	2-Пиразинил
550	1	COMe	4-Морфолинофенил	1171	1	COMe	2-Пиразинил
551	2	COMe	4-Морфолинофенил	1172	2	COMe	2-Пиразинил
552	3	COMe	4-Морфолинофенил	1173	3	COMe	2-Пиразинил
553	1	CO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1174	1	CO ₂ Me	2-Пиразинил
554	2	CO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1175	2	CO ₂ Me	2-Пиразинил

555	3	CO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1176	3	CO ₂ Me	2-Пиразинил
556	1	CO ₂ tBu	4-Морфолинофенил	1177	1	CO ₂ tBu	2-Пиразинил
557	2	CO ₂ tBu	4-Морфолинофенил	1178	2	CO ₂ tBu	2-Пиразинил
558	3	CO ₂ tBu	4-Морфолинофенил	1179	3	CO ₂ tBu	2-Пиразинил
559	1	CONHMe	4-Морфолинофенил	1180	1	CONHMe	2-Пиразинил
560	2	CONHMe	4-Морфолинофенил	1181	2	CONHMe	2-Пиразинил
561	3	CONHMe	4-Морфолинофенил	1182	3	CONHMe	2-Пиразинил
562	1	SO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1183	1	SO ₂ Me	2-Пиразинил
563	2	SO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1184	2	SO ₂ Me	2-Пиразинил
564	3	SO ₂ Me	4-Морфолинофенил	1185	3	SO ₂ Me	2-Пиразинил
565	1	SO ₂ NH ₂	4-Морфолинофенил	1186	1	SO ₂ NH ₂	2-Пиразинил
566	2	SO ₂ NH ₂	4-Морфолинофенил	1187	2	SO ₂ NH ₂	2-Пиразинил
567	3	SO ₂ NH ₂	4-Морфолинофенил	1188	3	SO ₂ NH ₂	2-Пиразинил
568	1	H	2-Пиримидинил	1189	1	H	5-Индолил
569	2	H	2-Пиримидинил	1190	2	H	5-Индолил
570	3	H	2-Пиримидинил	1191	3	H	5-Индолил
571	1	Me	2-Пиримидинил	1192	1	Me	5-Индолил
572	2	Me	2-Пиримидинил	1193	2	Me	5-Индолил
573	3	Me	2-Пиримидинил	1194	3	Me	5-Индолил
574	1	CH ₂ Ph	2-Пиримидинил	1195	1	CH ₂ Ph	5-Индолил
575	2	CH ₂ Ph	2-Пиримидинил	1196	2	CH ₂ Ph	5-Индолил
576	3	CH ₂ Ph	2-Пиримидинил	1197	3	CH ₂ Ph	5-Индолил
577	1	COMe	2-Пиримидинил	1198	1	COMe	5-Индолил
578	2	COMe	2-Пиримидинил	1199	2	COMe	5-Индолил
579	3	COMe	2-Пиримидинил	1200	3	COMe	5-Индолил
580	1	CO ₂ Me	2-Пиримидинил	1201	1	CO ₂ Me	5-Индолил
581	2	CO ₂ Me	2-Пиримидинил	1202	2	CO ₂ Me	5-Индолил
582	3	CO ₂ Me	2-Пиримидинил	1203	3	CO ₂ Me	5-Индолил
583	1	CO ₂ tBu	2-Пиримидинил	1204	1	CO ₂ tBu	5-Индолил
584	2	CO ₂ tBu	2-Пиримидинил	1205	2	CO ₂ tBu	5-Индолил
585	3	CO ₂ tBu	2-Пиримидинил	1206	3	CO ₂ tBu	5-Индолил
586	1	CONHMe	2-Пиримидинил	1207	1	CONHMe	5-Индолил
587	2	CONHMe	2-Пиримидинил	1208	2	CONHMe	5-Индолил
588	3	CONHMe	2-Пиримидинил	1209	3	CONHMe	5-Индолил
589	1	SO ₂ Me	2-Пиримидинил	1210	1	SO ₂ Me	5-Индолил
590	2	SO ₂ Me	2-Пиримидинил	1211	2	SO ₂ Me	5-Индолил
591	3	SO ₂ Me	2-Пиримидинил	1212	3	SO ₂ Me	5-Индолил
592	1	SO ₂ NH ₂	2-Пиримидинил	1213	1	SO ₂ NH ₂	5-Индолил
593	2	SO ₂ NH ₂	2-Пиримидинил	1214	2	SO ₂ NH ₂	5-Индолил
594	3	SO ₂ NH ₂	2-Пиримидинил	1215	3	SO ₂ NH ₂	5-Индолил
595	1	H	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1216	1	H	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
596	2	H	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1217	2	H	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил

597	3	H	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1218	3	H	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
598	1	Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1219	1	Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
599	2	Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1220	2	Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
600	3	Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1221	3	Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
601	1	CH ₂ Ph	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1222	1	CH ₂ Ph	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
602	2	CH ₂ Ph	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1223	2	CH ₂ Ph	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
603	3	CH ₂ Ph	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1224	3	CH ₂ Ph	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
604	1	COMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1225	1	COMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
605	2	COMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1226	2	COMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
606	3	COMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1227	3	COMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
607	1	CO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1228	1	CO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
608	2	CO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1229	2	CO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
609	3	CO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1230	3	CO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
610	1	CO ₂ tBu	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1231	1	CO ₂ tBu	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
611	2	CO ₂ tBu	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1232	2	CO ₂ tBu	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил

612	3	CO ₂ tBu	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1233	3	CO ₂ tBu	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
613	1	CONHMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1234	1	CONHMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
614	2	CONHMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1235	2	CONHMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
615	3	CONHMe	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1236	3	CONHMe	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
616	1	SO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1237	1	SO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
617	2	SO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1238	2	SO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
618	3	SO ₂ Me	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1239	3	SO ₂ Me	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
619	1	SO ₂ NH ₂	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1240	1	SO ₂ NH ₂	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
620	2	SO ₂ NH ₂	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1241	2	SO ₂ NH ₂	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил
621	3	SO ₂ NH ₂	2-Метил-1H-бензо[d]имидазол-4-ил	1242	3	SO ₂ NH ₂	1H-Бензо[d]имидазол-4-ил

Иллюстративные варианты осуществления включают соединения, характеризующиеся формулой (XIX),



или их фармацевтически приемлемую солевую форму, как определено в данном документе ниже в табл. 2.

Таблица 2

Запись	n	R	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ^{1d}
1	1	H	H	H	H	H
2	2	H	H	H	H	H
3	3	H	H	H	H	H
4	1	Me	H	H	H	H
5	2	Me	H	H	H	H
6	3	Me	H	H	H	H
7	1	CH ₂ Ph	H	H	H	H
8	2	CH ₂ Ph	H	H	H	H
9	3	CH ₂ Ph	H	H	H	H
10	1	COMe	H	H	H	H
11	2	COMe	H	H	H	H
12	3	COMe	H	H	H	H
13	1	CO ₂ Me	H	H	H	H
14	2	CO ₂ Me	H	H	H	H
15	3	CO ₂ Me	H	H	H	H
16	1	CO ₂ tBu	H	H	H	H
17	2	CO ₂ tBu	H	H	H	H
18	3	CO ₂ tBu	H	H	H	H

19	1	CONHMe	H	H	H	H
20	2	CONHMe	H	H	H	H
21	3	CONHMe	H	H	H	H
22	1	SO ₂ Me	H	H	H	H
23	2	SO ₂ Me	H	H	H	H
24	3	SO ₂ Me	H	H	H	H
25	1	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
26	2	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
27	3	SO ₂ NH ₂	H	H	H	H
28	1	H	H	H	OH	H
29	2	H	H	H	OH	H
30	3	H	H	H	OH	H
31	1	Me	H	H	OH	H
32	2	Me	H	H	OH	H
33	3	Me	H	H	OH	H
34	1	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
35	2	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
36	3	CH ₂ Ph	H	H	OH	H
37	1	COMe	H	H	OH	H
38	2	COMe	H	H	OH	H
39	3	COMe	H	H	OH	H
40	1	CO ₂ Me	H	H	OH	H
41	2	CO ₂ Me	H	H	OH	H
42	3	CO ₂ Me	H	H	OH	H
43	1	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
44	2	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
45	3	CO ₂ tBu	H	H	OH	H
46	1	CONHMe	H	H	OH	H
47	2	CONHMe	H	H	OH	H
48	3	CONHMe	H	H	OH	H
49	1	SO ₂ Me	H	H	OH	H
50	2	SO ₂ Me	H	H	OH	H
51	3	SO ₂ Me	H	H	OH	H
52	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
53	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H
54	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OH	H

55	1	H	H	H	OMe	H
56	2	H	H	H	OMe	H
57	3	H	H	H	OMe	H
58	1	Me	H	H	OMe	H
59	2	Me	H	H	OMe	H
60	3	Me	H	H	OMe	H
61	1	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
62	2	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
63	3	CH ₂ Ph	H	H	OMe	H
64	1	COMe	H	H	OMe	H
65	2	COMe	H	H	OMe	H
66	3	COMe	H	H	OMe	H
67	1	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
68	2	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
69	3	CO ₂ Me	H	H	OMe	H
70	1	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
71	2	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
72	3	CO ₂ tBu	H	H	OMe	H
73	1	CONHMe	H	H	OMe	H
74	2	CONHMe	H	H	OMe	H
75	3	CONHMe	H	H	OMe	H
76	1	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
77	2	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
78	3	SO ₂ Me	H	H	OMe	H
79	1	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
80	2	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
81	3	SO ₂ NH ₂	H	H	OMe	H
82	1	H	H	H	Me	H
83	2	H	H	H	Me	H
84	3	H	H	H	Me	H
85	1	Me	H	H	Me	H
86	2	Me	H	H	Me	H
87	3	Me	H	H	Me	H
88	1	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
89	2	CH ₂ Ph	H	H	Me	H

90	3	CH ₂ Ph	H	H	Me	H
91	1	COMe	H	H	Me	H
92	2	COMe	H	H	Me	H
93	3	COMe	H	H	Me	H
94	1	CO ₂ Me	H	H	Me	H
95	2	CO ₂ Me	H	H	Me	H
96	3	CO ₂ Me	H	H	Me	H
97	1	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
98	2	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
99	3	CO ₂ tBu	H	H	Me	H
100	1	CONHMe	H	H	Me	H
101	2	CONHMe	H	H	Me	H
102	3	CONHMe	H	H	Me	H
103	1	SO ₂ Me	H	H	Me	H
104	2	SO ₂ Me	H	H	Me	H
105	3	SO ₂ Me	H	H	Me	H
106	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
107	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
108	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Me	H
109	1	H	H	H	CF ₃	H
110	2	H	H	H	CF ₃	H
111	3	H	H	H	CF ₃	H
112	1	Me	H	H	CF ₃	H
113	2	Me	H	H	CF ₃	H
114	3	Me	H	H	CF ₃	H
115	1	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
116	2	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
117	3	CH ₂ Ph	H	H	CF ₃	H
118	1	COMe	H	H	CF ₃	H
119	2	COMe	H	H	CF ₃	H
120	3	COMe	H	H	CF ₃	H
121	1	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
122	2	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
123	3	CO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
124	1	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
125	2	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
126	3	CO ₂ tBu	H	H	CF ₃	H
127	1	CONHMe	H	H	CF ₃	H
128	2	CONHMe	H	H	CF ₃	H
129	3	CONHMe	H	H	CF ₃	H
130	1	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
131	2	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
132	3	SO ₂ Me	H	H	CF ₃	H
133	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
134	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H

135	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CF ₃	H
136	1	H	H	H	F	H
137	2	H	H	H	F	H
138	3	H	H	H	F	H
139	1	Me	H	H	F	H
140	2	Me	H	H	F	H
141	3	Me	H	H	F	H
142	1	CH ₂ Ph	H	H	F	H
143	2	CH ₂ Ph	H	H	F	H
144	3	CH ₂ Ph	H	H	F	H
145	1	COMe	H	H	F	H
146	2	COMe	H	H	F	H
147	3	COMe	H	H	F	H
148	1	CO ₂ Me	H	H	F	H
149	2	CO ₂ Me	H	H	F	H
150	3	CO ₂ Me	H	H	F	H
151	1	CO ₂ tBu	H	H	F	H
152	2	CO ₂ tBu	H	H	F	H
153	3	CO ₂ tBu	H	H	F	H
154	1	CONHMe	H	H	F	H
155	2	CONHMe	H	H	F	H
156	3	CONHMe	H	H	F	H
157	1	SO ₂ Me	H	H	F	H
158	2	SO ₂ Me	H	H	F	H
159	3	SO ₂ Me	H	H	F	H
160	1	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
161	2	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
162	3	SO ₂ NH ₂	H	H	F	H
163	1	H	H	H	Cl	H
164	2	H	H	H	Cl	H
165	3	H	H	H	Cl	H
166	1	Me	H	H	Cl	H
167	2	Me	H	H	Cl	H
168	3	Me	H	H	Cl	H
169	1	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
170	2	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
171	3	CH ₂ Ph	H	H	Cl	H
172	1	COMe	H	H	Cl	H
173	2	COMe	H	H	Cl	H
174	3	COMe	H	H	Cl	H
175	1	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
176	2	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
177	3	CO ₂ Me	H	H	Cl	H
178	1	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
179	2	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H

180	3	CO ₂ tBu	H	H	Cl	H
181	1	CONHMe	H	H	Cl	H
182	2	CONHMe	H	H	Cl	H
183	3	CONHMe	H	H	Cl	H
184	1	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
185	2	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
186	3	SO ₂ Me	H	H	Cl	H
187	1	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
188	2	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
189	3	SO ₂ NH ₂	H	H	Cl	H
190	1	H	H	H	CN	H
191	2	H	H	H	CN	H
192	3	H	H	H	CN	H
193	1	Me	H	H	CN	H
194	2	Me	H	H	CN	H
195	3	Me	H	H	CN	H
196	1	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
197	2	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
198	3	CH ₂ Ph	H	H	CN	H
199	1	COMe	H	H	CN	H
200	2	COMe	H	H	CN	H
201	3	COMe	H	H	CN	H
202	1	CO ₂ Me	H	H	CN	H
203	2	CO ₂ Me	H	H	CN	H
204	3	CO ₂ Me	H	H	CN	H
205	1	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
206	2	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
207	3	CO ₂ tBu	H	H	CN	H
208	1	CONHMe	H	H	CN	H
209	2	CONHMe	H	H	CN	H
210	3	CONHMe	H	H	CN	H
211	1	SO ₂ Me	H	H	CN	H
212	2	SO ₂ Me	H	H	CN	H
213	3	SO ₂ Me	H	H	CN	H
214	1	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
215	2	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
216	3	SO ₂ NH ₂	H	H	CN	H
217	1	H	H	OH	H	H
218	2	H	H	OH	H	H
219	3	H	H	OH	H	H
220	1	Me	H	OH	H	H
221	2	Me	H	OH	H	H
222	3	Me	H	OH	H	H
223	1	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
224	2	CH ₂ Ph	H	OH	H	H

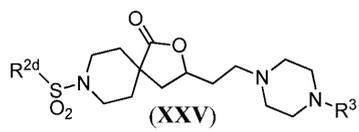
225	3	CH ₂ Ph	H	OH	H	H
226	1	COMe	H	OH	H	H
227	2	COMe	H	OH	H	H
228	3	COMe	H	OH	H	H
229	1	CO ₂ Me	H	OH	H	H
230	2	CO ₂ Me	H	OH	H	H
231	3	CO ₂ Me	H	OH	H	H
232	1	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
233	2	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
234	3	CO ₂ tBu	H	OH	H	H
235	1	CONHMe	H	OH	H	H
236	2	CONHMe	H	OH	H	H
237	3	CONHMe	H	OH	H	H
238	1	SO ₂ Me	H	OH	H	H
239	2	SO ₂ Me	H	OH	H	H
240	3	SO ₂ Me	H	OH	H	H
241	1	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
242	2	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
243	3	SO ₂ NH ₂	H	OH	H	H
244	1	H	H	OMe	H	H
245	2	H	H	OMe	H	H
246	3	H	H	OMe	H	H
247	1	Me	H	OMe	H	H
248	2	Me	H	OMe	H	H
249	3	Me	H	OMe	H	H
250	1	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
251	2	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
252	3	CH ₂ Ph	H	OMe	H	H
253	1	COMe	H	OMe	H	H
254	2	COMe	H	OMe	H	H
255	3	COMe	H	OMe	H	H
256	1	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
257	2	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
258	3	CO ₂ Me	H	OMe	H	H
259	1	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
260	2	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
261	3	CO ₂ tBu	H	OMe	H	H
262	1	CONHMe	H	OMe	H	H
263	2	CONHMe	H	OMe	H	H
264	3	CONHMe	H	OMe	H	H
265	1	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
266	2	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
267	3	SO ₂ Me	H	OMe	H	H
268	1	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
269	2	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H

270	3	SO ₂ NH ₂	H	OMe	H	H
271	1	H	H	Me	H	H
272	2	H	H	Me	H	H
273	3	H	H	Me	H	H
274	1	Me	H	Me	H	H
275	2	Me	H	Me	H	H
276	3	Me	H	Me	H	H
277	1	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
278	2	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
279	3	CH ₂ Ph	H	Me	H	H
280	1	COMe	H	Me	H	H
281	2	COMe	H	Me	H	H
282	3	COMe	H	Me	H	H
283	1	CO ₂ Me	H	Me	H	H
284	2	CO ₂ Me	H	Me	H	H
285	3	CO ₂ Me	H	Me	H	H
286	1	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
287	2	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
288	3	CO ₂ tBu	H	Me	H	H
289	1	CONHMe	H	Me	H	H
290	2	CONHMe	H	Me	H	H
291	3	CONHMe	H	Me	H	H
292	1	SO ₂ Me	H	Me	H	H
293	2	SO ₂ Me	H	Me	H	H
294	3	SO ₂ Me	H	Me	H	H
295	1	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
296	2	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
297	3	SO ₂ NH ₂	H	Me	H	H
298	1	H	H	CF ₃	H	H
299	2	H	H	CF ₃	H	H
300	3	H	H	CF ₃	H	H
301	1	Me	H	CF ₃	H	H
302	2	Me	H	CF ₃	H	H
303	3	Me	H	CF ₃	H	H
304	1	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
305	2	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
306	3	CH ₂ Ph	H	CF ₃	H	H
307	1	COMe	H	CF ₃	H	H
308	2	COMe	H	CF ₃	H	H
309	3	COMe	H	CF ₃	H	H
310	1	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
311	2	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
312	3	CO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
313	1	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
314	2	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H

315	3	CO ₂ tBu	H	CF ₃	H	H
316	1	CONHMe	H	CF ₃	H	H
317	2	CONHMe	H	CF ₃	H	H
318	3	CONHMe	H	CF ₃	H	H
319	1	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
320	2	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
321	3	SO ₂ Me	H	CF ₃	H	H
322	1	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
323	2	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
324	3	SO ₂ NH ₂	H	CF ₃	H	H
325	1	H	H	F	H	H
326	2	H	H	F	H	H
327	3	H	H	F	H	H
328	1	Me	H	F	H	H
329	2	Me	H	F	H	H
330	3	Me	H	F	H	H
331	1	CH ₂ Ph	H	F	H	H
332	2	CH ₂ Ph	H	F	H	H
333	3	CH ₂ Ph	H	F	H	H
334	1	COMe	H	F	H	H
335	2	COMe	H	F	H	H
336	3	COMe	H	F	H	H
337	1	CO ₂ Me	H	F	H	H
338	2	CO ₂ Me	H	F	H	H
339	3	CO ₂ Me	H	F	H	H
340	1	CO ₂ tBu	H	F	H	H
341	2	CO ₂ tBu	H	F	H	H
342	3	CO ₂ tBu	H	F	H	H
343	1	CONHMe	H	F	H	H
344	2	CONHMe	H	F	H	H
345	3	CONHMe	H	F	H	H
346	1	SO ₂ Me	H	F	H	H
347	2	SO ₂ Me	H	F	H	H
348	3	SO ₂ Me	H	F	H	H
349	1	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
350	2	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
351	3	SO ₂ NH ₂	H	F	H	H
352	1	H	H	Cl	H	H
353	2	H	H	Cl	H	H
354	3	H	H	Cl	H	H
355	1	Me	H	Cl	H	H
356	2	Me	H	Cl	H	H
357	3	Me	H	Cl	H	H
358	1	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
359	2	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H

360	3	CH ₂ Ph	H	Cl	H	H
361	1	COMe	H	Cl	H	H
362	2	COMe	H	Cl	H	H
363	3	COMe	H	Cl	H	H
364	1	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
365	2	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
366	3	CO ₂ Me	H	Cl	H	H
367	1	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
368	2	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
369	3	CO ₂ tBu	H	Cl	H	H
370	1	CONHMe	H	Cl	H	H
371	2	CONHMe	H	Cl	H	H
372	3	CONHMe	H	Cl	H	H
373	1	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
374	2	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
375	3	SO ₂ Me	H	Cl	H	H
376	1	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
377	2	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
378	3	SO ₂ NH ₂	H	Cl	H	H
379	1	H	H	CN	H	H
380	2	H	H	CN	H	H
381	3	H	H	CN	H	H
382	1	Me	H	CN	H	H
383	2	Me	H	CN	H	H
384	3	Me	H	CN	H	H
385	1	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
386	2	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
387	3	CH ₂ Ph	H	CN	H	H
388	1	COMe	H	CN	H	H
389	2	COMe	H	CN	H	H
390	3	COMe	H	CN	H	H
391	1	CO ₂ Me	H	CN	H	H
392	2	CO ₂ Me	H	CN	H	H
393	3	CO ₂ Me	H	CN	H	H
394	1	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
395	2	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
396	3	CO ₂ tBu	H	CN	H	H
397	1	CONHMe	H	CN	H	H
398	2	CONHMe	H	CN	H	H
399	3	CONHMe	H	CN	H	H
400	1	SO ₂ Me	H	CN	H	H
401	2	SO ₂ Me	H	CN	H	H
402	3	SO ₂ Me	H	CN	H	H
403	1	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
404	2	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H
405	3	SO ₂ NH ₂	H	CN	H	H

Иллюстративные варианты осуществления включают соединения, характеризующиеся формулой (XXV),



или их фармацевтически приемлемую солевую форму, как определено в данном документе ниже в табл. 3.

Таблица 3

Запись	R ^{2d}	R ³	Запись	R ^{2d}	R ³
1	Этил	4-CH ₃ -фенил	256	Этил	2-CH ₃ -фенил
2	н-Пропил	4-CH ₃ -фенил	257	н-Пропил	2-CH ₃ -фенил
3	Изопропил	4-CH ₃ -фенил	258	Изопропил	2-CH ₃ -фенил
4	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -фенил	259	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CH ₃ -фенил
5	CF ₃	4-CH ₃ -фенил	260	CF ₃	2-CH ₃ -фенил
6	-CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -фенил	261	-CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -фенил
7	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CH ₃ -фенил	262	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CH ₃ -фенил
8	Циклопропил	4-CH ₃ -фенил	263	Циклопропил	2-CH ₃ -фенил
9	Циклобутил	4-CH ₃ -фенил	264	Циклобутил	2-CH ₃ -фенил
10	Циклопентил	4-CH ₃ -фенил	265	Циклопентил	2-CH ₃ -фенил
11	Циклогексил	4-CH ₃ -фенил	266	Циклогексил	2-CH ₃ -фенил
12	3-Пиридил	4-CH ₃ -фенил	267	3-Пиридил	2-CH ₃ -фенил
13	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-CH ₃ -фенил	268	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-CH ₃ -фенил
14	1Н-Имидазол-4-ил	4-CH ₃ -фенил	269	1Н-Имидазол-4-ил	2-CH ₃ -фенил
15	2-Фуранил	4-CH ₃ -фенил	270	2-Фуранил	2-CH ₃ -фенил
16	Этил	3-CH ₃ -фенил	271	Этил	4-ОН-фенил
17	н-Пропил	3-CH ₃ -фенил	272	н-Пропил	4-ОН-фенил
18	Изопропил	3-CH ₃ -фенил	273	Изопропил	4-ОН-фенил
19	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CH ₃ -фенил	274	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-ОН-фенил
20	-CF ₃	3-CH ₃ -фенил	275	-CF ₃	4-ОН-фенил
21	-CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -фенил	276	-CH ₂ CF ₃	4-ОН-фенил
22	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CH ₃ -фенил	277	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-ОН-фенил
23	Циклопропил	3-CH ₃ -фенил	278	Циклопропил	4-ОН-фенил
24	Циклобутил	3-CH ₃ -фенил	279	Циклобутил	4-ОН-фенил
25	Циклопентил	3-CH ₃ -фенил	280	Циклопентил	4-ОН-фенил
26	Циклогексил	3-CH ₃ -фенил	281	Циклогексил	4-ОН-фенил
27	3-Пиридил	3-CH ₃ -фенил	282	3-Пиридил	4-ОН-фенил
28	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-CH ₃ -фенил	283	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-ОН-фенил
29	1Н-Имидазол-4-ил	3-CH ₃ -фенил	284	1Н-Имидазол-4-ил	4-ОН-фенил
30	2-Фуранил	3-CH ₃ -фенил	285	2-Фуранил	4-ОН-фенил
31	Этил	3-ОН-фенил	286	Этил	2-ОН-фенил
32	н-Пропил	3-ОН-фенил	287	н-Пропил	2-ОН-фенил
33	Изопропил	3-ОН-фенил	288	Изопропил	2-ОН-фенил
34	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-ОН-фенил	289	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-ОН-фенил
35	-CF ₃	3-ОН-фенил	290	-CF ₃	2-ОН-фенил
36	-CH ₂ CF ₃	3-ОН-фенил	291	-CH ₂ CF ₃	2-ОН-фенил
37	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-ОН-фенил	292	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-ОН-фенил
38	Циклопропил	3-ОН-фенил	293	Циклопропил	2-ОН-фенил
39	Циклобутил	3-ОН-фенил	294	Циклобутил	2-ОН-фенил
40	Циклопентил	3-ОН-фенил	295	Циклопентил	2-ОН-фенил
41	Циклогексил	3-ОН-фенил	296	Циклогексил	2-ОН-фенил
42	3-Пиридил	3-ОН-фенил	297	3-Пиридил	2-ОН-фенил
43	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-ОН-фенил	298	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-ОН-фенил
44	1Н-Имидазол-4-ил	3-ОН-фенил	299	1Н-Имидазол-4-ил	2-ОН-фенил
45	2-Фуранил	3-ОН-фенил	300	2-Фуранил	2-ОН-фенил
46	Этил	4-ОМе-фенил	301	Этил	3-ОМе-фенил
47	н-Пропил	4-ОМе-фенил	302	н-Пропил	3-ОМе-фенил
48	Изопропил	4-ОМе-фенил	303	Изопропил	3-ОМе-фенил
49	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-ОМе-фенил	304	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-ОМе-фенил
50	-CF ₃	4-ОМе-фенил	305	-CF ₃	3-ОМе-фенил
51	-CH ₂ CF ₃	4-ОМе-фенил	306	-CH ₂ CF ₃	3-ОМе-фенил
52	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-ОМе-фенил	307	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-ОМе-фенил
53	Циклопропил	4-ОМе-фенил	308	Циклопропил	3-ОМе-фенил

54	Циклобутил	4-Оме-фенил	309	Циклобутил	3-Оме-фенил
55	Циклопентил	4-Оме-фенил	310	Циклопентил	3-Оме-фенил
56	Циклогексил	4-Оме-фенил	311	Циклогексил	3-Оме-фенил
57	3-Пиридил	4-Оме-фенил	312	3-Пиридил	3-Оме-фенил
58	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Оме-фенил	313	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-Оме-фенил
59	1Н-Имидазол-4-ил	4-Оме-фенил	314	1Н-Имидазол-4-ил	3-Оме-фенил
60	2-Фуранил	4-Оме-фенил	315	2-Фуранил	3-Оме-фенил
61	Этил	2-Оме-фенил	316	Этил	4-CN-фенил
62	н-Пропил	2-Оме-фенил	317	н-Пропил	4-CN-фенил
63	Изопропил	2-Оме-фенил	318	Изопропил	4-CN-фенил
64	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Оме-фенил	319	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CN-фенил
65	-CF ₃	2-Оме-фенил	320	-CF ₃	4-CN-фенил
66	-CH ₂ CF ₃	2-Оме-фенил	321	-CH ₂ CF ₃	4-CN-фенил
67	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Оме-фенил	322	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-CN-фенил
68	Циклопропил	2-Оме-фенил	323	Циклопропил	4-CN-фенил
69	Циклобутил	2-Оме-фенил	324	Циклобутил	4-CN-фенил
70	Циклопентил	2-Оме-фенил	325	Циклопентил	4-CN-фенил
71	Циклогексил	2-Оме-фенил	326	Циклогексил	4-CN-фенил
72	3-Пиридил	2-Оме-фенил	327	3-Пиридил	4-CN-фенил
73	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-Оме-фенил	328	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-CN-фенил
74	1Н-Имидазол-4-ил	2-Оме-фенил	329	1Н-Имидазол-4-ил	4-CN-фенил
75	2-Фуранил	2-Оме-фенил	330	2-Фуранил	4-CN-фенил
76	Этил	3-CN-фенил	331	Этил	2-CN-фенил
77	н-Пропил	3-CN-фенил	332	н-Пропил	2-CN-фенил
78	Изопропил	3-CN-фенил	333	Изопропил	2-CN-фенил
79	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-CN-фенил	334	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-CN-фенил
80	-CF ₃	3-CN-фенил	335	-CF ₃	2-CN-фенил
81	-CH ₂ CF ₃	3-CN-фенил	336	-CH ₂ CF ₃	2-CN-фенил
82	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-CN-фенил	337	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-CN-фенил
83	Циклопропил	3-CN-фенил	338	Циклопропил	2-CN-фенил
84	Циклобутил	3-CN-фенил	339	Циклобутил	2-CN-фенил
85	Циклопентил	3-CN-фенил	340	Циклопентил	2-CN-фенил
86	Циклогексил	3-CN-фенил	341	Циклогексил	2-CN-фенил
87	3-Пиридил	3-CN-фенил	342	3-Пиридил	2-CN-фенил
88	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-CN-фенил	343	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-CN-фенил
89	1Н-Имидазол-4-ил	3-CN-фенил	344	1Н-Имидазол-4-ил	2-CN-фенил
90	2-Фуранил	3-CN-фенил	345	2-Фуранил	2-CN-фенил
91	Этил	2-F-фенил	346	Этил	3-F-фенил
92	н-Пропил	2-F-фенил	347	н-Пропил	3-F-фенил
93	Изопропил	2-F-фенил	348	Изопропил	3-F-фенил
94	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-F-фенил	349	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-F-фенил
95	-CF ₃	2-F-фенил	350	-CF ₃	3-F-фенил
96	-CH ₂ CF ₃	2-F-фенил	351	-CH ₂ CF ₃	3-F-фенил
97	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-F-фенил	352	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-F-фенил
98	Циклопропил	2-F-фенил	353	Циклопропил	3-F-фенил
99	Циклобутил	2-F-фенил	354	Циклобутил	3-F-фенил
100	Циклопентил	2-F-фенил	355	Циклопентил	3-F-фенил
101	Циклогексил	2-F-фенил	356	Циклогексил	3-F-фенил
102	3-Пиридил	2-F-фенил	357	3-Пиридил	3-F-фенил
103	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-F-фенил	358	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-F-фенил
104	1Н-Имидазол-4-ил	2-F-фенил	359	1Н-Имидазол-4-ил	3-F-фенил

105	2-Фуранил	2-F-фенил	360	2-Фуранил	3-F-фенил
106	Этил	4-F-фенил	361	Этил	2-Cl-фенил
107	н-Пропил	4-F-фенил	362	н-Пропил	2-Cl-фенил
108	Изопропил	4-F-фенил	363	Изопропил	2-Cl-фенил
109	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-F-фенил	364	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Cl-фенил
110	-CF ₃	4-F-фенил	365	-CF ₃	2-Cl-фенил
111	-CH ₂ CF ₃	4-F-фенил	366	-CH ₂ CF ₃	2-Cl-фенил
112	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-F-фенил	367	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Cl-фенил
113	Циклопропил	4-F-фенил	368	Циклопропил	2-Cl-фенил
114	Циклобутил	4-F-фенил	369	Циклобутил	2-Cl-фенил
115	Циклопентил	4-F-фенил	370	Циклопентил	2-Cl-фенил
116	Циклогексил	4-F-фенил	371	Циклогексил	2-Cl-фенил
117	3-Пиридил	4-F-фенил	372	3-Пиридил	2-Cl-фенил
118	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-F-фенил	373	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-Cl-фенил
119	1Н-Имидазол-4-ил	4-F-фенил	374	1Н-Имидазол-4-ил	2-Cl-фенил
120	2-Фуранил	4-F-фенил	375	2-Фуранил	2-Cl-фенил
121	Этил	3-Cl-фенил	376	Этил	4-Cl-фенил
122	н-Пропил	3-Cl-фенил	377	н-Пропил	4-Cl-фенил
123	Изопропил	3-Cl-фенил	378	Изопропил	4-Cl-фенил
124	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Cl-фенил	379	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Cl-фенил
125	-CF ₃	3-Cl-фенил	380	-CF ₃	4-Cl-фенил
126	-CH ₂ CF ₃	3-Cl-фенил	381	-CH ₂ CF ₃	4-Cl-фенил
127	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Cl-фенил	382	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Cl-фенил
128	Циклопропил	3-Cl-фенил	383	Циклопропил	4-Cl-фенил
129	Циклобутил	3-Cl-фенил	384	Циклобутил	4-Cl-фенил
130	Циклопентил	3-Cl-фенил	385	Циклопентил	4-Cl-фенил
131	Циклогексил	3-Cl-фенил	386	Циклогексил	4-Cl-фенил
132	3-Пиридил	3-Cl-фенил	387	3-Пиридил	4-Cl-фенил
133	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-Cl-фенил	388	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Cl-фенил
134	1Н-Имидазол-4-ил	3-Cl-фенил	389	1Н-Имидазол-4-ил	4-Cl-фенил
135	2-Фуранил	3-Cl-фенил	390	2-Фуранил	4-Cl-фенил
136	Этил	2-Vg-фенил	391	Этил	3-Vg-фенил
137	н-Пропил	2-Vg-фенил	392	н-Пропил	3-Vg-фенил
138	Изопропил	2-Vg-фенил	393	Изопропил	3-Vg-фенил
139	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Vg-фенил	394	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Vg-фенил
140	-CF ₃	2-Vg-фенил	395	-CF ₃	3-Vg-фенил
141	-CH ₂ CF ₃	2-Vg-фенил	396	-CH ₂ CF ₃	3-Vg-фенил
142	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Vg-фенил	397	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Vg-фенил
143	Циклопропил	2-Vg-фенил	398	Циклопропил	3-Vg-фенил
144	Циклобутил	2-Vg-фенил	399	Циклобутил	3-Vg-фенил
145	Циклопентил	2-Vg-фенил	400	Циклопентил	3-Vg-фенил

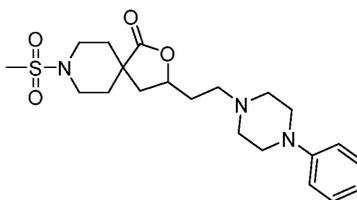
146	Циклогексил	2-Вг-фенил	401	Циклогексил	3-Вг-фенил
147	3-Пиридил	2-Вг-фенил	402	3-Пиридил	3-Вг-фенил
148	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-Вг-фенил	403	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-Вг-фенил
149	1Н-Имидазол-4-ил	2-Вг-фенил	404	1Н-Имидазол-4-ил	3-Вг-фенил
150	2-Фуранил	2-Вг-фенил	405	2-Фуранил	3-Вг-фенил
151	Этил	4-Вг-фенил	406	Этил	2-СF ₃ -фенил
152	н-Пропил	4-Вг-фенил	407	н-Пропил	2-СF ₃ -фенил
153	Изопропил	4-Вг-фенил	408	Изопропил	2-СF ₃ -фенил
154	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	4-Вг-фенил	409	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	2-СF ₃ -фенил
155	-СF ₃	4-Вг-фенил	410	-СF ₃	2-СF ₃ -фенил
156	-СН ₂ СF ₃	4-Вг-фенил	411	-СН ₂ СF ₃	2-СF ₃ -фенил
157	-СН ₂ СН ₂ СF ₃	4-Вг-фенил	412	-СН ₂ СН ₂ СF ₃	2-СF ₃ -фенил
158	Циклопропил	4-Вг-фенил	413	Циклопропил	2-СF ₃ -фенил
159	Циклобутил	4-Вг-фенил	414	Циклобутил	2-СF ₃ -фенил
160	Циклопентил	4-Вг-фенил	415	Циклопентил	2-СF ₃ -фенил
161	Циклогексил	4-Вг-фенил	416	Циклогексил	2-СF ₃ -фенил
162	3-Пиридил	4-Вг-фенил	417	3-Пиридил	2-СF ₃ -фенил
163	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Вг-фенил	418	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	2-СF ₃ -фенил
164	1Н-имидазол-4-ил	4-Вг-фенил	419	1Н-Имидазол-4-ил	2-СF ₃ -фенил
165	2-Фуранил	4-Вг-фенил	420	2-Фуранил	2-СF ₃ -фенил
166	Этил	3-СF ₃ -фенил	421	Этил	4-СF ₃ -фенил
167	н-Пропил	3-СF ₃ -фенил	422	н-Пропил	4-СF ₃ -фенил
168	Изопропил	3-СF ₃ -фенил	423	Изопропил	4-СF ₃ -фенил
169	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	3-СF ₃ -фенил	424	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	4-СF ₃ -фенил
170	-СF ₃	3-СF ₃ -фенил	425	-СF ₃	4-СF ₃ -фенил
171	-СН ₂ СF ₃	3-СF ₃ -фенил	426	-СН ₂ СF ₃	4-СF ₃ -фенил
172	-СН ₂ СН ₂ СF ₃	3-СF ₃ -фенил	427	-СН ₂ СН ₂ СF ₃	4-СF ₃ -фенил
173	Циклопропил	3-СF ₃ -фенил	428	Циклопропил	4-СF ₃ -фенил
174	Циклобутил	3-СF ₃ -фенил	429	Циклобутил	4-СF ₃ -фенил
175	Циклопентил	3-СF ₃ -фенил	430	Циклопентил	4-СF ₃ -фенил
176	Циклогексил	3-СF ₃ -фенил	431	Циклогексил	4-СF ₃ -фенил
177	3-Пиридил	3-СF ₃ -фенил	432	3-Пиридил	4-СF ₃ -фенил
178	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	3-СF ₃ -фенил	433	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-СF ₃ -фенил
179	1Н-Имидазол-4-ил	3-СF ₃ -фенил	434	1Н-Имидазол-4-ил	4-СF ₃ -фенил
180	2-Фуранил	3-СF ₃ -фенил	435	2-Фуранил	4-СF ₃ -фенил
181	Этил	2-іPr-фенил	436	Этил	3-іPr-фенил
182	н-Пропил	2-іPr-фенил	437	н-Пропил	3-іPr-фенил
183	Изопропил	2-іPr-фенил	438	Изопропил	3-іPr-фенил
184	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	2-іPr-фенил	439	-СН ₂ СН(СН ₃) ₂	3-іPr-фенил

185	-CF ₃	2-іPr-фенил	440	-CF ₃	3-іPr-фенил
186	-CH ₂ CF ₃	2-іPr-фенил	441	-CH ₂ CF ₃	3-іPr-фенил
187	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-іPr-фенил	442	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-іPr-фенил
188	Циклопропил	2-іPr-фенил	443	Циклопропил	3-іPr-фенил
189	Циклобутил	2-іPr-фенил	444	Циклобутил	3-іPr-фенил
190	Циклопентил	2-іPr-фенил	445	Циклопентил	3-іPr-фенил
191	Циклогексил	2-іPr-фенил	446	Циклогексил	3-іPr-фенил
192	3-Пиридил	2-іPr-фенил	447	3-Пиридил	3-іPr-фенил
193	1-Метил-1H-пиразол-4-ил	2-іPr-фенил	448	1-Метил-1H-пиразол-4-ил	3-іPr-фенил
194	1H-Имидазол-4-ил	2-іPr-фенил	449	1H-Имидазол-4-ил	3-іPr-фенил
195	2-Фуранил	2-іPr-фенил	450	2-Фуранил	3-іPr-фенил
196	Этил	4-іPr-фенил	451	Этил	2-Морфолинофенил
197	n-Пропил	4-іPr-фенил	452	n-Пропил	2-Морфолинофенил
198	Изопропил	4-іPr-фенил	453	Изопропил	2-Морфолинофенил
199	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-іPr-фенил	454	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	2-Морфолинофенил
200	-CF ₃	4-іPr-фенил	455	-CF ₃	2-Морфолинофенил
201	-CH ₂ CF ₃	4-іPr-фенил	456	-CH ₂ CF ₃	2-Морфолинофенил
202	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-іPr-фенил	457	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	2-Морфолинофенил
203	Циклопропил	4-іPr-фенил	458	Циклопропил	2-Морфолинофенил
204	Циклобутил	4-іPr-фенил	459	Циклобутил	2-Морфолинофенил
205	Циклопентил	4-іPr-фенил	460	Циклопентил	2-Морфолинофенил
206	Циклогексил	4-іPr-фенил	461	Циклогексил	2-Морфолинофенил
207	3-Пиридил	4-іPr-фенил	462	3-Пиридил	2-Морфолинофенил
208	1-Метил-1H-пиразол-4-ил	4-іPr-фенил	463	1-Метил-1H-пиразол-4-ил	2-Морфолинофенил
209	1H-Имидазол-4-ил	4-іPr-фенил	464	1H-Имидазол-4-ил	2-Морфолинофенил
210	2-Фуранил	4-іPr-фенил	465	2-Фуранил	2-Морфолинофенил
211	Этил	3-Морфолинофенил	466	Этил	4-Морфолинофенил

212	н-Пропил	3-Морфолинофенил	467	н-Пропил	4-Морфолинофенил
213	Изопропил	3-Морфолинофенил	468	Изопропил	4-Морфолинофенил
214	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3-Морфолинофенил	469	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Морфолинофенил
215	-CF ₃	3-Морфолинофенил	470	-CF ₃	4-Морфолинофенил
216	-CH ₂ CF ₃	3-Морфолинофенил	471	-CH ₂ CF ₃	4-Морфолинофенил
217	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	3-Морфолинофенил	472	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Морфолинофенил
218	Циклопропил	3-Морфолинофенил	473	Циклопропил	4-Морфолинофенил
219	Циклобутил	3-Морфолинофенил	474	Циклобутил	4-Морфолинофенил
220	Циклопентил	3-Морфолинофенил	475	Циклопентил	4-Морфолинофенил
221	Циклогексил	3-Морфолинофенил	476	Циклогексил	4-Морфолинофенил
222	3-Пиридил	3-Морфолинофенил	477	3-Пиридил	4-Морфолинофенил
223	1-Метил-1Н-пирозол-4-ил	3-Морфолинофенил	478	1-Метил-1Н-пирозол-4-ил	4-Морфолинофенил
224	1Н-Имидазол-4-ил	3-Морфолинофенил	479	1Н-Имидазол-4-ил	4-Морфолинофенил
225	2-Фуранил	3-Морфолинофенил	480	2-Фуранил	4-Морфолинофенил
226	Этил	4-Циано-2-морфолинофенил	481	Этил	4-Метил-2-морфолинофенил
227	н-Пропил	4-Циано-2-морфолинофенил	482	н-Пропил	4-Метил-2-морфолинофенил
228	Изопропил	4-Циано-2-морфолинофенил	483	Изопропил	4-Метил-2-морфолинофенил
229	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Циано-2-морфолинофенил	484	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Метил-2-морфолинофенил
230	-CF ₃	4-Циано-2-морфолинофенил	485	-CF ₃	4-Метил-2-морфолинофенил
231	-CH ₂ CF ₃	4-Циано-2-морфолинофенил	486	-CH ₂ CF ₃	4-Метил-2-морфолинофенил
232	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Циано-2-морфолинофенил	487	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Метил-2-морфолинофенил
233	Циклопропил	4-Циано-2-морфолинофенил	488	Циклопропил	4-Метил-2-морфолинофенил
234	Циклобутил	4-Циано-2-морфолинофенил	489	Циклобутил	4-Метил-2-морфолинофенил

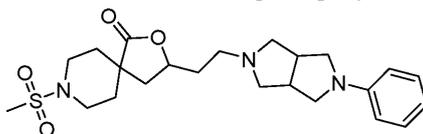
235	Циклопентил	4-Циано-2-морфолинофенил	490	Циклопентил	4-Метил-2-морфолинофенил
236	Циклогексил	4-Циано-2-морфолинофенил	491	Циклогексил	4-Метил-2-морфолинофенил
237	3-Пиридил	4-Циано-2-морфолинофенил	492	3-Пиридил	4-Метил-2-морфолинофенил
238	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Циано-2-морфолинофенил	493	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Метил-2-морфолинофенил
239	1Н-Имидазол-4-ил	4-Циано-2-морфолинофенил	494	1Н-Имидазол-4-ил	4-Метил-2-морфолинофенил
240	2-Фуранил	4-Циано-2-морфолинофенил	495	2-Фуранил	4-Метил-2-морфолинофенил
241	Этил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
242	н-Пропил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
243	Изопропил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
244	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
245	-CF ₃	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
246	-CH ₂ CF ₃	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
247	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
248	Циклопропил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
249	Циклобутил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
250	Циклопентил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
251	Циклогексил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
252	3-Пиридил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
253	1-Метил-1Н-пиразол-4-ил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
254	1Н-Имидазол-4-ил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			
255	2-Фуранил	4-Гидрокси-2-морфолинофенил			

С целью демонстрации способа, с помощью которого соединения по настоящему изобретению называют и указывают в данном документе, соединение, характеризующееся формулой



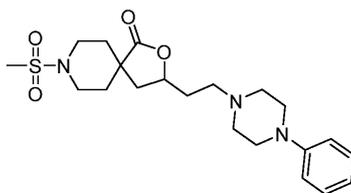
имеет химическое название 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

С целью демонстрации способа, с помощью которого соединения по настоящему изобретению называют и указывают в данном документе, соединение, характеризующееся формулой

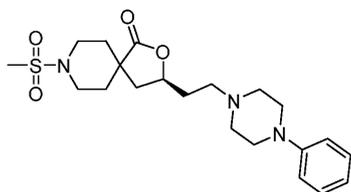


имеет химическое название 8-(метилсульфонил)-3-(2-(5-фенилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1Н)-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

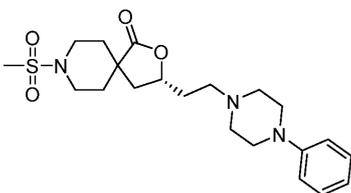
В контексте настоящего изобретения соединение, изображенное с помощью формулы, указывающей на рацемическую смесь, например



будет в равной степени подходить для обозначения любого из двух энантиомеров, характеризующихся формулой



или формулой



или их смесей, или в случае если присутствует второй хиральный центр, всех диастереомеров.

Во всех вариантах осуществления, представленных в данном документе, примеры подходящих необязательных заместителей не предназначены для ограничения объема заявленного изобретения. Соединения по настоящему изобретению могут содержать любой из заместителей или комбинацию заместителей, представленных в данном документе.

Способ получения модуляторов активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу получения модуляторов активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 по настоящему изобретению.

Соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения можно получать согласно процедурам, кратко изложенным в данном документе, из коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных из литературы, или легко получаемых промежуточных соединений с использованием стандартных способов синтеза и процедур, известных специалистам в данной области техники. Стандартные способы синтеза и процедуры для получения органических молекул и преобразований функциональных групп и манипуляций с ними можно легко получить из соответствующей научной литературы или из стандартных учебных пособий в данной области техники. Следует понимать, что, если приведены типичные или предпочтительные условия осуществления способа (т.е. значения температуры реакции, продолжительность, мольные соотношения реагирующих веществ, растворители, значения давления и т.д.), также можно применять другие условия осуществления способа, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут изменяться в зависимости от конкретных реагирующих веществ или применяемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники посредством обычных процедур оптимизации. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что природу и порядок представленных стадий синтеза можно изменять с целью оптимизации образования соединений, описанных в данном документе.

Способы, описанные в данном документе, можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным из уровня техники. Например, образование продукта можно контролировать посредством спектроскопических способов, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ и видимой области), масс-спектрометрия, или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC), газовая хроматография (GC), гелпроникающая хроматография (GPC) или тонкослойная хроматография (TLC).

Получение соединений может включать введение защитной группы и удаление защитной группы для различных химических групп. Необходимость во введении защитной группы, удалении защитной группы и выборе подходящих защитных групп может быть легко определена специалистом в данной области техники. Химическое строение защитных групп можно найти, например, в литературе Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d ed. (Wiley&Sons, 1991), полное раскрытие которой включено посредством ссылки в данный документ для всех целей.

Реакции или способы, описанные в данном документе, можно проводить в подходящих растворителях, которые специалист в области органического синтеза может легко выбрать. Подходящие растворители

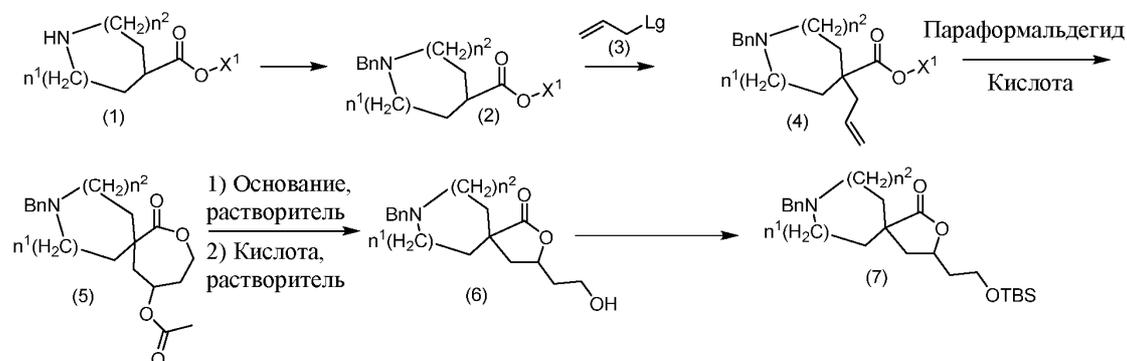
тели, как правило, практически не вступают в реакции с реагирующими веществами, промежуточными соединениями и/или продуктами при значениях температуры, при которых проводят реакции, т.е. значениях температуры, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции можно выбирать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения можно получать посредством способов, известных в области органической химии. Реагенты, применяемые в получении соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, могут быть либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством стандартных процедур, описанных в литературе. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способом, проиллюстрированным на общих схемах синтеза.

Общие схемы синтеза для получения соединений.

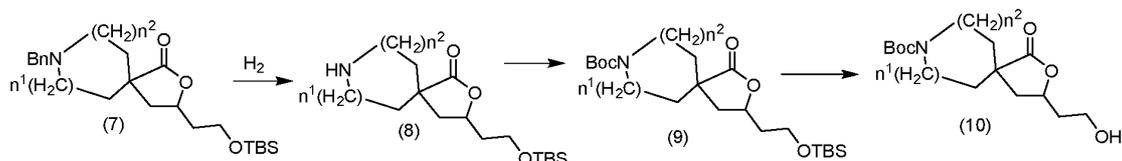
Реагенты, применяемые в получении соединений по данному изобретению, могут быть либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством стандартных процедур, описанных в литературе. В соответствии с данным изобретением соединения данного типа могут быть получены с помощью одной из следующих схем реакции.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со способом, кратко изложенным на схеме 1.

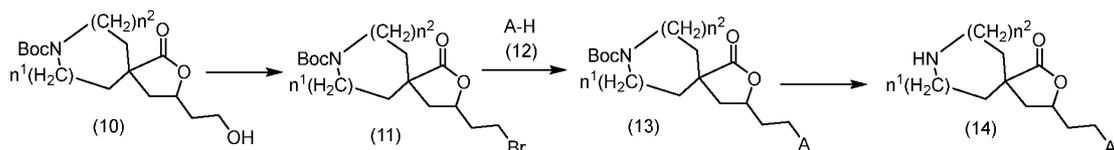


Соответствующим образом замещенное соединение формулы (1), представляющее собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где X^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, вводят в реакцию с бензиломидом в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в присутствии растворителя, такого как этанол, метанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (2). Соединение формулы (2) вводят в реакцию с соединением формулы (3), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в котором LG представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, мезилат, тозилат и т.п., в присутствии основания, такого как диизопропиламин лития, диизопропиламин натрия, диизопропиламин калия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, гидрид натрия и т.п., в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформамид, диметилацетамид и т.п., с получением соединения формулы (4). Затем соединение формулы (4) обрабатывают параформальдегидом в присутствии кислоты, такой как серная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в присутствии уксусной кислоты и необязательно в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (5). Затем соединение формулы (5) обрабатывают основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в растворителе, таком как вода, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, а затем обрабатывают кислотой, такой как серная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в растворителе, таком как вода, метанол, этанол, изопропанол и т.п., с получением соединения формулы (6). Соединение формулы (6) вводят в реакцию с трет-бутилдиметилхлорсиланом в присутствии имидазола в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (7). В качестве альтернативы соединение формулы (6) вводят в реакцию с трет-бутилдиметилсилилтриформтансульфонатом в присутствии основания, такого как пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, диизопропиламин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид,

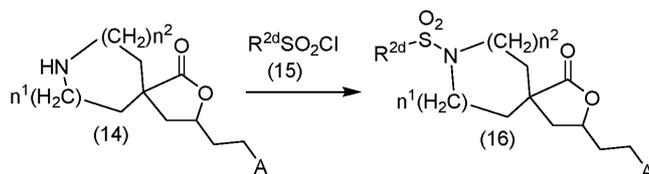
N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (7).



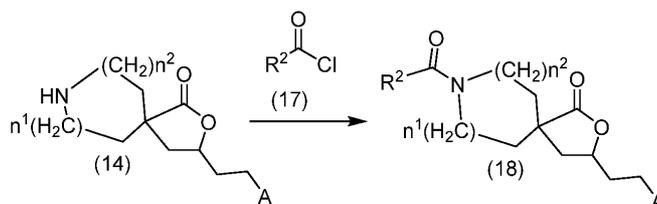
Соединение формулы (7) вводят в реакцию с газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора, такого как палладий на угле, палладий на сульфате бария, ацетат палладия(II), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) и т.п., в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., с получением соединения формулы (8). Соединение формулы (8) вводят в реакцию с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (9). Соединение формулы (9) вводят в реакцию с фторидом тетра-н-бутиламмония в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (10).



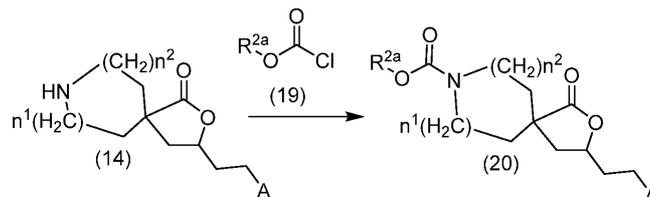
Соединение формулы (10) обрабатывают тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (11). Соединение формулы (11) вводят в реакцию с соединением формулы (12), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (13). Соединение формулы (13) вводят в реакцию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., необязательно в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (14).



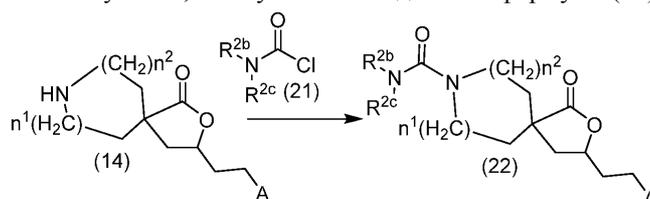
Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (15), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (16).



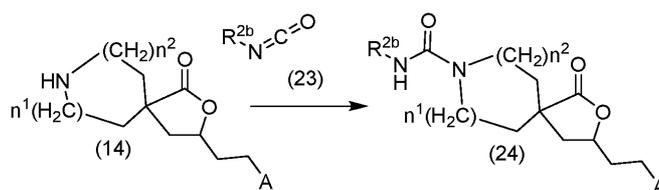
Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (17), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (18).



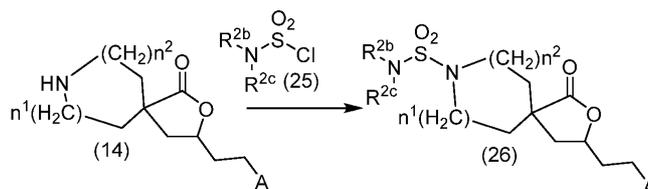
Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (19), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (20).



Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (21), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (22).

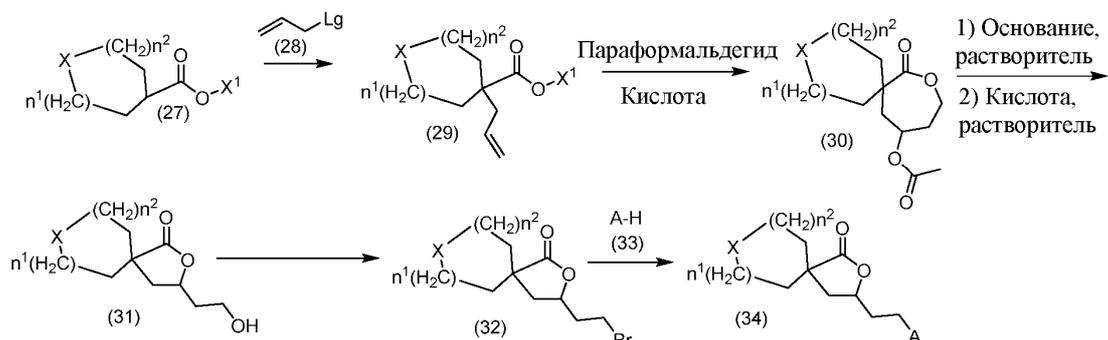


Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (23), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (24).

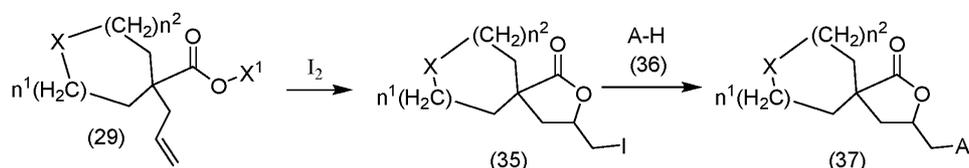


Соединение формулы (14) вводят в реакцию с соединением формулы (25), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид,

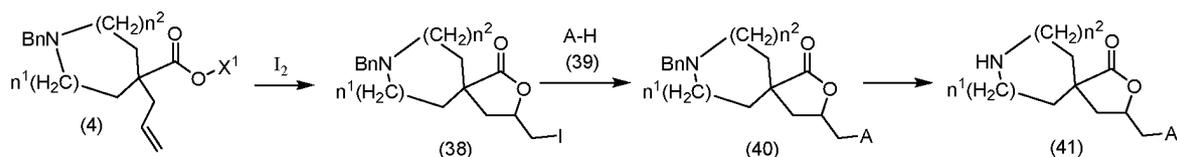
N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (26).



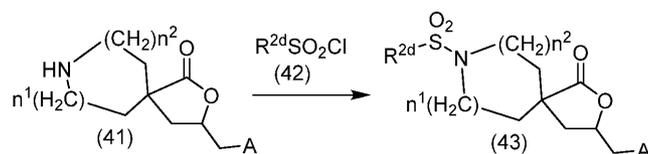
Соответствующим образом замещенное соединение формулы (27), представляющее собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где X^1 представляет собой C_{1-6} -алкил, вводят в реакцию с соединением формулы (28), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в котором LG представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, мезилат, тозилат и т.п., в присутствии основания, такого как диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, гидрид натрия и т.п., в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформаид, диметилацетамид и т.п., с получением соединения формулы (29). Затем соединение формулы (29) обрабатывают параформальдегидом в присутствии кислоты, такой как серная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в присутствии уксусной кислоты и необязательно в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (30). Затем соединение формулы (30) обрабатывают основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в растворителе, таком как вода, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, а затем обрабатывают кислотой, такой как серная кислота, хлористоводородная кислота и т.п., в растворителе, таком как вода, метанол, этанол, изопропанол и т.п., с получением соединения формулы (31). Соединение формулы (31) обрабатывают тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (32). Соединение формулы (32) вводят в реакцию с соединением формулы (33), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформаид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (34).



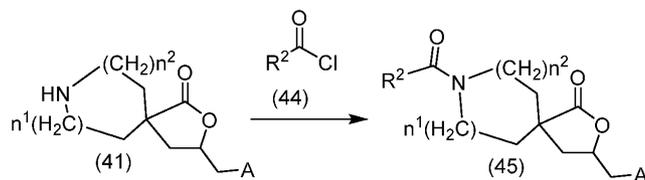
Затем соединение формулы (29) вводят в реакцию с йодом в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, этиловый эфир, 1,4-диоксан и т.п., с получением соединения формулы (35). Соединение формулы (35) вводят в реакцию с соединением формулы (36), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформаид, диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (37).



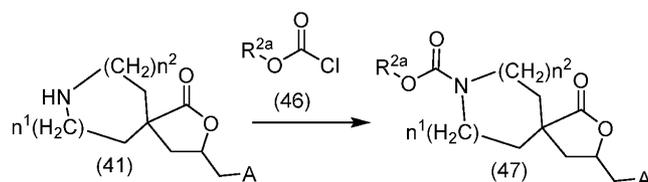
Затем соединение формулы (4) вводят в реакцию с йодом в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, этиловый эфир, 1,4-диоксан и т.п., с получением соединения формулы (38). Соединение формулы (38) вводят в реакцию с соединением формулы (39), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформамид, диметилацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (40). Соединение формулы (40) вводят в реакцию с газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора, такого как палладий на угле, палладий на сульфате бария, ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) и т.п., в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., с получением соединения формулы (41).



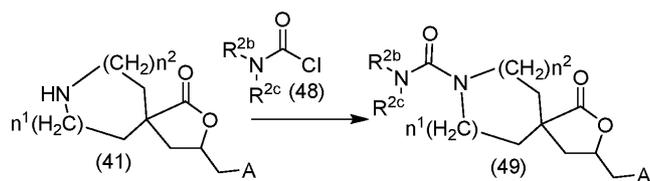
Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (42), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (43).



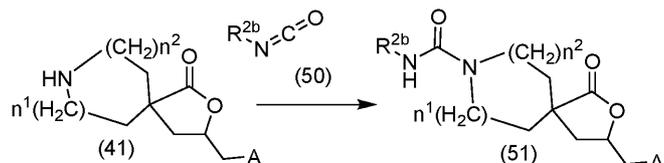
Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (44), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (45).



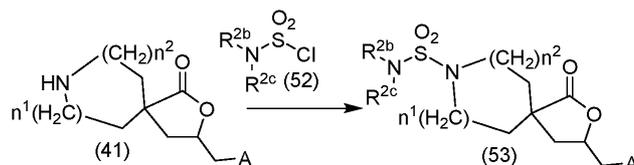
Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (46), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (47).



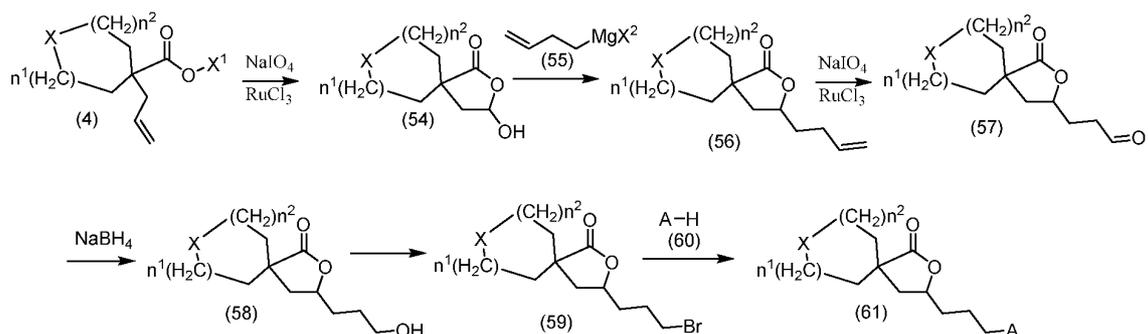
Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (48), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (49).



Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (50), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (51).

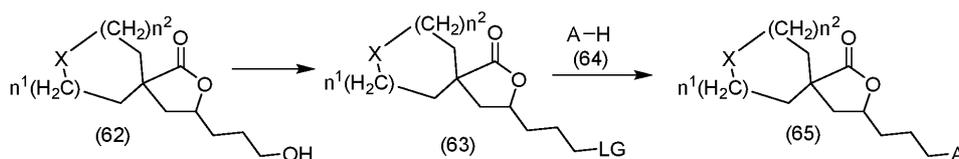


Соединение формулы (41) вводят в реакцию с соединением формулы (52), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (53).

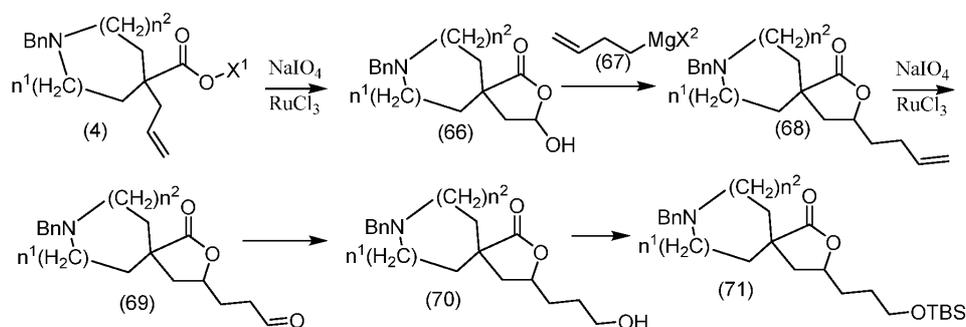


Соединение формулы (4) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (54). Соединение формулы (54) вводят в реакцию с соединением формулы (55), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где X² представляет собой галоген, в присутствии растворителя, такого как этиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (56). Соединение формулы (56) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (57). Соединение формулы (57) вводят в реакцию с восстановителем, таким как борогидрид лития, борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагрева-

нии, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (58). Соединение формулы (58) обрабатывают тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (59). Соединение формулы (59) вводят в реакцию с соединением формулы (60), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (61).

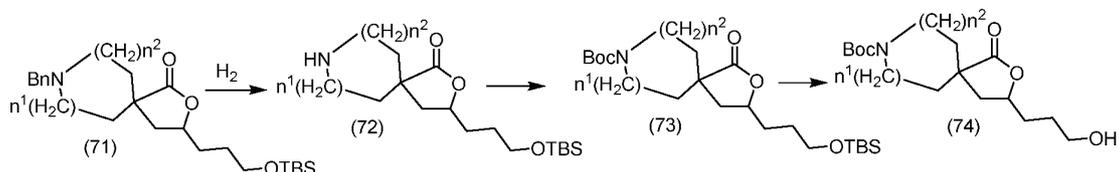


Затем соединение формулы (62) превращают в соединение формулы (63), где LG представляет собой мезилат, тозилат, нозилат и т.п., с применением способов, которые известны специалисту в данной области техники. Таким образом, соединение формулы (62) обрабатывают сульфонилахлоридом, таким как метансульфонилхлорид, толуолсульфонилхлорид п-нитрофенилсульфонилхлорид и т.п., в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в органическом растворителе, таком как метиленхлорид, дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., с получением соединения формулы (63). Соединение формулы (63) вводят в реакцию с соединением формулы (64), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (65).

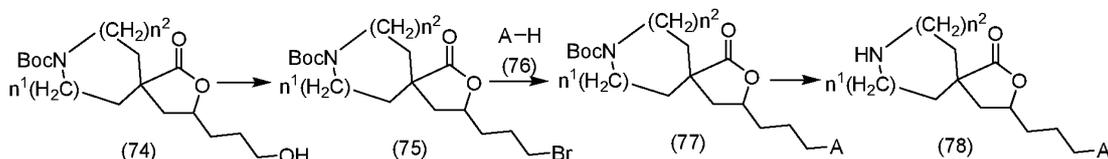


Соединение формулы (4) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (66). Соединение формулы (66) вводят в реакцию с соединением формулы (67), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где X² представляет собой галоген, в присутствии растворителя, такого как этиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (68). Соединение формулы (68) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (69). Соединение формулы (69) вводят в реакцию с восстановителем, таким как борогидрид лития, борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (70). Соединение формулы (70) вводят в реакцию с трет-бутилдиметилхлорсиланом в присутствии имидазола в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофу-

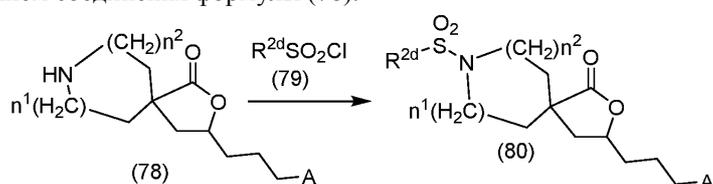
ран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (71). В качестве альтернативы соединение формулы (70) вводят в реакцию с трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонатом в присутствии основания, такого как пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (71).



Соединение формулы (71) вводят в реакцию с газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора, такого как палладий на угле, палладий на сульфате бария, ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) и т.п., в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., с получением соединения формулы (72). Соединение формулы (72) вводят в реакцию с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как пиридин, 2,6-лутидин, триэтиламин, диизопропилэтиламин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (73). Соединение формулы (73) вводят в реакцию с фторидом тетра-н-бутиламмония в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (74).

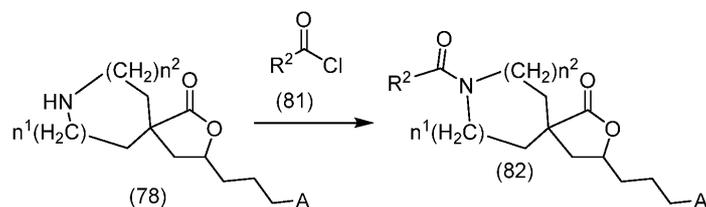


Соединение формулы (74) обрабатывают тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (75). Соединение формулы (75) вводят в реакцию с соединением формулы (76), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (77). Соединение формулы (77) вводят в реакцию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., необязательно в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (78).

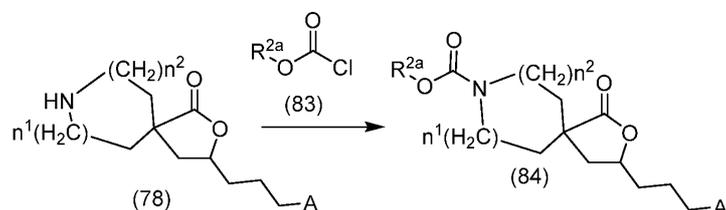


Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (79), представляющим собой

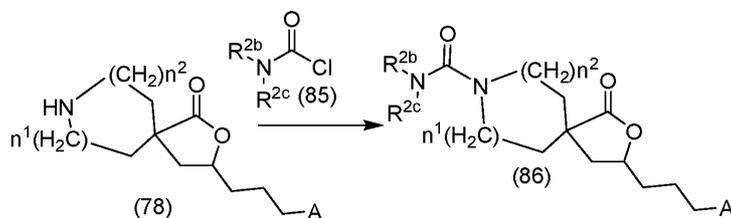
известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (80).



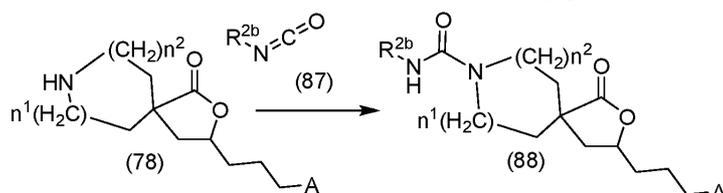
Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (81), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (82).



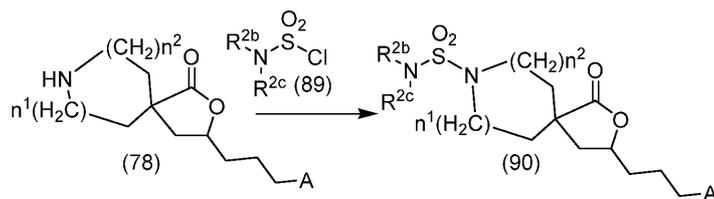
Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (83), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (84).



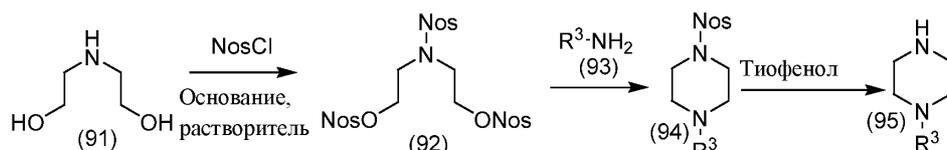
Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (85), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (86).



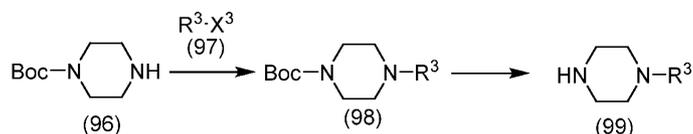
Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (87), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (88).



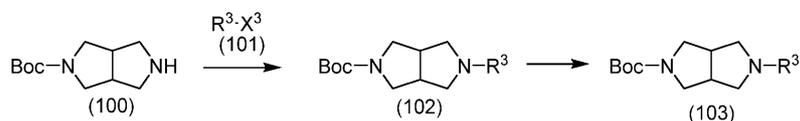
Соединение формулы (78) вводят в реакцию с соединением формулы (89), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (90).



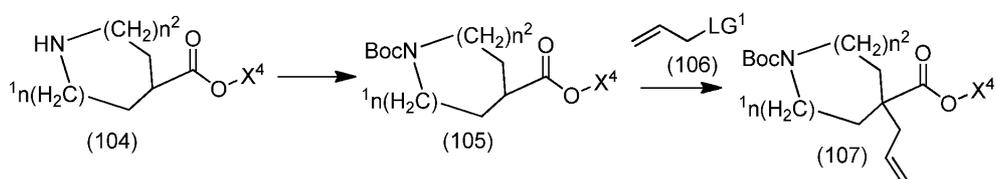
Диэтаноламин (91) вводят в реакцию с 4-нитробензолсульфонилхлоридом (NosCl) в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метиленхлорид и т.п., с получением соединения формулы (92). Затем соединение формулы (92) вводят в реакцию с соединением формулы (93), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, диметилформамид, необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (94). Соединение формулы (94) вводят в реакцию с тиофенолом в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, этиловый эфир, 1,4-диоксан, ацетонитрил и т.п., необязательно в присутствии диметилсульфоксида, необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (95).



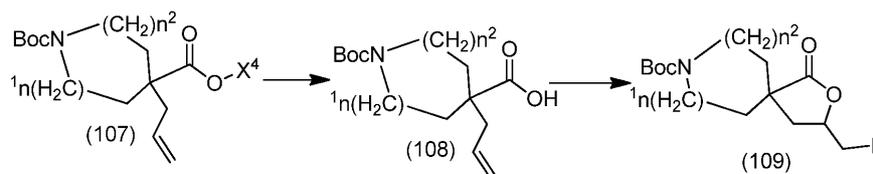
Соединение формулы (96), представляющее собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, вводят в реакцию с соединением формулы (97), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в котором X^3 выбран из группы, состоящей из хлора, брома, йода и метантрифторсульфоната, в присутствии основания, такого как трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид калия и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), трис(дибензилдипенапетон)дипалладий(0) и т.п., в присутствии растворителя, такого как толуол, бензол, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (98). Соединение формулы (98) вводят в реакцию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., необязательно в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (99).



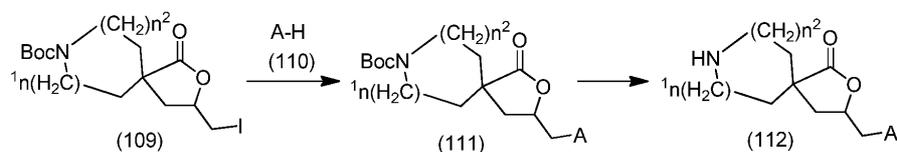
Соединение формулы (100), представляющее собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, вводят в реакцию с соединением формулы (101), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в котором X^3 выбран из группы, состоящей из хлора, брома, йода и метантрифторсульфоната, в присутствии основания, такого как трет-бутоксид натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид калия и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в присутствии палладиевого катализатора, такого как ацетат палладия(II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и т.п., в присутствии растворителя, такого как толуол, бензол, метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (102). Соединение формулы (102) вводят в реакцию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., необязательно в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (103).



Соединение формулы (104), представляющее собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в котором X^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, вводят в реакцию с ди-трет-бутилдикарбонатом в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, метиленхлорид, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (105). Соединение формулы (105) вводят в реакцию с соединением формулы (106), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где LG^1 представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, мезилат, тозилат и т.п., в присутствии основания, такого как диизопропиламид лития, диизопропиламид натрия, диизопропиламид калия, бис(триметилсилил)амид лития, бис(триметилсилил)амид натрия, бис(триметилсилил)амид калия, гидрид натрия и т.п., в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформамид, диметилацетамид и т.п., с получением соединения формулы (107).

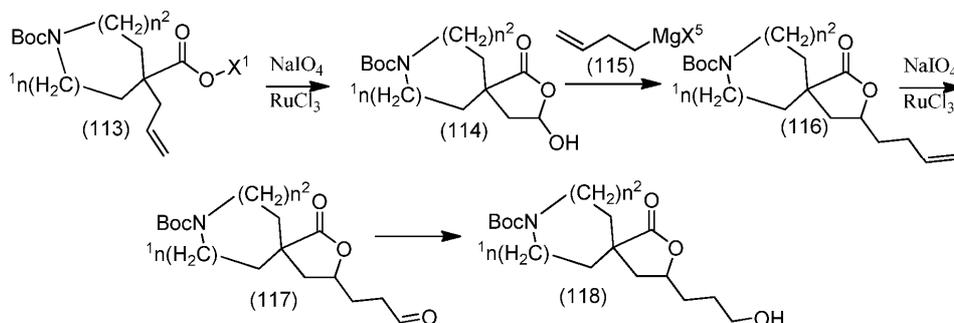


Соединение формулы (107) вводят в реакцию с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат лития, карбонат калия и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид и т.п., необязательно в присутствии воды, необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (108). Затем соединение формулы (108) вводят в реакцию с йодом в присутствии основания, такого как бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития и т.п., в присутствии растворителя, такого как тетрагидрофуран, этиловый эфир, 1,4-диоксан и т.п., с получением соединения формулы (109).

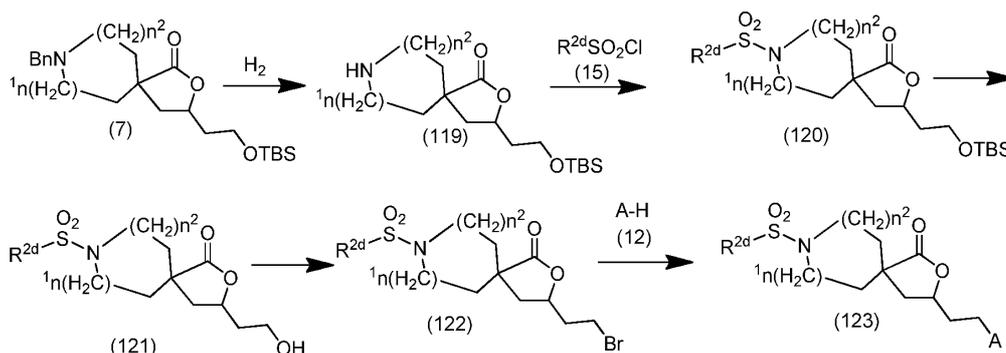


Соединение формулы (109) вводят в реакцию с соединением формулы (110), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, диметилформамид, диметил-

ацетамид и т.п., необязательно в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 2,6-лутидин и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (111). Соединение формулы (111) вводят в реакцию с кислотой, такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п., необязательно в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (112).



Соединение формулы (113) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (114). Соединение формулы (114) вводят в реакцию с соединением формулы (115), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, где X^5 представляет собой галоген, в присутствии растворителя, такого как этиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (116). Соединение формулы (116) вводят в реакцию с хлоридом рутения в присутствии перйодата натрия в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (117). Соединение формулы (117) вводят в реакцию с восстановителем, таким как борогидрид лития, борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия и т.п., в растворителе, таком как метанол, этанол, изопропанол, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (118).



Соединение формулы (7) вводят в реакцию с газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора, такого как палладий на угле, палладий на сульфате бария, ацетат палладия(II), тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), палладий на угле, бис(ацетонитрил)дихлорпалладий(II) и т.п., в органическом растворителе, таком как метанол, этанол, этилацетат, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, N,N-диметилформамид и т.п., с получением соединения формулы (119). Соединение формулы (119) вводят в реакцию с соединением формулы (15), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (120). Соединение формулы (120) вводят в реакцию с фторидом тетра-н-бутиламмония в присутствии растворителя, такого как метиленхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, метанол, этанол, изопро-

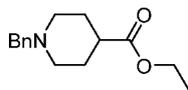
панол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (121). Соединение формулы (121) обрабатывают тетрабромидом углерода в присутствии трифенилфосфина в растворителе, таком как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (122). Соединение формулы (122) вводят в реакцию с соединением формулы (12), представляющим собой известное соединение или соединение, полученное посредством известных способов, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат лития, бикарбонат натрия, бикарбонат калия, бикарбонат лития, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п., в растворителе, таком как метилхлорид, 1,2-дихлорэтан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, метанол, этанол, изопропанол и т.п., необязательно при нагревании, необязательно посредством воздействия микроволнового излучения, с получением соединения формулы (123).

В приведенных ниже примерах предусмотрены иллюстративные способы получения иллюстративных соединений по настоящему изобретению. Практикующему специалисту будет известно, как заменить соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, известные специалистам в данной области техники, с целью получения соединений по настоящему изобретению.

Примеры

Практическое осуществление настоящего изобретения проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами. В приведенных ниже примерах предусмотрены иллюстративные способы получения иллюстративных соединений по настоящему изобретению. Практикующему специалисту будет известно, как заменить соответствующие реагенты, исходные вещества и способы очистки, известные специалистам в данной области техники, с целью получения соединений по настоящему изобретению.

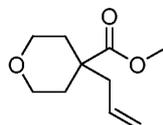
В следующих примерах спектры ^1H -ЯМР получали на устройстве для ЯМР Varian Mercury 300-MHz. Степень чистоты (%) и данные масс-спектрального анализа определяли с использованием Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4,6×75 мм, 3,5 мкм) с использованием детектора на диодной матрице 2996 от 210 до 400 нм.



Пример 1. Получение этил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата.

К раствору этилпиперидин-4-карбоксилата (5,0 г, 31,8 ммоль, 1,0 экв.) и этанола (15,0 мл) добавляли по каплям бензилбромид (7,07 г, ммоль, 1,3 экв.) при 0°C. Затем добавляли одной порцией триэтиламин (1,06 г, 10,5 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Обеспечивали нагревание полученной смеси до к.т. и перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* для удаления присутствующего этанола. Полученный остаток суспендировали в смеси этилацетат:деионизированная вода (20:20 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2×10 мл). Объединенный экстракт высушивали над Na_2SO_4 , затем фильтровали через пробку из силикагеля и промывали с помощью этилацетата. Отфильтрованное концентрировали *in vacuo* с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,41-7,20 (m, 5H), 4,14 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,87 (dt, $J=3,5, 11,8$ Гц, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,04 (td, $J=2,5, 11,4$ Гц, 2H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,26 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

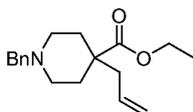


Пример 2. Получение метил-4-аллилтетрагидро-2Н-пирин-4-карбоксилата.

Данную реакцию проводили в высушенном в печи стеклянном сосуде в атмосфере азота. К раствору диизопропиламида лития (1 М, 1,20 экв.) в сухом тетрагидрофуране (4,16 мл) добавляли по каплям метилтетрагидро-2Н-пирин-4-карбоксилат (0,5 г, 3,47 ммоль, 1,0 экв.) в 5 мл сухого THF в течение 0,5 ч при -78°C. Обеспечивали перемешивание смеси при данной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям аллилбромида (0,457 г, 3,78 ммоль, 1,1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. на протяжении периода, составляющего 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% HCl (при охлаждении в ледяной бане) до кислой среды (pH 2). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл). Экстракт высушивали над Na_2SO_4 и затем концентрировали *in vacuo* с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,68-5,52 (m, 1H), 5,03-4,91 (m, 2H), 3,75 (dt, $J=3,7, 11,8$ Гц, 2H), 3,63

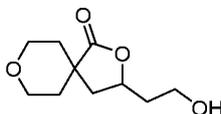
(s, 3H), 3,37 (td, J=2,1, 11,6 Гц, 2H), 2,21 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,53-1,40 (m, 2H).



Пример 3. Получение этил-4-аллил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата.

Данную реакцию проводили в высушенном в печи стеклянном сосуде в атмосфере азота. К раствору этил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата (6,24 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.) и сухого THF (50 мл) добавляли по каплям диизопропиламид лития (1 М, 1,10 экв.) в сухом тетрагидрофуране (29,3 мл) в течение 0,5 ч при -78°C . Обеспечивали перемешивание смеси при данной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением по каплям аллилйодид (6,73 г, 3,78 ммоль, 1,5 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивание в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью нас. водн. раствора NH_4Cl до нейтрального pH (при охлаждении в ледяной бане). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2×50 мл). Объединенный экстракт высушивали над Na_2SO_4 , затем фильтровали через пробку из силикагеля и промывали с помощью этилацетата. Отфильтрованное концентрировали *in vacuo* с получением продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,37-7,20 (m, 5H), 5,78-5,62 (m, 1H), 5,10-4,97 (m, 2H), 4,17 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,28 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,61-1,46 (m, 2H), 1,26 (t, J=7,1 Гц, 3H).

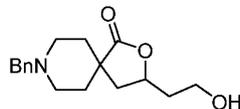


Пример 4. Получение 3-(2-гидроксиэтил)-2,8-диокса Spiro[4.5]декан-1-она.

Смесь ледяной уксусной кислоты (10,9 г, 180 ммоль, 53,6 экв.), параформальдегида (0,309 г, 10,3 ммоль, 3,0 экв.) и H_2SO_4 (0,191 г, 1,95 ммоль, 0,57 экв.) перемешивали в течение 30 мин при 70°C перед добавлением по каплям метил-4-аллилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (0,632 г, 3,43 ммоль, 1,0 экв.) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь поддерживали при $70\text{--}80^{\circ}\text{C}$ и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Удаляли уксусную кислоту при пониженном давлении и гасили реакционную смесь с помощью 10% раствора NaHCO_3 . Затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×10 мл) и объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного масла. Неочищенное масло применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного масла (715 мг) и 30% водного раствора NaOH (2,86 г NaOH, 4× неочищенное масло) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли избыток 30% H_2SO_4 до кислой среды (pH<2). Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×25 мл), объединенную органическую фазу промывали с помощью 10% NaHCO_3 (50 мл) солевого раствора (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,57 (m, 1H), 3,91 (dt, J=4,5, 11,8 Гц, 1H), 3,79 (dt, J=4,5, 12,0 Гц, 1H), 3,66 (t, J=6,0 Гц, 2H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 3,13 (b, 1H), 2,41 (dd, J=6,1, 13,2 Гц, 1H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 4H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,42-1,33 (m, 1H).



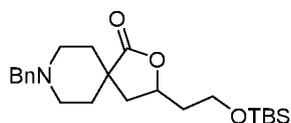
Пример 5. Получение 8-бензил-3-(2-гидроксиэтил)-2-окса-8-азаспиرو[4.5]декан-1-она.

Смесь ледяной уксусной кислоты (78,1 г, 1,3 моль, 53,6 экв.), параформальдегида (2,21 г, 73,5 ммоль, 3,0 экв.) и H_2SO_4 (3,63 г, 37 ммоль, 1,5 экв.) перемешивали в течение 30 мин при 70°C перед добавлением по каплям этил-4-аллил-1-бензилпиперидин-4-карбоксилата (7,03 г, 24,5 ммоль, 1,0 экв.) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь поддерживали при $70\text{--}80^{\circ}\text{C}$ и обеспечивали перемешивание в течение ночи. Удаляли уксусную кислоту при пониженном давлении и гасили реакционную смесь с помощью 10% раствора NaHCO_3 . Затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3×40 мл) и объединенную органическую фазу концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного масла. Неочищенное масло применяли для следующей стадии без дополнительной очистки.

Смесь неочищенного масла (7,07 мг) и 30% водного раствора NaOH (28 г NaOH, 4× неочищенное масло) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали в ледяной бане и добавляли избыток 30% H_2SO_4 до кислой среды (pH 8-9) с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и затем экстрагировали с помощью этилацетата (3×100 мл), объединенную

органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

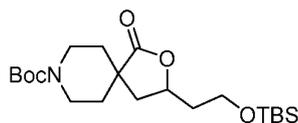
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,39-7,22 (m, 5H), 4,65 (m, 1H), 3,83 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,95-2,84 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,42 (dd, $J=6,1, 13,0$ Гц, 1H), 2,30-2,07 (m, 4H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 1H).



Пример 6. Получение 8-бензил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

К раствору 8-бензил-3-(2-гидроксиэтил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (10,0 г, 34,6 ммоль, 1,0 экв.), имидзола (2,47 г, 36,3 ммоль, 1,05 экв.) и дихлорметана (70 мл) добавляли раствор трет-бутилдиметилсилилхлорида (1 М, 5,47 г, 36,3 ммоль, 1,05 экв.) в дихлорметане (36,3 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к.т. в течение 2 ч перед гашением с помощью деионизированной воды (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (2×50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны, 0~20%).

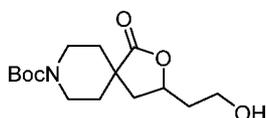
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,32-7,11 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,72 (dt, $J=4,5, 11,8$ Гц, 1H), 2,31 (dd, $J=6,2, 12,9$ Гц, 1H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,91-1,70 (m, 3H), 1,62 (dd, $J=9,8, 12,8$ Гц, 1H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



Пример 7. Получение трет-бутил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Смесь 8-бензил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (4,77 г, 11,8 ммоль, 1 экв.), Pd/C (954 мг, 20 вес.%) и MeOH (79 мл) перемешивали при к.т. при 1 атм. H_2 (заполненный баллон) в течение ночи. Смесь фильтровали через пробку из целита, промывали с помощью MeOH (50 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного масла. Неочищенное масло (3,78 г) растворяли в дихлорметане (79 мл) и охлаждали до 0°C перед добавлением ди-трет-бутилдикарбоната (2,83 г, 13,0 ммоль, 1,1 экв.) и триметиламина (1,8 г, 17,7 ммоль, 1,5 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивание в течение 45 мин. На данном этапе реакционную смесь разбавляли с помощью нас. водн. раствора NaHCO_3 и затем экстрагировали с помощью этилацетата (3×50 мл), объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

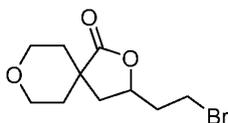
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,57 (m, 1H), 3,91 (b, 1H), 3,77 (b, 1H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,31 (dd, $J=6,2, 13,0$ Гц, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,64 (m, 3H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,48-1,32 (m, 10H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



Пример 8. Получение трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору трет-бутил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (4,88 г, 11,8 ммоль, 1 экв.) и THF (70 мл) добавляли фторид тетра-*n*-бутиламмония (3,24 г, 12,4 ммоль, 1,05 экв.) с применением THF (10 мл) для завершения переноса. Обеспечивали перемешивание полученного раствора при к.т. в течение 30 мин перед концентрированием *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (MeOH/DCM, 0~10%).

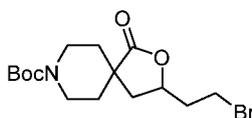
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,67 (m, 1H), 3,95 (dt, $J=5,0, 13,6$ Гц, 1H), 3,87-3,73 (m, 3H), 3,23-3,10 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,39 (dd, $J=6,0, 13,0$ Гц, 1H), 1,99-1,84 (m, 4H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,53-1,36 (m, 10H).



Пример 9. Получение 3-(2-бромэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она.

Раствор 3-(2-гидроксиэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она (0,320 г, 1,60 ммоль, 1 экв.) и THF (15 мл) охлаждали до 0°C перед последовательным добавлением трифенилфосфина (0,630 г, 2,4 ммоль, 1,5 экв.) и тетрабромид углерода (0,795 г, 2,4 ммоль, 1,5 экв.) к раствору. Обеспечивали нагревание реакционного раствора до к.т. и перемешивание в течение ночи. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенной смеси. Данную смесь суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и фильтровали 2× с применением диэтилового эфира с промывкой осадков на фильтре. Конечный фильтрат загружали на целит *in vacuo* и дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (этилацетат/гексаны, 0~40%).

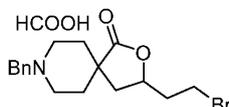
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,67 (m, 1H), 4,04 (dt, J=4,6, 11,8 Гц, 1H), 3,91 (dt, J=4,6, 12,1 Гц, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,56-3,45 (m, 3H), 2,50 (dd, J=6,1, 12,9 Гц, 1H), 2,30-2,02 (m, 3H), 1,91 (m, 1H), 1,76 (dd, J=9,8, 13,0 Гц, 1H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,52-1,44 (m, 1H).



Пример 10. Получение трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-(2-бромэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она за исключением замены трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата на 3-(2-гидроксиэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-он.

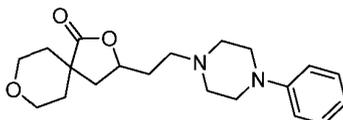
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,68 (m, 1H), 3,97 (dt, J=5,0, 13,5 Гц, 1H), 3,83 (dt, J=5,0, 13,7 Гц, 1H), 3,54 (dd, J=5,3, 7,5 Гц, 2H), 3,27-3,14 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,42 (dd, J=6,0, 13,0 Гц, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,74 (dd, J=9,8, 12,8 Гц, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,54-1,36 (m, 10H).



Пример 11. Получение 8-бензил-3-(2-бромэтил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Раствор 3-(2-гидроксиэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она (2,07 г, 7,16 ммоль, 1 экв.) и THF (70 мл) охлаждали до 0°C перед последовательным добавлением трифенилфосфина (2,83 г, 10,8 ммоль, 1,5 экв.) и тетрабромид углерода (3,58 г, 10,8 ммоль, 1,5 экв.) к раствору. Обеспечивали нагревание реакционного раствора до к.т. и перемешивание в течение ночи. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенной смеси. Данную смесь суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и фильтровали 2× с применением диэтилового эфира с промывкой осадков на фильтре. Конечный фильтрат загружали на целит *in vacuo* и дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на колонке C18 (ACN/H₂O, 0~100%, вода/0,1% муравьиная кислота).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,53 (b, 2H), 7,47 (b, 3H), 4,75 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,19 (b, 1H), 3,08 (b, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,35-2,15 (m, 3H), 2,15-1,97 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 2H).

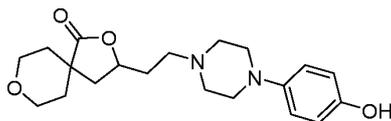


Пример 12. Получение 3-(2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она.

Раствор 3-(2-бромэтил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она (0,050 г, 0,190 ммоль, 1 экв.), THF (4 мл) и 1-фенилпиперазина (0,065 г, 0,399 ммоль, 2,1 экв.) нагревали и перемешивали при 60°C в течение 3 дней. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,27 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,86 (t, J=7,3 Гц, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,06 (dt, J=4,6, 11,9 Гц, 1H), 3,93 (dt, J=4,6, 12,0 Гц, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,21 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,70-2,52 (m, 6H), 2,47 (dd, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,01-1,83 (m, 3H), 1,79 (dd, J=9,7, 13,1 Гц, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 344,8.

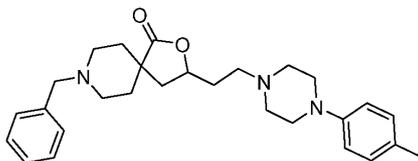


Пример 13. Получение 3-(2-(4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил)-2,8-диоксаспиро[4.5]декан-1-она за исключением замены 4-(пиперазин-1-ил)фенола на 1-фенилпиперазин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,74 (d, J=8,9 Гц, 2H), 6,63 (d, J=8,9 Гц, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (dt, J=4,6, 11,8 Гц, 1H), 3,83 (dt, J=4,5, 12,3 Гц, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,00 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,67-2,42 (m, 6H), 2,35 (dd, J=6,1, 12,1 Гц, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,67 (dd, J=9,6, 12,9 Гц, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 360,8.

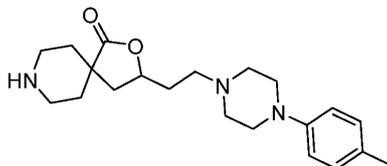


Пример 14. Получение 8-бензил-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Раствор 8-бензил-3-(2-бромэтил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата (0,545 г, 1,37 ммоль, 1 экв.), THF (13,7 мл), 1-(п-толил)пиперазина (0,507 г, 2,88 ммоль, 2,1 экв.) и триэтиламина (0,107 г, 1,5 ммоль, 1,1 экв.) нагревали и перемешивали при 60°C в течение 3 дней. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного остатка, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,23 (m, 5H), 7,10 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,87 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,17 (t, J=5,0 Гц, 4H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,70-2,49 (m, 6H), 2,40 (dd, J=6,2, 12,8 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,05 (m, 3H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,76-1,58 (m, 2H), 1,58-1,46 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 447,8.

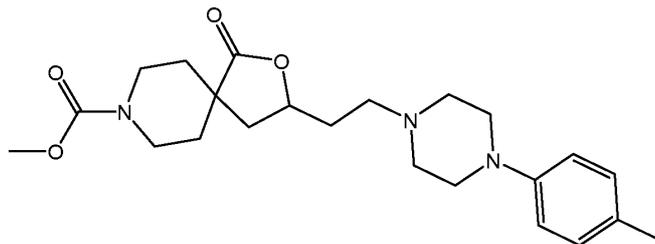


Пример 15. Получение 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Смесь 8-бензил-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (445 мг, 0,993 ммоль, 1 экв.), Pd/C (90 мг, 20 вес.%) и EtOH (6,6 мл) перемешивали при к.т. при 1 атм. H₂ (заполненный баллон) в течение 48 ч. Смесь фильтровали через пробку из целита, промывали с помощью MeOH (50 мл) и концентрировали in vacuo с получением неочищенного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,95 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,77 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,08-2,96 (m, 5H), 2,66-2,46 (m, 6H), 2,42 (dd, J=6,0, 13,0 Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 4H), 1,80-1,70 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 357,8.



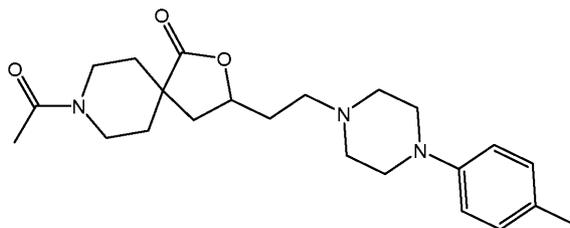
Пример 16. Получение метил-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (0,05 г, 0,14 ммоль,

1 экв.), дихлорметана (2 мл) и триэтиламина (0,44 г, 0,41 ммоль, 3 экв.) охлаждали до 0°C перед добавлением метилхлорформиата (0,027 г, 0,28 ммоль, 2 экв.) к раствору. Обеспечивали нагревание реакционного раствора до к.т. и перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и загружали на целит *in vacuo* и дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на колонке C18 (ACN/H₂O, 0~100%, вода/0,1% муравьиная кислота). Полученную соль муравьиной кислоты растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли смоле Amberlite IRA-400(OH). Обеспечивали перемешивание данной смеси при к.т. в течение 30 мин и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта, представляющего собой свободное основание.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,02 (b, 1H), 3,85 (b, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35-3,24 (m, 1H), 3,23-3,10 (m, 5H), 2,71-2,50 (m, 6H), 2,38 (dd, J=6,0, 12,8 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,72 (m, 5H), 1,69-1,47 (m, 2H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 415,8.

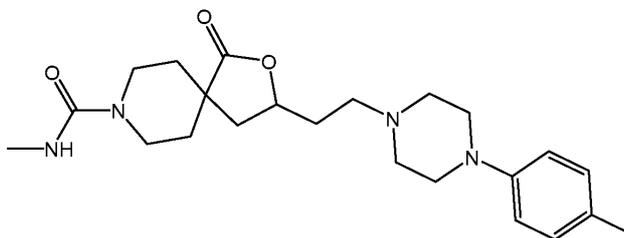


Пример 17. Получение 8-ацетил-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для метил-1-оксо-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены уксусного ангидрида на метилхлорформиат.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,19 (m, 0,5 H), 4,04-3,84 (m, 1H), 3,72 (m, 0,5H), 3,45-3,22 (m, 2H), 3,15 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,70-2,49 (m, 6H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,72 (m, 5H), 1,69-1,49 (m, 2H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 399,8.

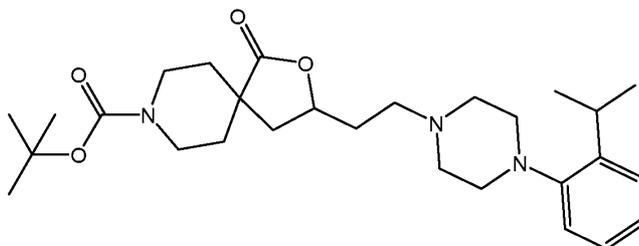


Пример 18. Получение N-метил-1-оксо-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для метил-1-оксо-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены N-метил-1H-имидазол-1-карбоксамид на метилхлорформиат.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 6,96 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,78 (d, J=8,2 Гц, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,79 (dt, J=4,7, 13,8 Гц, 1H), 3,68 (dt, J=4,5, 13,8 Гц, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,16-2,86 (m, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,59-2,36 (m, 7H), 2,15 (s, 3H), 1,91-1,67 (m, 3H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,50-1,38 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 414,8.



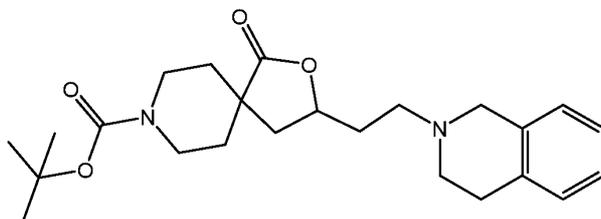
Пример 19. Получение трет-бутил-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Смесь трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,500 г, 1,38 ммоль, 1 экв.), ACN (7 мл), 1-(2-изопропилфенил)пиперазина (0,337 г, 1,65 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (0,954 г, 6,9 ммоль, 5 экв.) нагревали и перемешивали при 80°C в течение 3 дней. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который дополни-

тельно очищали посредством колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16 (dd, $J=1,6, 7,4$ Гц, 1H), 7,09-6,94 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 3,89 (b, 1H), 3,75 (b, 1H), 3,40 (септ., $J=6,9$ Гц, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (t, $J=4,6$ Гц, 4H), 2,65-2,39 (m, 5H), 2,30 (dd, $J=6,1, 12,8$ Гц, 1H), 1,99-1,60 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 11H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 6H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 485,8.

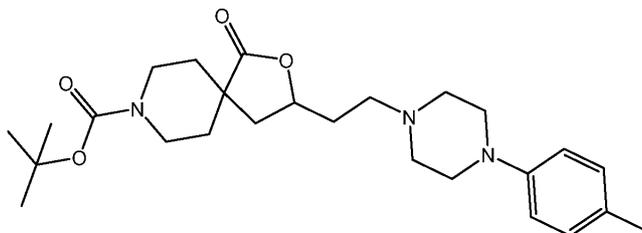


Пример 20. Получение трет-бутил-3-(2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для трет-бутил-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида на 1-(2-изопропилфенил)пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,07-6,96 (m, 3H), 6,95-6,87 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,87 (b, 1H), 3,72 (b, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (t, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,64 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,58 (t, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,28 (dd, $J=6,1, 12,9$ Гц, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,74-1,58 (m, 2H), 1,54-1,26 (m, 11H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 414,8.

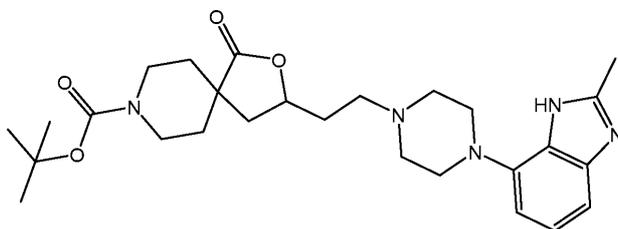


Пример 21. Получение трет-бутил-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,5 г, 4,11 ммоль, 1,1 экв.), THF (36 мл), 1-(п-толил)пиперазина (0,660 г, 3,74 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (0,416 г, 4,11 ммоль, 1,1 экв.) нагревали и перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,05 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,22-2,98 (m, 6H), 2,67-2,45 (m, 6H), 2,36 (dd, $J=6,2, 12,9$ Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,00-1,66 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,53-1,34 (m, 10H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 457,8.

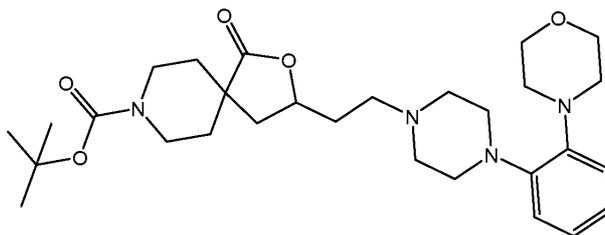


Пример 22. Получение трет-бутил-3-(2-(4-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,5 г, 1,38 ммоль, 1 экв.), THF (12 мл), 2-метил-7-(пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазола (0,549 г, 1,65 ммоль, 1,2 экв.) и триэтиламина (0,500 г, 4,95 ммоль, 3,5 экв.) нагревали и перемешивали при 70°C в течение 3 дней. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который сначала очищали посредством колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%). Полученные фракции дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на колонке C18 (ACN/ H_2O , 0~100%, вода/0,1% NH_4OH).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,16-6,97 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,40 (b, 4H), 3,17 (t, $J=11,1$ Гц, 1H), 3,06 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,68-2,42 (m, 9H), 2,36 (dd, $J=6,2, 13,0$ Гц, 1H),

1,99-1,66 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,54-1,33 (m, 10H).
MS (LC/MS, M+H⁺): 497,8.

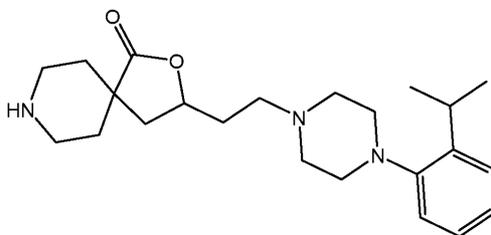


Пример 23. Получение трет-бутил-3-(2-(4-(2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для трет-бутил-3-(2-(4-(2-метил-1H-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены 4-(2-(пиперазин-1-ил)фенил)морфолина на 2-метил-7-(пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,94-6,87 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 5H), 3,34-2,84 (m, 10H), 2,67-2,37 (m, 6H), 2,31 (dd, J=6,2, 12,9 Гц, 1H), 1,93-1,59 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,47-1,30 (m, 10H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 528,8.

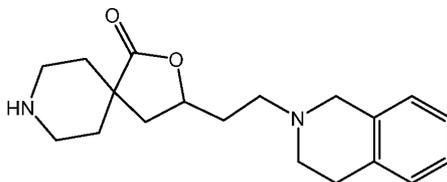


Пример 24. Получение 3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

К раствору трет-бутил-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,450 г, 0,930 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к.т. в течение 30 мин перед разбавлением с помощью MeOH и концентрировали *in vacuo* с получением продукта в виде соли TFA. Полученную соль TFA растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли смолу Amberlite IRA-400(OH). Обеспечивали перемешивание данной смеси при к.т. в течение 30 мин и затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением чистого продукта, представляющего собой свободное основание.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,16 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,07-6,93 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 3,44 (септ., J=6,9 Гц, 1H), 2,99 (dt, J=4,3, 12,6 Гц, 1H), 2,89 (dt, J=4,3, 13,2 Гц, 1H), 2,82 (t, J=4,7 Гц, 4H), 2,74-2,37 (m, 9H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,77-1,50 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 385,8.

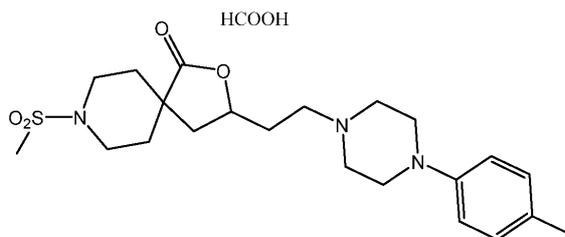


Пример 25. Получение 3-(2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением замены трет-бутил-3-(2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата на трет-бутил-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,18-7,09 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,25 (dt, J=5,0, 13,1 Гц, 1H), 3,10 (dt, J=5,0, 13,4 Гц, 1H), 2,99-2,88 (m, 3H), 2,85-2,61 (m, 5H), 2,55 (dd, J=6,1, 12,9 Гц, 1H), 2,09-1,95 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 3H), 1,63 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 314,8.

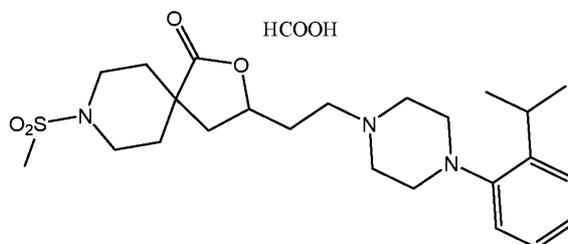


Пример 26. Получение 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Раствор 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (0,05 г, 0,14 ммоль, 1 экв.), дихлорметана (2 мл) и триэтиламина (0,44 г, 0,41 ммоль, 3 экв.) охлаждали до 0°C перед добавлением метансульфонилхлорида (0,032 г, 0,28 ммоль, 2 экв.) к раствору. Обеспечивали нагревание реакционного раствора до к.т. и перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и загружали на целит *in vacuo* и дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии на колонке C18 (ACN/H₂O, 0~100%, вода/0,1% муравьиная кислота).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,01 (d, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,13-2,95 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,62-2,31 (m, 7H), 2,19 (s, 3H), 1,97-1,57 (m, 7H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 435,8.

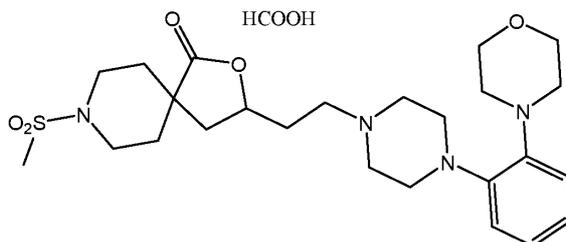


Пример 27. Получение 3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Указанное в заголовке соединения получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,23-7,08 (m, 3H), 4,67 (m, 1H), 3,70 (dt, J=4,8, 12,3 Гц, 1H), 3,61-3,47 (m, 2H), 3,40-3,09 (m, 11H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,56 (dd, J=6,4, 12,8 Гц, 1H), 2,29-2,10 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,75 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 463,7.

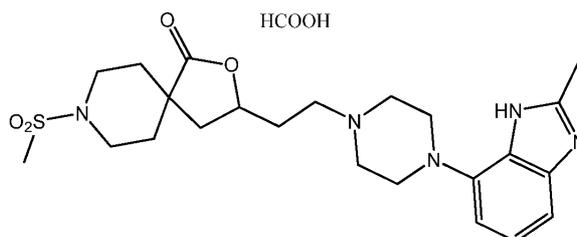


Пример 28. Получение 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Указанное в заголовке соединения получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 3-(2-(4-(2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,13-6,90 (m, 4H), 4,67 (m, 1H), 3,86 (t, J=4,6 Гц, 4H), 3,70 (dt, J=4,7, 12,3 Гц, 1H), 3,61-3,08 (m, 16H), 3,04 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,56 (dd, J=5,9, 13,0 Гц, 1H), 2,29-2,11 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,75 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 507,2.

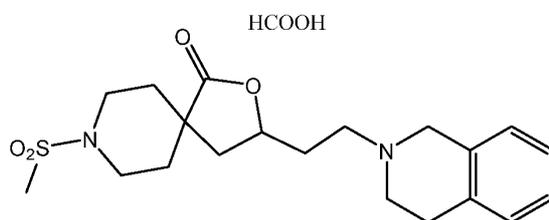


Пример 29. Получение 3-(2-(4-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 3-(2-(4-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,47-7,26 (m, 2H), 7,04 (d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,79-3,28 (m, 12H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,58 (dd, $J=5,9, 12,9$ Гц, 1H), 2,38-2,14 (m, 2H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,75 (m, 1H).

MS (LC/MS, $M+H^+$): 476,2.

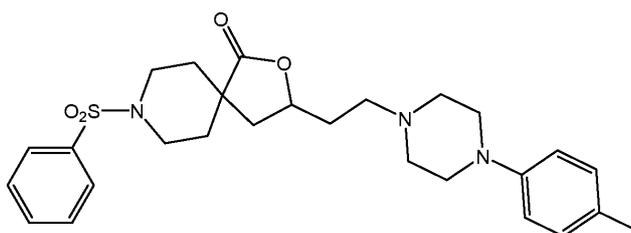


Пример 30. Получение 3-(2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 3-(2-(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на 3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31-7,21 (m, 3H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,70 (dt, $J=4,9, 12,3$ Гц, 1H), 3,53 (dt, $J=5,2, 12,5$ Гц, 1H), 3,39 (t, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,31-3,10 (m, 5H), 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,56 (dd, $J=6,0, 12,9$ Гц, 1H), 2,30-2,12 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,75 (m, 1H).

MS (LC/MS, $M+H^+$): 392,7.

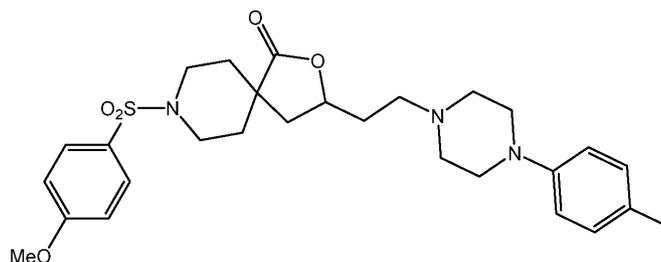


Пример 31. Получение 8-(фенилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены бензолсульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,00 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,10 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,75-2,44 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (dd, $J=6,1, 13,0$ Гц, 1H), 2,02-1,77 (m, 4H), 1,72-1,53 (m, 3H).

MS (LC/MS, $M+H^+$): 498,2.

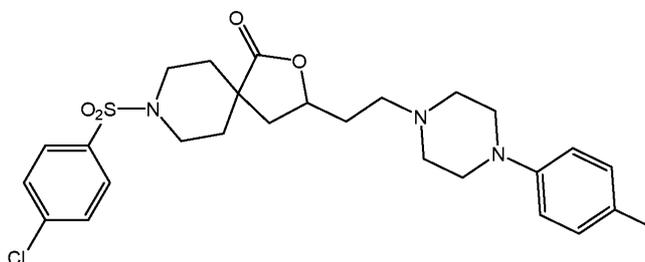


Пример 32. Получение 8-((4-метоксифенил)сульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 4-метоксибензолсульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,99 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,91 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,04 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,95 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57-2,39 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (dd, $J=6,1, 12,9$ Гц, 1H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,86-1,50 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 528,2.

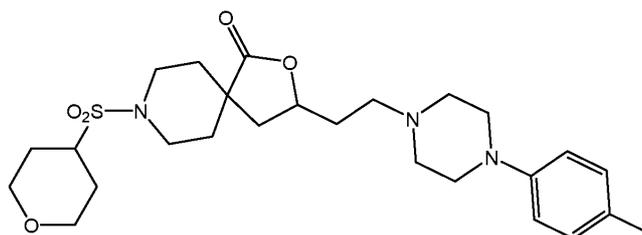


Пример 33. Получение 8-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 4-хлорбензолсульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,69 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,02 (t, $J=4,7$ Гц, 4H), 2,96 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,59-2,34 (m, 6H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (dd, $J=5,9, 12,9$ Гц, 1H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,66-1,49 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 532,2.

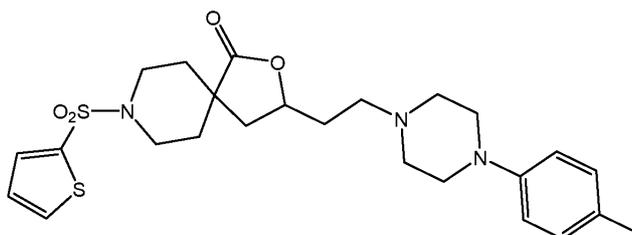


Пример 34. Получение 8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены тетрагидро-2H-пиран-4-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,08 (dd, $J=3,6, 11,5$ Гц, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 4H), 3,41-3,30 (m, 3H), 3,22-3,06 (m, 5H), 2,69-2,47 (m, 6H), 2,30 (dd, $J=6,1, 12,9$ Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,03-1,65 (m, 9H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 506,2.

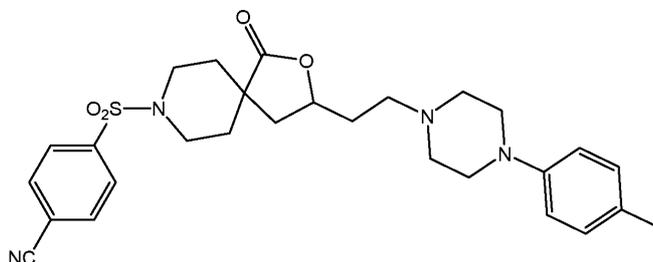


Пример 35. Получение 8-(тиофен-2-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены тиофен-2-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (dd, $J=1,2, 5,0$ Гц, 1H), 7,46 (dd, 1,3, 3,8 Гц, 1H), 7,06 (dd, $J=3,8, 5,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,46 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 5H), 2,92 (m, 1H), 2,61-2,41 (m, 6H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (dd, $J=6,0, 13,0$ Гц, 1H), 2,04-1,88 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 504,1.

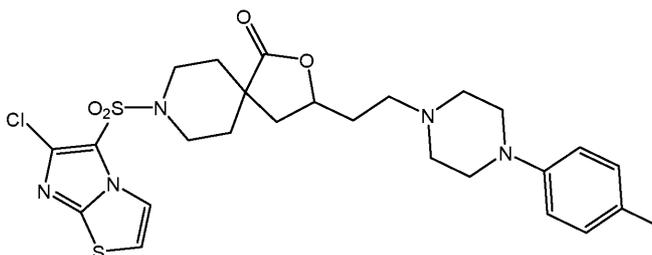


Пример 36. Получение 4-((1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)сульфонил)бензонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 4-цианобензолсульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,85 (d, 7,8 Гц, 2H), 7,08 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 5H), 2,68-2,48 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (dd, $J=6,0, 13,0$ Гц, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,97-1,65 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 523,2.

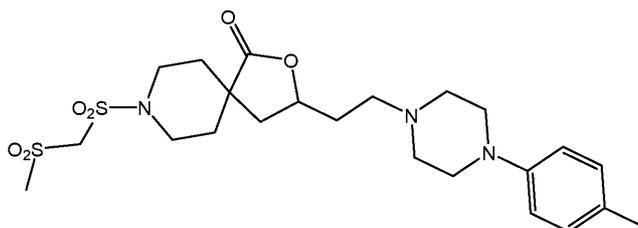


Пример 37. Получение 8-((6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 5H), 2,67-2,47 (m, 6H), 2,32-2,21 (m, 4H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,82-1,65 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 578,1.

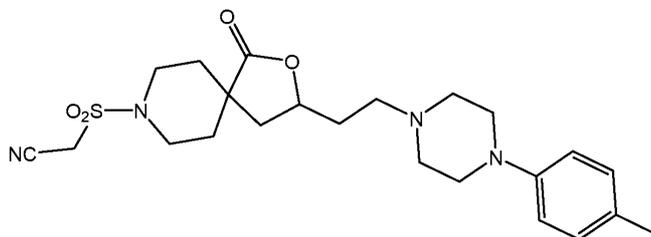


Пример 38. Получение 8-(((метилсульфонил)метил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены (метилсульфонил)метансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,73-2,52 (m, 6H), 2,37 (dd, $J=6,1, 12,9$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 4H), 1,85-1,65 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 514,2.

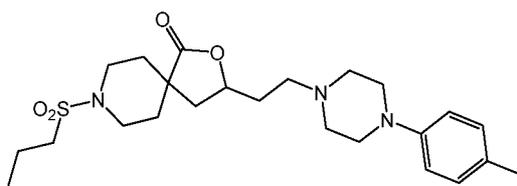


Пример 39. Получение 2-((1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)сульфонил)ацетонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены цианометансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,18 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,73-2,54 (m, 6H), 2,34 (dd, $J=6,1, 13,0$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 461,2.

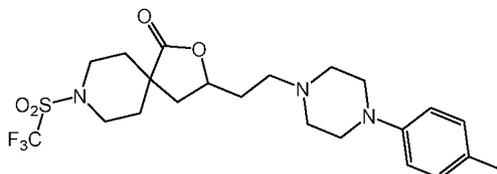


Пример 40. Получение 8-(пропилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 1-пропансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,34-3,25 (m, 1H), 3,16 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,69-2,50 (m, 6H), 2,30 (dd, $J=6,0, 12,9$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,65 (m, 9H), 1,07 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 464.

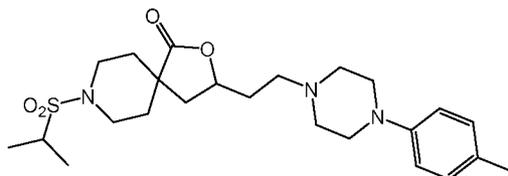


Пример 41. Получение 3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-8-((трифторметил)сульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены трифторметансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,96 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,70-3,23 (b, 3H), 3,03 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,56-2,38 (m, 6H), 2,19 (dd, $J=6,2, 12,9$ Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,86-1,52 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 490.

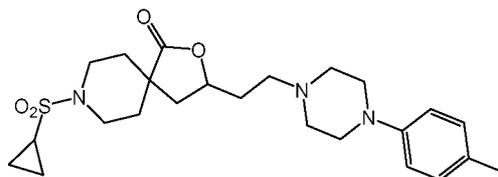


Пример 42. Получение 8-(изопропилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 2-пропансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,12-2,94 (m, 5H), 2,58-2,36 (m, 6H), 2,18 (dd, $J=6,0, 12,9$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,71-1,45 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 464.

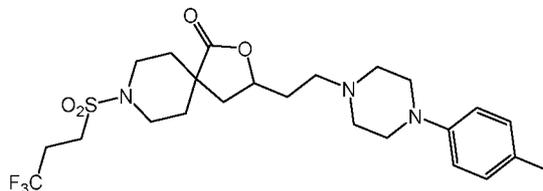


Пример 43. Получение 8-(циклопропилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены циклопропансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,36-2,25 (m, 5H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,98-1,65 (m, 5H), 1,23-1,11 (m, 2H), 1,07-0,95 (m, 2H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 462.

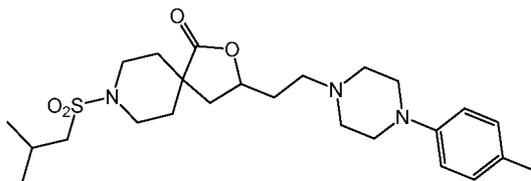


Пример 44. Получение 3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-8-((3,3,3-трифторпропил)сульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 3,3,3-трифторпропан-1-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,72 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,38-3,27 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,09-2,93 (m, 6H), 2,59-2,36 (m, 8H), 2,17 (dd, $J=5,9, 13,0$ Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,85-1,56 (m, 5H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 518.

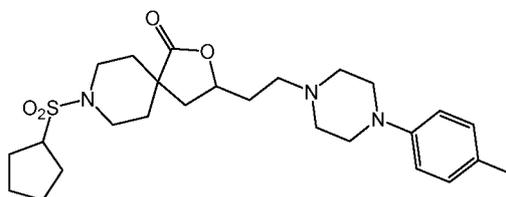


Пример 45. Получение 8-(изобутилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены изобутансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,85 (d, J=8,5 Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,16 (t, J=4,8 Гц, 4H), 2,79 (dd, J=2,2, 6,6 Гц, 2H), 2,70-2,49 (m, 6H), 2,37-2,20 (m, 5H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,97-1,67 (m, 5H), 1,12 (d, J=6,7 Гц, 6H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 478.

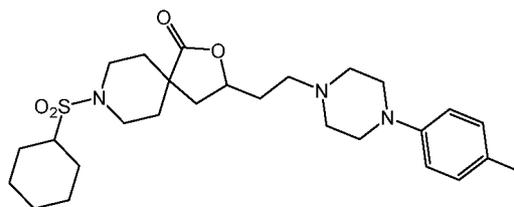


Пример 46. Получение 8-(циклопентилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены циклопентансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,6 Гц, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,42-3,22 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 3,03 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,57-2,37 (m, 6H), 2,18 (dd, J=6,1, 12,9 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,95-1,42 (m, 15H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 490.

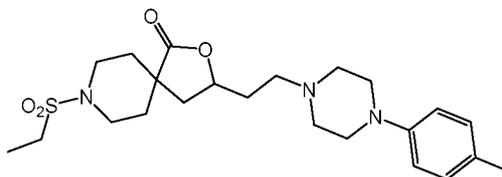


Пример 47. Получение 8-(циклогексилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены циклогексансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (d, J=8,3 Гц, 2H), 6,72 (d, J=8,4 Гц, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,03 (t, J=4,9 Гц, 4H), 2,77 (tt, J=3,4, 12,0 Гц, 1H), 2,59-2,36 (m, 6H), 2,19 (dd, J=6,0, 12,9 Гц, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,06-1,94 (b, 2H), 1,91-1,72 (m, 6H), 1,72-1,49 (m, 4H), 1,37 (qd, J=3,3, 12,3 Гц, 2H), 1,23-0,99 (m, 3H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 504.

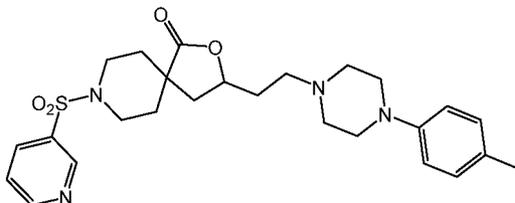


Пример 48. Получение 8-(этилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены этансульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,98 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,70-2,48 (m, 6H), 2,31 (dd, $J=6,2, 13,0$ Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,96-1,66 (m, 5), 1,38 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 450.

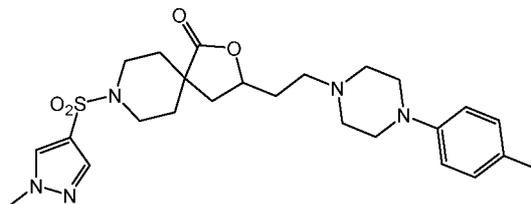


Пример 49. Получение 8-(пиридин-3-илсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены пиридин-3-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,00 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,84 (dd, $J=1,5, 4,8$ Гц, 1H), 8,06 (dt, $J=1,9, 8,0$ Гц, 1H), 7,5 (dd, $J=4,9, 7,9$ Гц, 1H), 7,08 (d, $J=8,3$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,24-3,05 (m, 6H), 2,66-2,47 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (dd, $J=6,0, 13,0$ Гц, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,96-1,64 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 499.

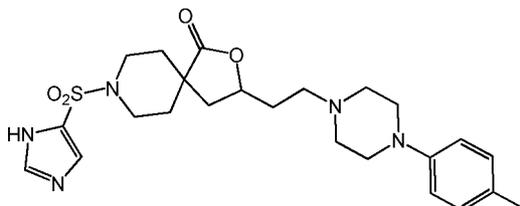


Пример 50. Получение 8-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,07 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,13 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,67-2,48 (m, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (dd, $J=6,1, 12,9$ Гц, 1H), 2,11-1,96 (m, 2H), 1,96-1,64 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 502.

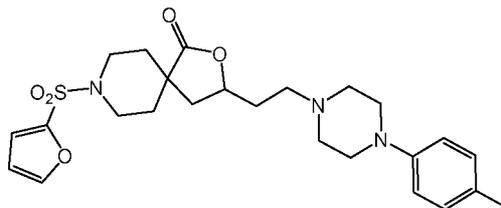


Пример 51. Получение 8-((1H-имидазол-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(*p*-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формиата за исключением замены 1H-имидазол-4-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,58 (b, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,40-3,05 (m, 10H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,38 (dd, $J=5,7, 12,9$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,19-1,91 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,72-1,58 (m, 1H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 488.

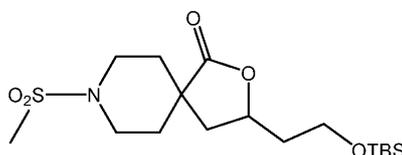


Пример 52. Получение 8-(фуран-2-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он-формата за исключением замены фуран-2-сульфонилхлорида на метансульфонилхлорид и очистки указанного в заголовке соединения посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,02 (d, J=3,4 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,52 (dd, J=1,7, 3,3 Гц, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 5H), 2,68-2,46 (m, 6H), 2,33-2,18 (m, 4H), 2,07-1,79 (m, 4H), 1,79-1,60 (m, 3H).

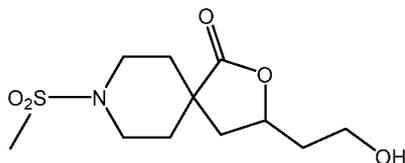
MS (LC/MS, M+H⁺): 488.



Пример 53. Получение 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Смесь 8-бензил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (3,25 г, 8,04 ммоль, 1 экв.), Pd/C (0,65 г, 20 вес.%) и MeOH (54 мл) перемешивали при к.т. при 1 атм. H₂ (заполненный баллон) в течение ночи. Смесь фильтровали через пробку из целита, промывали с помощью MeOH (50 мл) и концентрировали in vacuo с получением неочищенного масла. Неочищенное масло (2,43 г) растворяли в дихлорметане (50 мл) с последующим добавлением триэтиламина (5,55 мл, 38,8 ммоль, 5 экв.). Охлаждали до 0°C перед добавлением метансульфонилхлорида (2,83 г, 13,0 ммоль, 1,1 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивание в течение 30 мин. На данном этапе реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и затем экстрагировали с помощью дихлорметана (3×50 мл), объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (EtOAc/DCM, 0~10%).

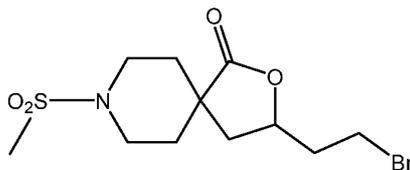
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,61 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,37-3,18 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,21 (dd, J=6,0, 13,0 Гц, 1H), 2,02-1,91 (m, 2H), 1,91-1,62 (m, 5H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



Пример 54. Получение 3-(2-гидроксиэтил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для трет-бутил-3-(2-гидроксиэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены 3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на трет-бутил-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат и очистки продукта сначала посредством колоночной хроматографии на колонке C18 (ACN/H₂O, 0~100%, вода/0,1% муравьиная кислота) с последующей очисткой на колонке с силикагелем (MeOH/DCM, 0~10%).

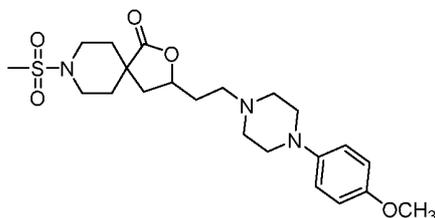
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,73 (m, 1H), 3,84 (t, J=5,5 Гц, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,33 (dd, J=6,0, 13,0 Гц, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,10-1,71 (m, 6H).



Пример 55. Получение 3-(2-бромэтил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Раствор 3-(2-гидроксиэтил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (0,890 г, 3,21 ммоль, 1 экв.) и дихлорметана (12 мл) охлаждали до 0°C перед последовательным добавлением трифенилфосфина (1,26 г, 4,81 ммоль, 1,5 экв.) и тетрабромида углерода (1,6 г, 4,81 ммоль, 1,5 экв.) к раствору. Обеспечивали нагревание реакционного раствора до к.т. в течение 4 ч. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенной смеси. Данную смесь суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и фильтровали 2× с применением диэтилового эфира с промывкой осадков на фильтре. Конечный фильтрат загружали на целит *in vacuo* и дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии (EtOAc/DCM, 0~40%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 4,72 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,54 (dd, J=5,3, 7,6 Гц, 2H), 3,44-3,25 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,34 (dd, J=6,0, 12,9 Гц, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 3H).

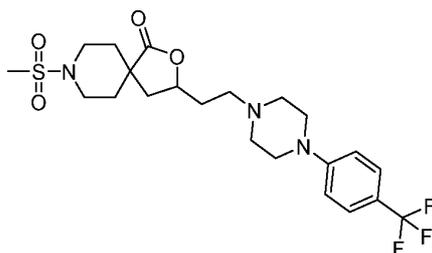


Пример 56. Получение 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Раствор 3-(2-бромэтил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она (50 мг, 0,147 ммоль, 1 экв.), 1-(4-метоксифенил)-пиперазина (59,33 мг, 0,308 ммоль, 2,1 экв.) и ацетонитрила (2 мл) подвергли воздействию микроволнового излучения в течение 1 ч при 120°C. Затем растворитель выпаривали *in vacuo* и продукт суспендировали в 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали в дихлорметане (3×15 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенной смеси, которую затем растворяли в дихлорметане и очищали с помощью колоночной хроматографии (метанол/дихлорметан, 0~10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,4 (d, J=9,2 Гц, 2H), 6,5 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,1 (t, J=7,1 Гц, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,56 (t, J=7,1 Гц, 2H), 2,29 (dd, J=7,2, 6 Гц, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,99-1,71 (m, 6H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 452.

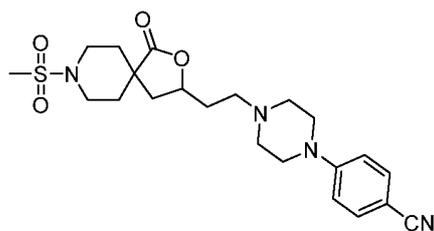


Пример 57. Получение 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что 1-(4-трифторметилфенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,5 (d, J=8,76 Гц, 2H), 6,94 (d, J=8,7 Гц, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,46-3,28 (m, 7H), 2,83 (s, 3H), 2,67-2,55 (m, 6H), 2,3 (dd, J=7,1, 6,1 Гц, 1H), 2,11-2,01 (m, 2H), 2,0-1,74 (m, 5H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 490.

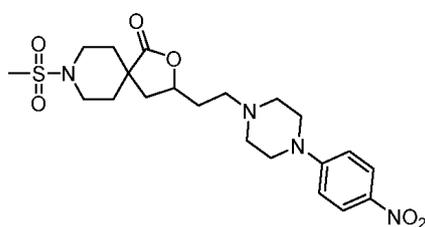


Пример 58. Получение 4-(4-(2-(8-(метилсульфонил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,44 ммоль, 3 экв.) в смесь, подлежащую обработке микроволновым излучением, и 1-(4-цианофенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,64-2,52 (m, 6H), 2,28 (dd, $J=6,8, 5,9$ Гц, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,96-1,74 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 447.

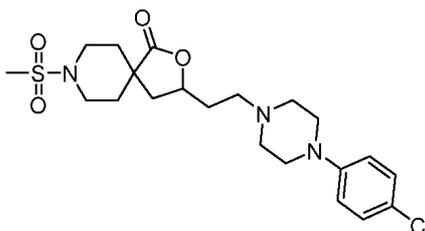


Пример 59. Получение 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что его подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 1,5 ч при 120°C и 1-(4-нитрофенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 4H), 3,36-3,28 (m, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,67-2,5 (b, 6H), 2,28 (dd, $J=6,8, 5,9$ Гц, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,95-1,72 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 467.

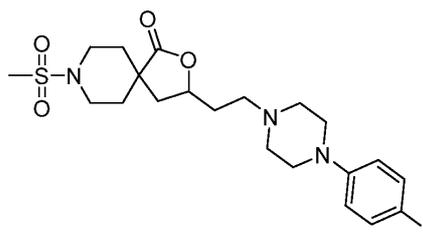


Пример 60. Получение 3-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что его подвергали воздействию микроволнового излучения в течение 2 ч при 120°C и 1-(4-хлорфенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,19 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 4,6 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 3H), 3,15 (t, $J=4,9$ Гц, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,66-2,52 (m, 6H), 2,27 (dd, $J=6,8, 5,9$ Гц, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,97-1,7 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 456.

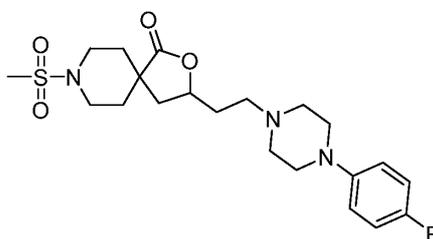


Пример 61. Получение 3-(2-(4-(4-йодфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что 1-(4-йодфенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,4-3,24 (m, 3H), 3,15 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,62-2,5 (m, 6H), 2,26 (dd, $J=6,8, 6$ Гц, 1H), 2,0-1,96 (m, 2H), 1,95-1,69 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 548.

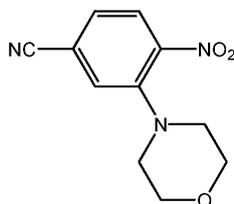


Пример 62. Получение 3-(2-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали и очищали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением того, что 1-(4-фторфенил)-пиперазин заменяли на 1-(4-метоксифенил)-пиперазин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,94 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,4-3,24 (m, 3H), 3,1 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,8 (s, 3H), 2,65-2,5 (m, 6H), 2,27 (dd, $J=6,7, 5,9$ Гц, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,97-1,69 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 440.

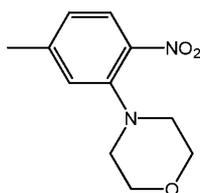


Получение 3-морфолино-4-нитробензонитрила.

Раствор 3-фтор-4-нитробензонитрила (0,6 г, 3,61 ммоль, 1 экв.) и морфолина (0,629 г, 7,22 ммоль, 2 экв.) в диметилсульфоксиде (6,57 мл) нагревали при 60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J=1,6, 8,3$ Гц, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,11 (m, 4H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 234.

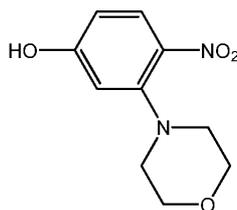


Получение 4-(5-метил-2-нитрофенил)морфолина.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-морфолино-4-нитробензонитрила за исключением замены 2-фтор-4-метил-1-нитробензола на 3-фтор-4-нитробензонитрил.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,76 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,93 (b, 1H), 6,88 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,86 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,40 (s, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 223.

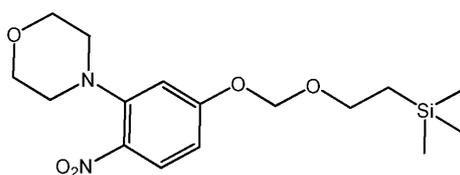


Получение 3-морфолино-4-нитрофенола.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-морфолино-4-нитробензонитрила за исключением замены 3-фтор-4-нитрофенола на 3-фтор-4-нитробензонитрил.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,90 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=2,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,02 (m, 4H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 225.

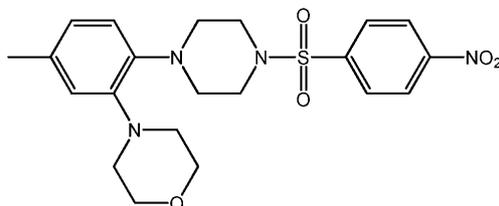


Получение 4-(2-нитро-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)морфолина.

Раствор 3-морфолино-4-нитрофенола (1,34 г, 5,98 ммоль, 1 экв.), 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорида (1,05 г, 6,28 ммоль, 1,05 экв.) и N,N -диизопропилэтиламина (2,31 г, 17,9 ммоль, 3 экв.) в дихлорметане (30,0 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционный раствор разбавляли с помощью 40 мл воды и экстрагировали с помощью дихлорметана (3×40 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 6,68 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,74 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 0,94 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 355.



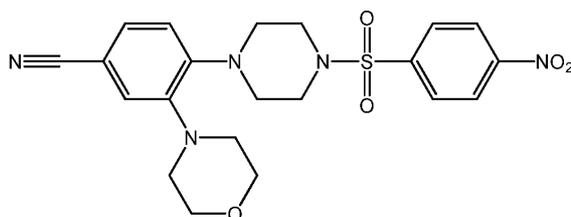
Получение 4-(5-метил-2-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)морфолина.

Смесь 4-(5-метил-2-нитрофенил)морфолина (1,58 г, 7,11 ммоль, 1 экв.), Pd на угле (316 мг, 20 вес.%) и метанола (72 мл) перемешивали при 25°C при 1 атм. H_2 (заполненный баллон) в течение 48 ч. Смесь фильтровали через пробку из целита, промывали с помощью метанола (50 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения, 4-метил-2-морфолиноанилина.

(((4-Нитрофенил)сульфонил)азандил)бис(этан-2,1-диил)бис(4-нитробензолсульфонат) (1,0 г, 1,5 ммоль, 1 экв.), 4-метил-2-морфолиноанилин (0,346 г, 1,8 ммоль, 1,2 экв.), N,N -диизопропилэтиламин (1,55 г, 12,0 ммоль, 4 экв.) и ацетонитрил (4,7 мл) смешивали в реакционном флаконе (10 мл) для обработки микроволновым излучением, оснащенный крышкой для доступа к флакону без его открытия. В реакционных флаконах, содержащих смесь, осуществляли реакцию в устройстве для обработки микроволновым излучением в течение 1 ч при 175°C . Через 1 ч растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали с помощью HCl (10%, 3×30 мл) и насыщенного раствора NaHO_3 (40 мл). Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Указанное в заголовке соединение очищали посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат/дихлорметан, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,44 (d, $J=8,9$ Гц, 2H), 8,02 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,74 (b, 1H), 3,71 (t, $J=4,2$ Гц, 4H), 3,24 (b, 8H), 3,05 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 447.

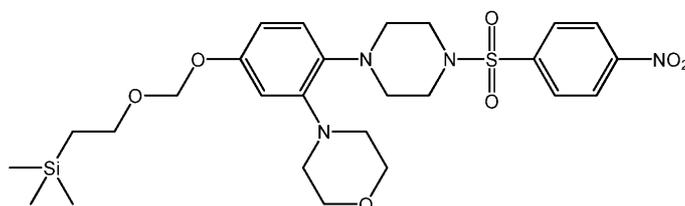


Получение 3-морфолино-4-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)бензонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 4-(5-метил-2-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)морфолина за исключением замены 3-морфолино-4-нитробензонитрила на 4-(5-метил-2-нитрофенил)морфолин и 4-амино-3-морфолинобензонитрила на 4-метил-2-морфолиноанилин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (dd, J=1,8, 8,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,73 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,36 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 3,02 (t, J=4,3 Гц, 4H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 458.



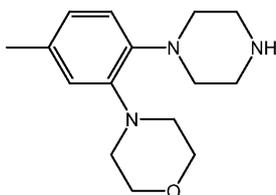
Получение

4-(2-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)морфолина.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 4-(5-метил-2-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)морфолина за исключением замены 4-(2-нитро-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)морфолина на 4-(5-метил-2-нитрофенил)морфолин и 2-морфолино-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)анилина на 4-метил-2-морфолиноанилин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,41 (d, J=8,8 Гц, 2H), 8,01 (d, J=8,7 Гц, 2H), 6,80 (d, J=8,7 Гц, 1H), 6,67 (dd, J=2,7, 8,7 Гц, 1H), 6,60 (d, J=2,6 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,68 (t, J=4,4 Гц, 4H), 3,23 (b, 4H), 3,16 (b, 4H), 3,03 (b, 4H), 0,95 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 579.



Получение 4-(5-метил-2-(пиперазин-1-ил)фенил)морфолина.

Карбонат калия (1,5 г, 10,8 ммоль, 12 экв.) добавляли к смеси ацетонитрила и диметилсульфоксида (CH₃CN/DMSO 49:1, 2,4 мл) и нагревали до 50°C. Тиофенол (0,988 г, 8,96 ммоль, 10 экв.) добавляли по каплям с помощью шприца к смеси при перемешивании. Через 30 мин добавляли по каплям раствор 4-(5-метил-2-(4-((4-нитрофенил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)морфолина (0,410 г, 0,896 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле и диметилсульфоксиде (ацетонитрил/диметилсульфоксид 49:1, 4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, гасили с помощью избытка раствора NaOH (40%) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали с помощью дихлорметана (5×30 мл) и органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали in vacuo с получением неочищенного масла. Масло очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (ацетонитрил в H₂O, градиент 1~100% с 0,1% муравьиной кислотой) с получением соли муравьиной кислоты необходимого пиперазина. Соль растворяли в дихлорметане, промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и органическую фазу концентрировали in vacuo с получением продукта.

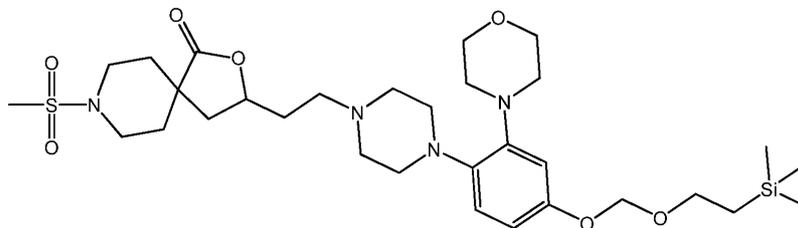
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,87-6,76 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,84 (t, J=4,5 Гц, 4H), 3,18 (b, 4H), 3,07 (b, 4H), 2,98 (b, 4H), 2,29 (s, 3H).

MS (LC/MS, M+H⁺): 262.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для трет-бутил-3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены 3-морфолино-4-(пиперазин-1-ил)бензонитрила на 4-(5-метил-2-(пиперазин-1-ил)фенил)морфолин.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (dd, $J=1,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,89-3,73 (m, 5H), 3,40-2,98 (m, 10H), 2,72-2,45 (m, 6H), 2,37 (dd, $J=6,1, 12,8$ Гц, 1H), 2,03-1,67 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,54-1,38 (m, 10H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 554.

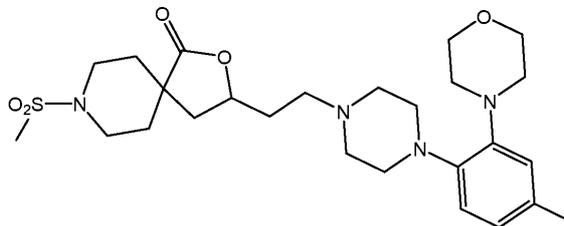


Получение 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(2-морфолино-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для трет-бутил-3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата за исключением замены 4-(2-(пиперазин-1-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)морфолина на 4-(5-метил-2-(пиперазин-1-ил)фенил)морфолин и 3-(2-бромэтил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она на трет-бутил-3-(2-бромэтил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,83 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=2,7, 8,6$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,81 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,74 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,21-2,94 (b, 8H), 2,80 (s, 3H), 2,70-2,41 (m, 6H), 2,30 (dd, $J=5,6, 12,9$ Гц, 1H), 2,08-1,67 (m, 7H), 0,95 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 653.



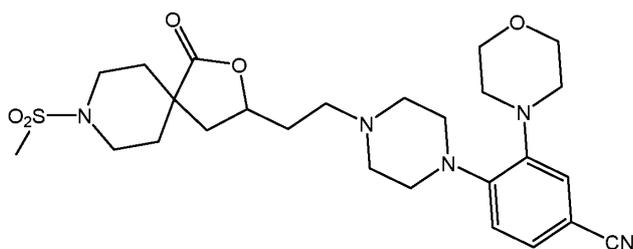
Получение 3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Обеспечивали перемешивание раствора трет-бутил-3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,077 г, 0,142 ммоль, 1 экв.) в смеси трифторуксусная кислота:дихлорметан (1:3, 2 мл) при 25°C в течение 30 мин. Реакционный раствор разбавляли метанолом (2 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. Полученное вещество растворяли в дихлорметане (10 мл) и промывали с помощью нас. раствора NaHCO_3 (водн.) (10 мл). Водный слой снова промывали с помощью дихлорметана (2×10 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения в виде свободного основания.

Полученное свободное основание (0,052 г, 0,114 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (2 мл), охлаждали до 0°C и добавляли триметиламин (0,058 г, 0,57 ммоль, 5 экв.) и метансульфонилхлорид (0,026 г, 0,228 ммоль, 2 экв.). Обеспечивали перемешивание реакционного раствора при 25°C в течение 30 мин и затем концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного твердого вещества. Указанное в заголовке соединение очищали посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (метанол/дихлорметан, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,79-6,68 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,75 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,37-2,88 (b, 11H), 2,74 (s, 3H), 2,69-2,33 (b, 6H), 2,27-2,16 (m, 4H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,92-1,62 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 521.

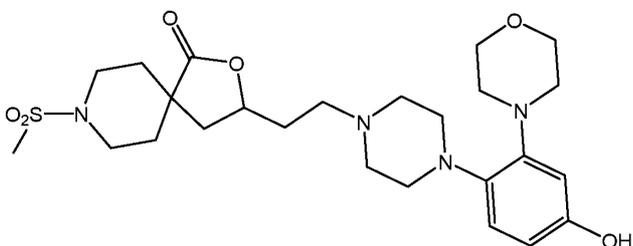


Получение 4-(4-(2-(8-(метилсульфонил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)-3-морфолинобензонитрила.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой для 3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она за исключением замены трет-бутил-3-(2-(4-(4-циано-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата на 3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,29 (dd, $J=1,8, 8,3$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,85 (t, $J=4,3$ Гц, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,55-2,96 (b, 11H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,40 (b, 6H), 2,30 (dd, $J=6,0, 12,9$ Гц, 1H), 2,12-1,99 (m, 2H), 1,99-1,71 (m, 5H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 532.



Получение 3-(2-(4-(4-гидрокси-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она.

Во флакон небольшого объема добавляли 8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(2-морфолино-4-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-он (0,190 г, 0,291 ммоль, 1 экв.) и растворяли в гексаметилфосфорамиде (1,5 мл). Добавляли тригидрат фторида тетра-*n*-бутиламмония (0,230 г, 0,873 ммоль, 3 экв.) с последующим добавлением 300 мг молекулярных сит 4 Å. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч перед фильтрованием и концентрированием *in vacuo* с получением неочищенного масла. Указанное в заголовке соединение очищали посредством колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (метанол/дихлорметан, 0~10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,70 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,40-6,32 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,75 (t, $J=4,3$ Гц, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,38-2,84 (b, 11H), 2,74 (s, 3H), 2,70-2,33 (b, 6H), 2,21 (dd, $J=5,9, 12,8$ Гц, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,79-1,60 (m, 3H).

MS (LC/MS, $\text{M}+\text{H}^+$): 523.

Составы.

Настоящее изобретение также относится к композициям или составам, которые содержат модуляторы активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7 в соответствии с настоящим изобретением. В целом композиции согласно настоящему изобретению содержат эффективное количество одного или более соединений по настоящему изобретению и их солей в соответствии с настоящим изобретением, которые являются эффективными для обеспечения модуляции активности 5-гидрокситриптаминаового рецептора 7, и одно или более вспомогательных веществ.

Для целей настоящего изобретения термин "вспомогательное вещество" и "носитель" применяют взаимозаменяемо по всему описанию настоящего изобретения и указанные термины определены в данном документе как "ингредиенты, которые применяют в практике составления безопасной и эффективной фармацевтической композиции".

Специалисту, занимающемуся составлением, будет понятно, что вспомогательные вещества применяют в основном для обеспечения доставки безопасного, устойчивого и эффективного фармацевтического средства, при этом они служат не только в качестве части общей среды-носителя для доставки, но также в качестве средства для достижения эффективного поглощения реципиентом активного ингредиента. Вспомогательное вещество может выполнять простую и непосредственную роль в качестве инертного наполнителя или вспомогательное вещество, применяемое в данном документе, может представлять собой часть стабилизирующих pH системы или покрытия для обеспечения безопасной доставки ингредиентов в желудок. Специалист, занимающийся составлением, также может использовать тот факт, что соединения по настоящему изобретению характеризуются улучшенной клеточной активностью, фарма-

кокинетическими свойствами, а также улучшенной биодоступностью при пероральном приеме.

Принципы настоящего изобретения также предусматривают фармацевтические композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, и одно или более из фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ или разбавителей. Примеры таких носителей широко известны специалистам в данной области техники и могут быть получены в соответствии с приемлемыми фармацевтическими процедурами, такими как, например, описанные в литературе Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е издание, под ред. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания (1985), полное раскрытие которой включено посредством ссылки в данный документ для всех целей. Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый" относится к веществу, которое является приемлемым для применения в фармацевтических вариантах применения с токсикологической точки зрения и не вступает в неблагоприятное взаимодействие с активным ингредиентом. Соответственно фармацевтически приемлемые носители представляют собой носители, которые являются совместимыми с другими ингредиентами в составе и являются биологически приемлемыми. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

Соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения можно вводить перорально или парентерально, в чистом виде или в комбинации с традиционными фармацевтическими носителями. Применяемые твердые носители могут включать одно или более веществ, которые также могут действовать в качестве ароматизирующих средств, смазывающих средств, солюбилизаторов, суспендирующих средств, наполнителей, веществ, способствующих скольжению, вспомогательных средств для прессования, связующих средств или разрыхляющих средств для таблеток или инкапсулирующих материалов. Соединения могут быть составлены традиционным способом, например способом, подобным применяемому для известных модуляторов активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7. Составы для перорального приема, содержащие соединение, раскрытое в данном документе, могут предусматривать любую традиционно применяемую форму для перорального приема, в том числе таблетки, капсулы, формы для трансбуккального приема, пастилки, леденцы и жидкости для перорального приема, суспензии или растворы. В случае порошков носитель может быть тонкоизмельченным твердым веществом, которое представляет собой смесь с тонкоизмельченным соединением. В случае таблеток соединение, раскрытое в данном документе, может быть смешано с носителем, характеризующимся необходимыми свойствами прессования, в подходящих пропорциях и спрессовано в необходимую форму и размер. Порошки и таблетки могут содержать до 99% соединения.

Капсулы могут содержать смеси одного или более соединений, раскрытых в данном документе, с инертным наполнителем(наполнителями) и/или разбавителем(разбавителями), такими как фармацевтически приемлемые виды крахмала (например, кукурузный, картофельный или маниоковый крахмал), сахара, искусственные подслащивающие средства, виды порошкообразной целлюлозы (например, виды кристаллической и микрокристаллической целлюлозы), виды муки, виды желатина, камеди и т.п.

Пригодные таблетированные составы могут быть получены посредством традиционного прессования, способов влажного гранулирования или сухого гранулирования, и в них используются фармацевтически приемлемые разбавители, связующие средства, смазывающие средства, разрыхлители, средства модифицирования поверхности (в том числе поверхностно-активные вещества), суспендирующие или стабилизирующие средства, в том числе без ограничения стеарат магния, стеариновая кислота, лаурилсульфат натрия, тальк, сахара, лактоза, декстрин, крахмал, желатин, целлюлоза, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин, альгиновая кислота, аравийская камедь, ксантановая камедь, цитрат натрия, сложные силикаты, карбонат кальция, глицин, сахароза, сорбит, дикальцийфосфат, сульфат кальция, лактоза, каолин, маннит, хлорид натрия, легкоплавкие воски и ионообменные смолы. Средства модифицирования поверхности включают неионогенные и анионные средства модифицирования поверхности. Иллюстративные примеры средств модифицирования поверхности включают без ограничения полоксамер 188, бензалкония хлорид, стеарат кальция, цетостеариловый спирт, цетомакрогол, представляющий собой эмульсионный воск, сложные эфиры сорбитана, коллоидный диоксид кремния, фосфаты, додецилсульфат натрия, алюмосиликат магния и триэтаноламин. В случае составов для перорального приема в данном документе можно использовать стандартные составы с отсроченным или замедленным высвобождением для изменения поглощения соединения(соединений). Состав для перорального приема также может предусматривать введение соединения, раскрытого в данном документе, в воде или фруктовом соке, содержащих при необходимости подходящие солюбилизаторы или эмульгаторы.

Жидкие носители могут использоваться в получении растворов, суспензий, эмульсий, сиропов, настоек и для доставки путем ингаляции. Соединение в соответствии с принципами настоящего изобретения можно растворять или суспендировать в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель или смесь их обоих, или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подсластители, ароматизирующие средства, суспендирующие средства, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы и осморегуляторы. При-

меры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают без ограничения воду (в частности, содержащую добавки, описанные в данном документе, например производные целлюлозы, такие как раствор натрий-карбоксиметилцеллюлозы), спирты (в том числе одноатомные спирты и многоатомные спирты, например гликоли) и их производные и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). В случае парентерального введения носитель может представлять собой масляный сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристат. Стерильные жидкие носители применяют в стерильных композициях в жидкой форме для парентерального введения. Жидкий носитель для композиций под давлением может представлять собой галогенированный углеводород или другие фармацевтически приемлемые пропелленты.

Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, можно использовать посредством, например, внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции. Стерильные растворы также можно вводить внутривенно. Композиции для перорального введения могут быть либо в жидкой, либо в твердой форме.

Предпочтительно фармацевтическая композиция представлена в виде стандартной лекарственной формы, например в виде таблеток, капсул, порошков, растворов, суспензий, эмульсий, гранул или суппозитория. В такой форме фармацевтическая композиция может быть дополнительно разделена на однократную(однократные) дозу(дозы), содержащую(содержащие) подходящие количества соединения. Стандартные лекарственные формы могут представлять собой упакованные композиции, например пакированные порошки, флаконы, ампулы, предварительно заполненные шприцы или саше, содержащие жидкости. В качестве альтернативы стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу или таблетку как таковую или она может представлять собой подходящее количество любых таких композиций в упакованной форме. Такая стандартная лекарственная форма может содержать от приблизительно 1 мг/кг соединения до приблизительно 500 мг/кг соединения и может быть получена в виде одной дозы или в виде двух или более доз. Такие дозы можно вводить любым способом, пригодным для направления соединения(соединений) в кровоток реципиента, в том числе перорально, с помощью имплантатов, парентерально (в том числе внутривенные, внутривенные и подкожные инъекции), ректально, вагинально и трансдермально.

Понятно, что при введении для лечения или подавления конкретного болезненного состояния или нарушения эффективная дозировка может изменяться в зависимости от конкретного используемого соединения, способа введения и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также различных физических факторов, связанных с индивидуумом, лечение которого осуществляют. В случае терапевтических вариантов применения соединение в соответствии с принципами настоящего изобретения может быть предусмотрено для уже страдающего от заболевания пациента в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного облегчения симптомов заболевания и его осложнений. Дозировка, подлежащая применению в лечении конкретного индивидуума, как правило, должна быть субъективно определена лечащим врачом. Охваченные переменные включают конкретное условие и его состояние, а также рост, возраст и характер реакции пациента.

В некоторых случаях может быть необходимо вводить соединение непосредственно в дыхательные пути пациента с применением устройств, таких как без ограничения дозирующие ингаляторы, управляемые дыханием ингаляторы, ингаляторы сухого порошка для многократного приема, насосы, активируемые нажатием дозаторы для распыления спрея, дозаторы аэрозоля и распылители аэрозоля. В случае введения путем интраназальной или интратрахеальной ингаляции соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения могут быть составлены в жидкую композицию, твердую композицию или композицию в форме аэрозоля. Жидкая композиция может содержать в качестве иллюстрации одно или более соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, растворенных, частично растворенных или суспендированных в одном или более фармацевтически приемлемых растворителях, и может быть введена с помощью, например, насоса или активируемого нажатием дозатора для распыления спрея. Растворители могут представлять собой, например, изотонический солевой раствор или бактериостатическую воду. Твердая композиция может представлять собой в качестве иллюстрации порошкообразный препарат, содержащий одно или более соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, смешанных с лактозой или другими инертными порошками, которые являются приемлемыми для интратрахеального применения, и ее можно вводить, например, с помощью дозатора аэрозоля или устройства, которое обеспечивает разрывание или прокалывание капсулы, в которую заключена твердая композиция, и обеспечивает доставку твердой композиции для ингаляции. Композиция в форме аэрозоля может содержать в качестве иллюстрации одно или более соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, пропелленты, поверхностно-активные вещества и сорастворители, и ее можно вводить, например, с помощью дозирующего устройства. Пропелленты могут представлять собой хлорфторуглерод (CFC), гидрофторалкан (HFA) или другие пропелленты, которые являются физиологически и экологически приемлемыми.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить парентерально или интратрахеально. Растворы или суспензии таких соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сложных эфиров могут быть получены в воде, соответствующим образом смешанной с поверхностно-

активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно получать в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. При обычных условиях хранения и применения такие препараты, как правило, содержат консервант для подавления роста микроорганизмов.

Фармацевтические формы, подходящие для инъекции, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. В некоторых вариантах осуществления форма может быть стерильной и ее вязкость обеспечивает ее протекание через шприц. Форма предпочтительно является устойчивой при условиях получения и хранения, и можно обеспечивать ее защиту от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), их подходящие смеси и растительные масла.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть введены трансдермально, т.е. введены через поверхность тела и внутреннюю выстилку протоков тела, в том числе эпителиальную ткань и ткани слизистых оболочек. Такое введение можно осуществлять с применением соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения, в том числе их фармацевтически приемлемых солей, гидратов или сложных эфиров, в лосьонах, кремах, пенах, пластырях, суспензиях, растворах и суппозиториях (ректальных и вагинальных).

Трансдермальное введение можно осуществлять посредством применения трансдермального пластыря, содержащего соединение, такое как соединение, раскрытое в данном документе, и носитель, который может быть инертным по отношению к соединению, может быть нетоксичным по отношению к коже и может обеспечивать доставку соединения для системного поглощения в кровоток через кожу. Носитель может принимать любое количество форм, таких как кремы и мази, пасты, гели и окклюзионные устройства. Кремы и мази могут представлять собой вязкие жидкие или полужидкие эмульсии типа масло в воде или вода в масле. Пасты, содержащие абсорбирующие порошки, диспергированные в нефти или гидрофильной нефти, содержащей соединение, также могут быть подходящими. Различные окклюзионные устройства могут использоваться для высвобождения соединения в кровоток, такие как полупроницаемая мембрана, покрывающая емкость, содержащую соединение с носителем или без него, или матрица, содержащая соединение. В литературе известны другие окклюзионные устройства.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить ректально или вагинально в форме традиционного суппозитория. Составы суппозитория могут быть получены из традиционных веществ, в том числе масла какао, с добавлением или без добавления восков для изменения точки плавления суппозитория и глицерина. Также можно применять водорастворимые суппозиторные основы, такие как полиэтиленгликоли с различными значениями молекулярного веса.

Липидные составы или нанокапсулы можно использовать для введения соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения в клетки-хозяева либо *in vitro*, либо *in vivo*. Липидные составы и нанокапсулы могут быть получены посредством способов, известных из уровня техники.

Для повышения эффективности соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения может быть необходимо объединить соединение с другими средствами, эффективными в лечении целевого заболевания. Например, другие активные соединения (т.е. другие активные ингредиенты или средства), эффективные в лечении целевого заболевания, можно вводить с соединениями в соответствии с принципами настоящего изобретения. Другие средства можно вводить одновременно с соединениями, раскрытыми в данном документе, или в разное время.

Соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения могут быть применимы для лечения или подавления патологического состояния или нарушения у млекопитающего, например субъекта-человека. Принципы настоящего изобретения соответственно предусматривают способы лечения или подавления патологического состояния или нарушения путем предоставления млекопитающему соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения, в том числе его фармацевтически приемлемой соли) или фармацевтической композиции, которая включает одно или более соединений в соответствии с принципами настоящего изобретения в комбинации или совместно с фармацевтически приемлемыми носителями. Соединения в соответствии с принципами настоящего изобретения можно вводить отдельно или в комбинации с другими терапевтически эффективными соединениями или средствами терапии для лечения или подавления патологического состояния или нарушения.

Неограничивающие примеры композиций в соответствии с настоящим изобретением включают от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг одного или более соединений, раскрытых в соответствии с настоящим изобретением, и одно или более вспомогательных веществ; от приблизительно 0,01 мг до приблизительно 100 мг одного или более соединений, раскрытых в соответствии с настоящим изобретением, и одно или более вспомогательных веществ; и от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 10 мг одного или более соединений, раскрытых в соответствии с настоящим изобретением, и одно или более вспомогательных веществ.

Процедуры.

Следующие процедуры можно использовать для оценки и выбора соединений в качестве модуляторов активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7.

Исследования связывания с использованием радиоактивной метки в отношении рецепторов 5HT₇ серотонина, способ 1.

Раствор соединения согласно настоящему изобретению, подлежащего исследованию, получали в виде исходного раствора с концентрацией 1 мг/мл в аналитическом буфере или DMSO в соответствии с его растворимостью. Также получали аналогичный исходный раствор хлорпромазина, являющегося эталонным соединением, в качестве положительного контроля. Одиннадцать разведений (5-кратный диапазон значений концентрации в анализе) соединения согласно настоящему изобретению и хлорпромазина в аналитическом буфере получали посредством серийного разведения с получением конечных соответствующих значений концентрации в анализе, находящихся в диапазоне от 10 пМ до 10 мкМ.

Концентрацию исходного раствора, составляющую 5 нМ [³H]LSD (диэтиламида лизергиновой кислоты), получали в 50 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, pH 7,4 (аналитический буфер). Аликвоты (50 мкл) радиоактивного лиганда распределяли в лунки 96-луночного планшета, содержащего 100 мкл аналитического буфера. Добавляли серийные разведения в двух повторностях 50 мкл аликвот исследуемого соединения согласно настоящему изобретению и эталонного соединения хлорпромазина, представляющего собой положительный контроль.

Распределяли в каждую лунку мембранные фракции клеток, экспрессирующих рекомбинантные рецепторы 5HT₇ (50 мкл). Мембраны получали из стабильно трансфицированных клеточных линий, экспрессирующих рецепторы 5HT₇, культивированных в 10-сантиметровых планшетах, путем сбора промытых с помощью PBS монослоев, при этом их ресуспендировали и лизировали в охлажденном гипотоническом 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, центрифугировали при 20000×g, декантировали супернатант и хранили при -80°C. Мембранные препараты ресуспендировали в 3 мл охлажденного аналитического буфера и гомогенизировали путем нескольких пропусков через иглу 26 калибра перед применением в анализе.

Реакционные смеси объемом 250 мкл инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем собирали путем быстрой фильтрации на обработанном 0,3% полиэтиленимином 96-луночном плоском фильтре с применением 96-луночного коллектора Filtermate. Осуществляли четыре быстрые промывки объемом 500 мкл с помощью охлажденного аналитического буфера для снижения неспецифического связывания. Плоские фильтры высушивали, затем добавляли к фильтрам сцинтиллятор и радиоактивность, сохранившуюся на фильтрах, подсчитывали на сцинтилляционном счетчике Microbeta.

Необработанные данные (распад в минуту), представляющие собой значение общего связывания радиолиганда (т.е. специфическое+неспецифическое связывание), наносили на диаграмму в виде функции от логарифма молярной концентрации конкурирующего соединения (т.е. исследуемого или эталонного соединения). Нелинейную регрессию нормализованных необработанных данных (т.е. процентное значение связывания радиолиганда по сравнению с таковым, наблюдаемым в отсутствие исследуемого или эталонного соединения) получали с помощью Prism 4.0 (программное обеспечение GraphPad) с применением встроенной трехпараметрической логистической модели, описывающей конкурентное связывание лиганда с мечеными радиолигандом сайтами,

$$y = \text{наименьшее значение} + [(\text{наибольшее значение}-\text{наименьшее значение})/(1 + 10^{\log \text{IC}_{50}})],$$

где наименьшее значение равняется значению остаточного связывания радиолиганда, измеренному в присутствии 10 мкМ эталонного соединения (т.е. неспецифическое связывание), и наибольшее значение равняется значению общего связывания радиолиганда, наблюдаемому в отсутствие конкурирующего соединения. Значение log IC₅₀ (т.е. значение логарифма концентрации лиганда, при котором обеспечивается связывание радиолиганда на 50%), таким образом, оценивали из данных и использовали для получения K_i с помощью аппроксимации по Ченгу-Пруссоффу

$$K_i = \text{IC}_{50}/(1 + [\text{лиганд}]/\text{KD}),$$

где [лиганд] равняется значению концентрации радиолиганда в анализе, и

KD равняется значению константы аффинности радиолиганда в отношении целевого рецептора.

Соединения согласно настоящему изобретению также скринировали при одном значении концентрации, составляющем 10 мкМ, с применением способа, аналогичного описанному для исследований связывания с использованием радиоактивной метки в отношении рецепторов 5HT₇ серотонина для определения процентного значения ингибирования связывания [³H]LSD.

Исследования связывания с использованием радиоактивной метки в отношении рецепторов 5-HT₇ серотонина, способ 2.

Раствор соединения согласно настоящему изобретению, подлежащего исследованию, получали в виде исходного раствора с концентрацией 1 мг/мл в аналитическом буфере или DMSO в соответствии с его растворимостью. Также получали аналогичный исходный раствор хлорпромазина, являющегося эталонным соединением, в качестве положительного контроля. Одиннадцать разведений (5-кратный диапазон значений концентрации в анализе) соединения согласно настоящему изобретению и хлорпромазина в аналитическом буфере получали посредством серийного разведения с получением конечных соответствующих значений концентрации в анализе, находящихся в диапазоне от 10 пМ до 10 мкМ.

Концентрацию исходного раствора, составляющую 5 нМ, [³H]-5-гидрокситриптамина ([³H]-5HT) получали в 50 мМ Tris-HCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, pH 7,4 (аналитический буфер). Аликвоты (50 мкл)

радиоактивного лиганда распределяли в лунки 96-луночного планшета, содержащего 100 мкл аналитического буфера. Добавляли серийные разведения в двух повторностях 50 мкл аликвот исследуемого соединения согласно настоящему изобретению и эталонного соединения хлорпромазина, представляющего собой положительный контроль.

Распределяли в каждую лунку мембранные фракции клеток, экспрессирующих рекомбинантные рецепторы 5HT₇ (50 мкл). Мембраны получали из стабильно трансфицированных клеточных линий, экспрессирующих рецепторы 5HT₇, культивированных в 10-сантиметровых планшетах, путем сбора промытых с помощью PBS монослоев, при этом их ресуспендировали и лизировали в охлажденном гипотоническом 50 mM Tris-HCl, pH 7,4, центрифугировали при 20000×g, декантировали супернатант и хранили при -80°C. Мембранные препараты ресуспендировали в 3 мл охлажденного аналитического буфера и гомогенизировали путем нескольких пропусков через иглу 26 калибра перед применением в анализе.

Реакционные смеси объемом 250 мкл инкубировали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем собирали путем быстрой фильтрации на обработанном 0,3% полиэтиленимином 96-луночном плоском фильтре с применением 96-луночного коллектора Filtermate. Осуществляли четыре быстрые промывки объемом 500 мкл с помощью охлажденного аналитического буфера для снижения неспецифического связывания. Плоские фильтры высушивали, затем добавляли к фильтрам сцинтиллятор и радиоактивность, сохранившуюся на фильтрах, подсчитывали на сцинтилляционном счетчике Microbeta.

Необработанные данные (распад в минуту), представляющие собой значение общего связывания радиолиганда (т.е. специфическое+неспецифическое связывание), наносили на диаграмму в виде функции от логарифма молярной концентрации конкурирующего соединения (т.е. исследуемого или эталонного соединения). Нелинейную регрессию нормализованных необработанных данных (т.е. процентное значение связывания радиолиганда по сравнению с таковым, наблюдаемым в отсутствие исследуемого или эталонного соединения) получали с помощью Prism 4.0 (программное обеспечение GraphPad) с применением встроенной трехпараметрической логистической модели, описывающей конкурентное связывание лиганда с мечеными радиолигандом сайтами

$$y = \text{наименьшее значение} + [(\text{наибольшее значение} - \text{наименьшее значение}) / (1 + 10^{\log IC_{50} - x})],$$

где наименьшее значение равняется значению остаточного связывания радиолиганда, измеренному в присутствии 10 мкМ эталонного соединения (т.е. неспецифическое связывание), и наибольшее значение равняется значению общего связывания радиолиганда, наблюдаемому в отсутствие конкурирующего соединения. Значение $\log IC_{50}$ (т.е. значение логарифма концентрации лиганда, при котором обеспечивается связывание радиолиганда на 50%), таким образом, оценивали из данных и использовали для получения K_i с помощью аппроксимации по Ченгу-Пруссоффу

$$K_i = IC_{50} / (1 + [\text{лиганд}] / KD),$$

где [лиганд] равняется значению концентрации радиолиганда в анализе, и

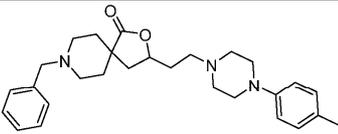
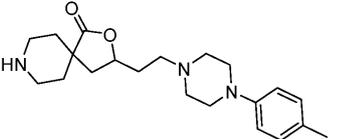
KD равняется значению константы аффинности радиолиганда в отношении целевого рецептора.

Соединения согласно настоящему изобретению также скринировали при одном значении концентрации, составляющем 10 мкМ, с применением способа, аналогичного описанному для исследований связывания с использованием радиоактивной метки в отношении рецепторов 5HT₇ серотонина для определения процентного значения ингибирования связывания [³H]-5HT.

Результаты для иллюстративных соединений в соответствии с настоящим изобретением перечислены в табл. 4.

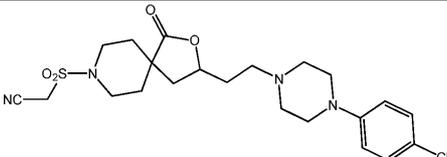
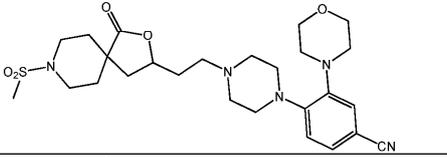
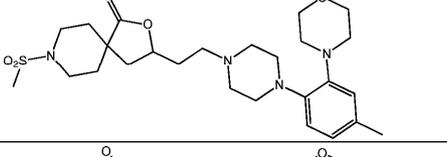
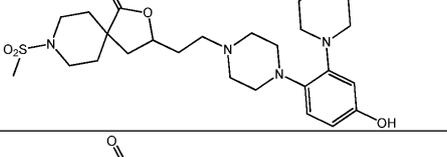
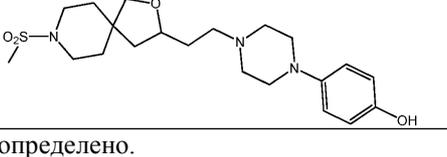
Таблица 4

Результаты исследований связывания с использованием радиоактивной метки в отношении рецепторов 5HT₇ серотонина для иллюстративных соединений согласно настоящему изобретению

Запись	Структура	% ингиб. 5-НТ7 при 10 мкМ	IC ₅₀ (нМ) для 5-НТ7
1		96,5	18
2		88,8	149

3		90	81
4		88,5	122
5		91,6	102
6		90,5	93
7		H. O.	34
8		100	46
9		H. O.	303
10		H. O.	64

11		H. O.	77
12		H. O.	108
13		H. O.	96
14		H. O.	47
15		H. O.	131
16		H. O.	56
17		H. O.	116

18		н. о.	86
19		н. о.	461
20		н. о.	67
21		н. о.	75
22		н. о.	202

н. о. - не определено.

Функциональный анализ 5HT₇ серотонина, способ 1.

Клеточные линии, стабильно экспрессирующие рецепторы 5HT₇ человека, высевали в 96-луночные планшеты, покрытые поли-L-лизинном, за 48 ч до анализа (40000 клеток на лунку) в среду Игла, модифицированную по способу Дульбекко (DMEM), содержащую 5% диализированную сыворотку. За 20 ч до анализа среду заменяли на DMEM, не содержащую сыворотку. В день анализа DMEM промывали и заменяли 30 мкл аналитического буфера (1X бикарбонатно-глюкозный буфер Кребса-Рингера, 0,75 мМ IBMX, рН 7,4). Проводили 10-минутное предварительное инкубирование в нагретом до 37° по столбчатой шкале влажном термостате. Затем клетки стимулировали путем добавления 30 мкл 2-кратных разведений соединений согласно настоящему изобретению или хлорпромазина (значения конечных концентраций находятся в диапазоне от 0,1 нМ до 10 мкМ, каждое значение концентрации анализировали в трех повторностях). Также включали положительный контроль (100 мкМ форсколин). Обеспечивали продолжение накопления cAMP в течение 15 мин, после чего буфер удаляли и клетки лизировали с помощью буфера для лизиса клеток (набор реактивов CatchPoint cAMP, Molecular Devices). Затем лизаты переносили в 96-луночные планшеты со стеклянным дном, покрытые антителом козы к IgG кролика, и адсорбировали с помощью антитела кролика к cAMP (Molecular Devices). После 5-минутного инкубирования добавляли конъюгат пероксидаза хрена-cAMP (Molecular Devices) и проводили 2-часовое инкубирование при комнатной температуре. Затем после трех промывок с использованием промывочного буфера (Molecular Devices) добавляли субстрат Stoplight Red (Molecular Devices), восстановленный в субстратном буфере (Molecular Devices), содержащем только что добавленную 1 мМ H₂O₂, и после 15-минутного инкубирования при комнатной температуре измеряли флуоресценцию (возбуждение 510-545 нм, излучение 565-625 нм). Для каждого анализа получали калибровочную кривую cAMP и включали контроли без лизата и без антитела.

Для исследований агониста необработанные данные (максимальное значение флуоресценции, единицы флуоресценции) для каждого значения концентрации соединений согласно настоящему изобретению или хлорпромазина нормализовали по отношению к фоновому уровню (стимулированному средой-носителем) флуоресценции (описанному как кратное увеличение по сравнению с фоновым уровнем) и наносили на диаграмму в виде функции логарифма молярной концентрации лекарственного средства (т.е. исследуемого или эталонного соединения). Нелинейную регрессию нормализованных данных получали с помощью Prism 4.0 (программное обеспечение GraphPad) с применением встроенной трехпараметрической логистической модели (т.е. сигмоидальной зависимости концентрация-ответ), описывающей стимулированную агонистом активацию одной популяции рецепторов,

$$y = \text{наименьшее значение} + \frac{(\text{наибольшее значение} - \text{наименьшее значение})}{(1 + 10^{\log EC50})},$$

где наименьшее значение равняется оптимальному значению фонового уровня флуоресценции и наибольшее значение равняется оптимальному максимальному значению флуоресценции, стимулиро-

ванной соединением согласно настоящему изобретению или хлорпромазином. Значение $\log EC_{50}$ (т.е. значение логарифма концентрации лекарственного средства, при котором обеспечивается увеличение флуоресценции на 50% от максимального значения флуоресценции, наблюдаемого для соединения согласно настоящему изобретению или хлорпромазина, таким образом, оценивали из данных и получали EC_{50} (активность агониста). Для получения оценки относительной эффективности исследуемого соединения (отн. E_{max}) ее оптимальное наибольшее значение сравнивали с соответствующим значением для хлорпромазина и выражали в виде их соотношения (отн. E_{max} эталонного агониста составляет 1,00).

Для установления того, являются ли соединения согласно настоящему изобретению антагонистами, использовали парадигму сложения с двойной точностью. Сперва добавляли 30 мкл соединения согласно настоящему изобретению (20 мкМ) (конечное значение концентрации 10 мкМ) и проводили 15-минутное инкубирование. Затем добавляли 30 мкл хлорпромазина (3 X; EC_{90}) (конечное значение концентрации агониста составляло EC_{30}) и обеспечивали продолжение накопления сАМР в течение 15 мин. Затем образцы обрабатывали для измерений сАМР, как подробно описано выше. Измерения индуцированного хлорпромазином накопления сАМР сравнивали с сигналами, вызванными хлорпромазином после добавления среды-носителя вместо исследуемого соединения, и выражали в виде соотношения. "Наилучшие соответствия" (соединения, которые противодействуют стимулированным хлорпромазином повышением в отношении исходной и нормализованной флуоресценции по меньшей мере на 50%) затем характеризовали с помощью модифицированного анализа Шильда.

Для модифицированного анализа Шильда семейство изотерм концентрация хлорпромазина-ответ получали в отсутствие и при наличии ступенчато изменяющихся значений концентрации исследуемого соединения (добавленного за 15 мин до эталонного агониста). Теоретически, соединения, которые являются конкурентными антагонистами, обуславливают правосторонний сдвиг изотерм концентрация агониста-ответ без снижения максимального ответа на агонист (т.е. преодолимый антагонизм). Однако иногда факторы, такие как неконкурентный антагонизм, неполное равновесие и/или рецепторный резерв, обуславливают очевидный непреодолимый антагонизм. Чтобы учесть такие отклонения, авторы настоящего изобретения применяли модифицированный метод Лью-Ангуса для установления активности антагониста (Christopoulos et al., 1999). Вкратце равноэффективные значения концентрации агониста (значения концентрации агониста, которые обуславливают ответ на агонист, равный $EC_{25\%}$ на контрольной кривой), наносили на диаграмму в виде функции концентрации соединения согласно настоящему изобретению, присутствующего в лунках, в которых их измеряли. Нелинейную регрессию исходных и нормализованных данных получали с помощью Prism 4.0 с использованием следующего уравнения:

$$pEC_{25\%} = -\log ([B] + 10^{-pK}) - \log c,$$

где $EC_{25\%}$ равняется значению концентрации агониста, которое обуславливает значение ответа, равное 25% максимального значения ответа на агонист на контрольной кривой, и

[B] равняется значению концентрации антагониста;

K, c и s представляют собой параметры для построения кривой.

Параметр s равняется угловому коэффициенту Шильда. В случае если s незначительно отличается от единицы, $pK=pKB$; в ином случае рассчитывают $pA2$ ($pA2=pK/s$). Параметр c равняется соотношению $EC_{25\%}/[B]$.

Анализ функциональной эффективности в отношении рецепторов 5-HT₇, способ 2.

Функциональную эффективность соединений согласно настоящему изобретению в отношении рецепторов 5-HT₇ серотонина измеряли в клеточном анализе комплементации фрагментов фермента с использованием сАМР с помощью анализа HitHunter сАМР (DiscoverRx). Клетки, стабильно экспрессирующие рецепторы 5HT₇ человека, помещали в 96-луночные планшеты при 4000 клеток/лунку за 16-20 ч до анализа в среде для выращивания (среда Ultraculture, 2 mM GlutaMax и 1 мг/мл G418). Серийные разведения агониста, 5-карбоксамидотриптамина (5-СТ), получали в диапазоне конечных значений концентрации от 10 мкМ до 10 нМ. Соединения согласно настоящему изобретению получали в виде 3-кратных серийных разведений с получением диапазона конечных значений концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ. Соединения согласно настоящему изобретению исследовали в отношении активности агониста в отсутствие 5-СТ и активности антагониста в присутствии 5-СТ. Для анализа в отношении сАМР следовали протоколу в соответствии с инструкциями, предоставленными поставщиком. Вкратце клетки инкубировали с использованием соединения согласно настоящему изобретению в течение 30 мин при 37°C перед добавлением концентрации 5-СТ EC_{70} . После дополнительных 30 мин добавляли антитело к сАМР/раствор для лизиса клеток (20 мкл/лунку) и инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. Добавляли реагент сАМР XS+EA (20 мкл/лунку) и инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. Считывали люминесценцию на планшет-ридере Envision Multilabel.

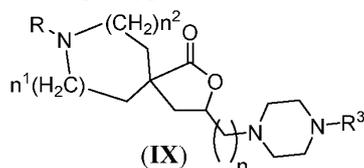
Раскрытия всех без исключения патентов, патентных заявок и публикаций, цитируемых в данном документе, настоящим включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Хотя настоящее изобретение было раскрыто со ссылкой на конкретные варианты осуществления, очевидно, что другими специалистами в данной области могут быть придуманы другие варианты осуществления и изменения настоящего изобретения без отступления от истинной сущности и объема настоя-

шего изобретения. Предполагается, что прилагаемая формула изобретения должна истолковываться как включающая все такие варианты осуществления и эквивалентные изменения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, характеризующееся структурой в соответствии с формулой (IX)

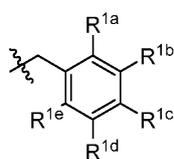


или его фармацевтически приемлемая соль, где

n^1 равняется 0, 1, 2;

n^2 равняется 0, 1, 2;

R выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила,



COR², CO₂R^{2a}, CONR^{2b}R^{2c}, SO₂NR^{2b}R^{2c} и SO₂R^{2d},

R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} в каждом случае независимо выбраны из группы, состоящей из H, OH, NO₂, галогена, CN, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-алкокси, разветвленного C₃₋₇-алкокси, C₃₋₇-циклоалкокси, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленного C₃₋₇-галогеналкила, линейного C₁₋₆-галогеналкокси, S(линейного-C₁₋₆-алкила), S(разветвленного-C₃₋₇-алкила), -(C₃₋₇-циклоалкила), COR⁶, CO₂R⁷, CONR^{8a}R^{8b}, SO₂NR^{8a}R^{8b}, NR^{9a}R^{9b}, NR^{9a}COR¹⁰, NR^{9a}SO₂R¹¹ и NR^{9a}SO₂NR^{12a}R^{12b};

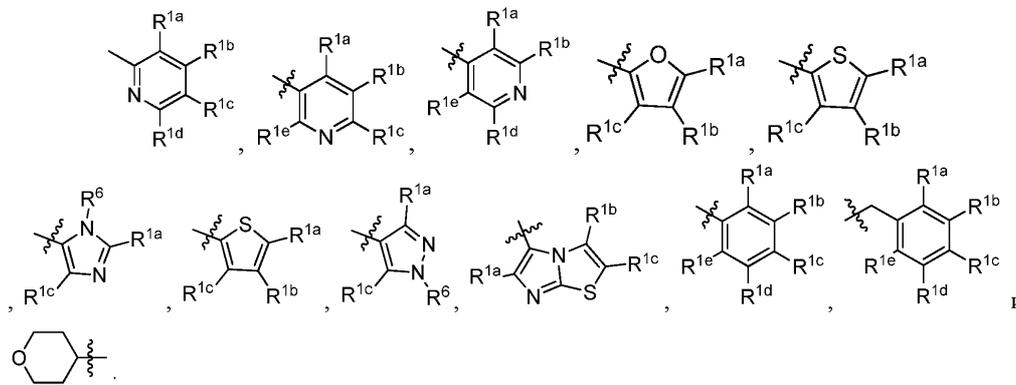
R² выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{2a} выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

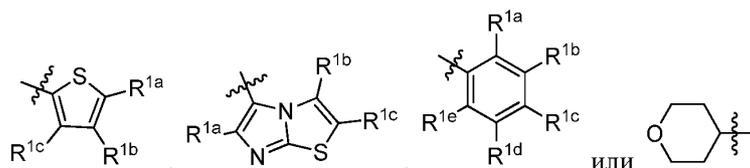
R^{2b} выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

R^{2c} выбран из группы, состоящей из H, линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила и C₃₋₇-циклоалкила;

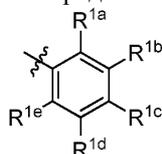
R^{2d} выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, линейного C₁₋₆-галогеналкила, разветвленного C₃₋₇-галогеналкила, -(CH₂)_qCN, (CH₂)_qSO₂R¹³, -(CH₂)_qOR¹⁴,



R³ выбран из группы, состоящей из линейного C₁₋₆-алкила, разветвленного C₃₋₇-алкила, C₃₋₇-циклоалкила, необязательно замещенного фенила, индолила,



5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^{2d} представляет собой



6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^{2d} представляет собой незамещенный фенил, 4-метоксифенил, 4-хлорфенил или 4-цианофенил.

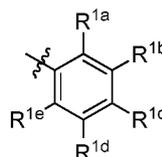
7. Соединение по любому из пп.1-4, где R^{2d} представляет собой линейный C₁₋₆-алкил, который представляет собой метил, этил, н-пропил или н-бутил, или разветвленный C₃₋₇-алкил, который представляет собой изопропил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

8. Соединение по любому из пп.1-4 и 7, где R^{2d} представляет собой метил.

9. Соединение по любому из пп.1-3, где R^{2d} представляет собой этил, н-пропил, изопропил, -CH₂CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 3-пиридил, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил, 1Н-имидазол-4-ил или 2-фуранил.

10. Соединение по п.1, где R представляет собой H, CH₂Ph, COMe, CO₂Me, CO₂-трет-Бу, CONHMe, SO₂Me или SO₂NH₂.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R³ представляет собой



12. Соединение по любому из пп.1-10, где R³ представляет собой незамещенный фенил, 2-ОН-фенил, 3-ОН-фенил, 4-ОН-фенил, 2-ОМе-фенил, 3-ОМе-фенил, 4-ОМе-фенил, 4-NO₂-фенил, 2-CN-фенил, 3-CN-фенил, 4-CN-фенил, 2-Ме-фенил, 3-Ме-фенил, 4-Ме-фенил, 2-F-фенил, 3-F-фенил, 4-F-фенил, 2-Cl-фенил, 3-Cl-фенил, 4-Cl-фенил, 2-Br-фенил, 3-Br-фенил, 4-Br-фенил, 2-CF₃-фенил, 3-CF₃-фенил, 4-CF₃-фенил, 2-изо-Pr-фенил, 3-изо-Pr-фенил, 4-изо-Pr-фенил, 2-NH₂-фенил, 3-NH₂-фенил, 4-NH₂-фенил, 2,4-ди-Ме-фенил, 2,6-ди-Ме-фенил, 2,6-ди-изо-Pr-фенил, 2-Ph-фенил, 3-Ph-фенил, 4-Ph-фенил, 2-морфолинофенил, 3-морфолинофенил, 4-морфолинофенил, 4-циано-2-морфолинофенил, 4-метил-2-морфолинофенил, 4-гидрокси-2-морфолинофенил, 2-пиразинил, 2-пиримидил, 5-индолил, 2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-4-ил и 1Н-бензо[d]имидазол-4-ил.

13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R)-8-бензил-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-метил-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-8-ацетил-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-N-метил-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксамид,

(R)-трет-бутил-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-трет-бутил-1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-трет-бутил-3-(2-(4-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-трет-бутил-3-(2-(4-(2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

(R)-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-3-(2-(4-(2-изопропилфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(R)-8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-

азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(2-метил-1Н-бензо[d]имидазол-7-ил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(фенилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((4-метоксифенил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((4-хлорфенил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(тиофен-2-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-4-((1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)сульфонил)бензонитрила,
 (R)-8-((6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((метилсульфонил)метил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-2-((1-оксо-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)сульфонил)ацетонитрила,
 (R)-8-(пропилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-8-((трифторметил)сульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(изопропилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(циклопропилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-8-((3,3,3-трифторпропил)сульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(изобутилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(циклопентилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(циклогексилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(этилсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(пиридин-3-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-((1Н-имидазол-4-ил)сульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-8-(фуран-2-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-4-(4-(2-(8-(метилсульфонил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензонитрила,
 (R)-8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(4-йодфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-3-(2-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,
 (R)-трет-бутил-3-(2-(4-(4-циано-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,
 (R)-трет-бутил-3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-8-(фуран-2-илсульфонил)-3-(2-(4-(п-толил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-3-(2-(4-(4-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-4-(4-(2-(8-(метилсульфонил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензонитрила,

(S)-8-(метилсульфонил)-3-(2-(4-(4-нитрофенил)пиперазин-1-ил)этил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-3-(2-(4-(4-хлорфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

(S)-3-(2-(4-(4-йодфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

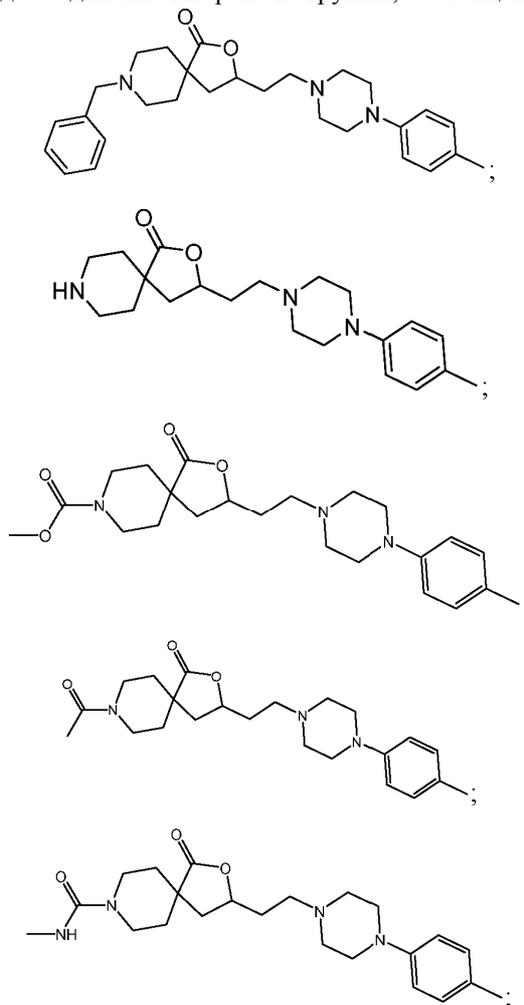
(S)-3-(2-(4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил)этил)-8-(метилсульфонил)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-1-она,

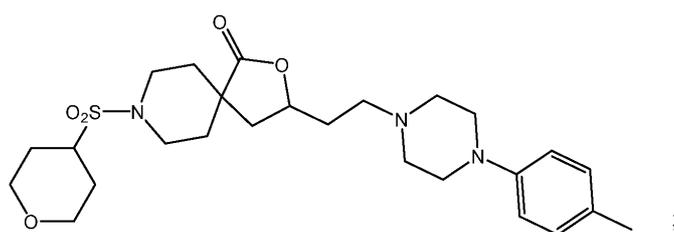
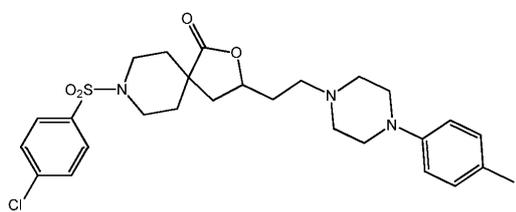
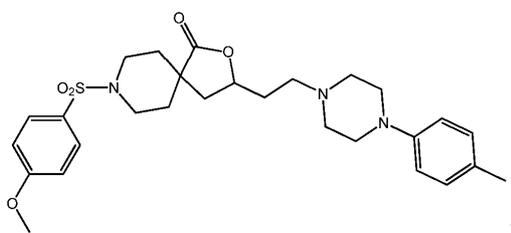
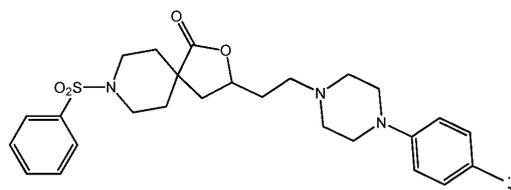
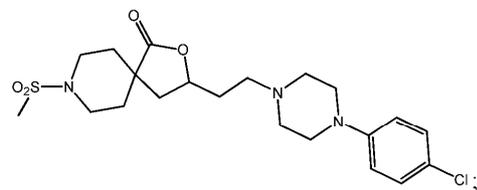
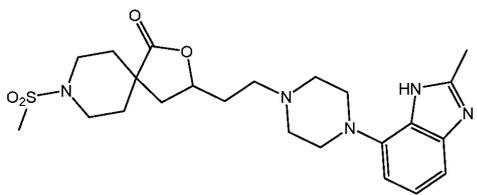
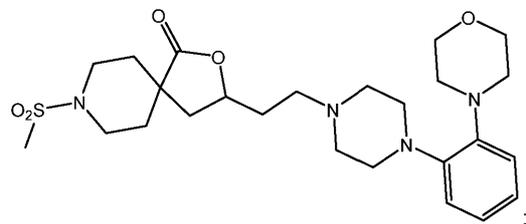
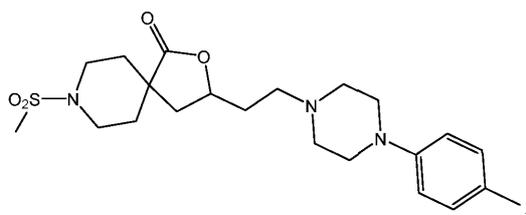
(S)-трет-бутил-3-(2-(4-(4-циано-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата,

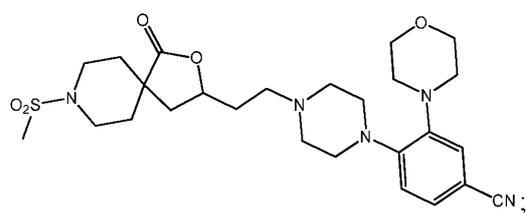
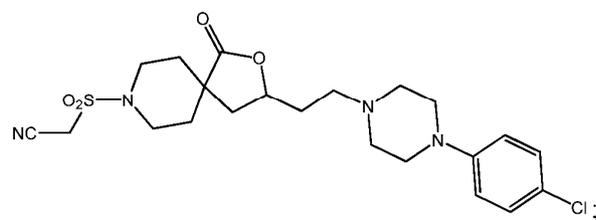
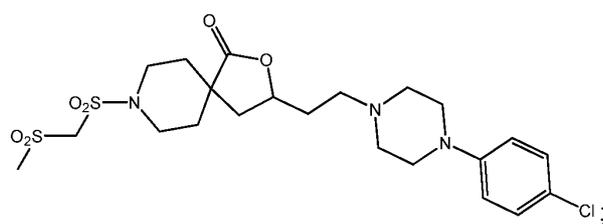
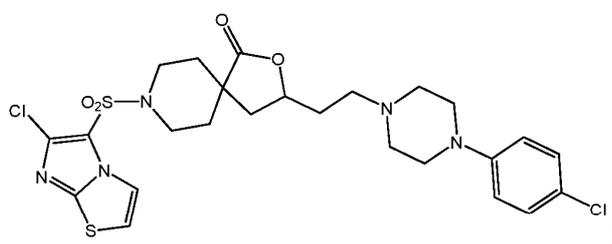
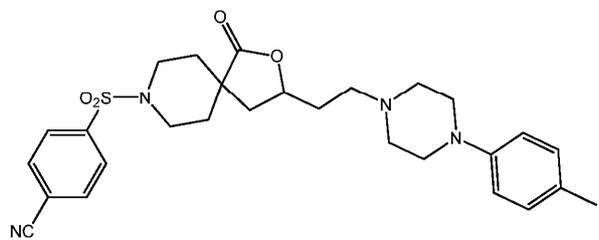
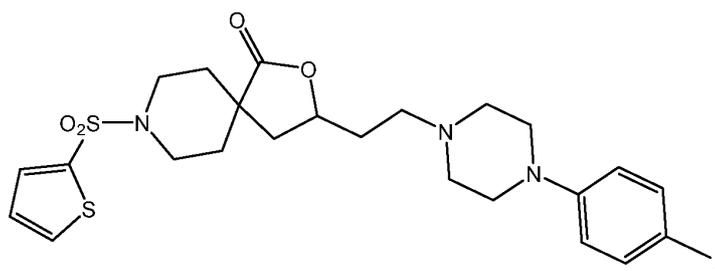
(S)-трет-бутил-3-(2-(4-(4-метил-2-морфолинофенил)пиперазин-1-ил)этил)-1-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата;

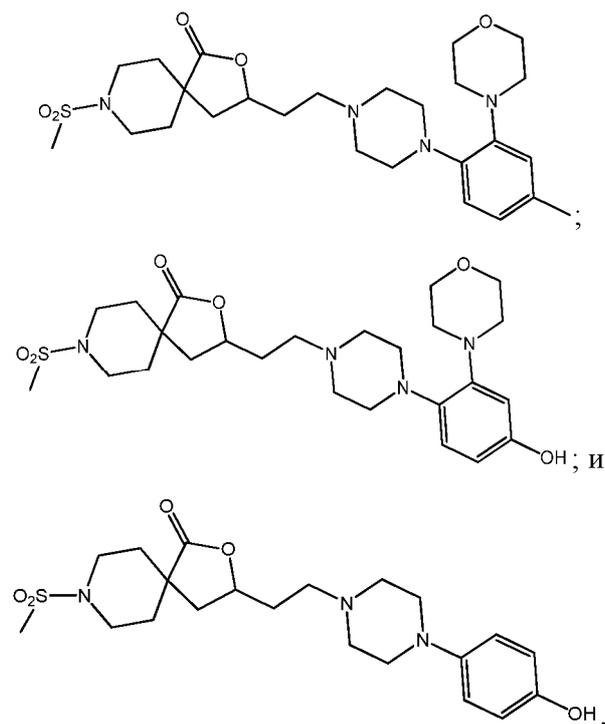
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, состоящей из









или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Способ лечения заболевания, ассоциированного с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7, при этом указанный способ включает введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения указанного заболевания.

17. Способ по п.16, где указанное по меньшей мере одно соединение вводят в виде композиции, дополнительно содержащей по меньшей мере одно вспомогательное вещество.

18. Способ по п.17, где заболевание, ассоциированное с нарушением регуляции активности 5-гидрокситриптаминового рецептора 7, включает воспалительное заболевание кишечника, нарушение суточного ритма, депрессию, шизофрению, нейрогенное воспаление, гипертонию, заболевания периферических сосудов, мигрень, нейропатическую боль, периферическую боль, аллодинию, нарушение терморегуляции, нарушение способности к обучению, нарушение памяти, нарушение передачи сигнала в гиппокампе, нарушение сна, синдром дефицита внимания и гиперактивности, тревожность, тревожное расстройство личности, преждевременную эякуляцию, нарушение пищевого поведения, предменструальный синдром, предменструальное дисфорическое расстройство, сезонное аффективное расстройство или биполярное расстройство.

