

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291086** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.12.01

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.06

(54) **АНТАГОНИСТЫ АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M₁**

(31) **62/911,807**

(32) **2019.10.07**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/054412**

(87) **WO 2021/071843 2021.04.15**

(71) Заявитель:
**ПАЙПЛАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Баччеи Джилл Мелисса, Браво Ялда,
Чен Остин Чих-Юй, Ропп Джеффри,
Шрадер Томас, Сюн Ифэн (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложены, среди прочего, соединения, которые пригодны в качестве антагонистов ацетилхолинового мускаринового рецептора M₁ (mAChR M₁); синтетические способы получения указанных соединений; фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения; и способы лечения неврологических и психиатрических расстройств, связанных с дисфункцией ацетилхолинового мускаринового рецептора, с применением предложенных соединений и композиций.

A1

202291086

202291086

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573764ЕА/061

АНТАГОНИСТЫ АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА M1 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/911807, поданной 7 октября 2019 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всех отношениях.

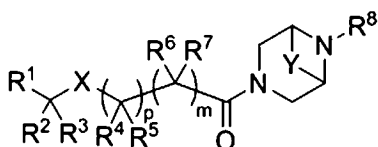
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Ацетилхолиновый мускариновый рецептор человека M1 (mAChR M1) представляет собой белок из 479 аминокислот, кодируемый геном CHRM1. mAChR M1 является одним из пяти членов семейства ацетилхолиновых мускариновых рецепторов (M1 - M5), которые широко экспрессируются во всем организме, где они играют различные роли в когнитивных, сенсорных, моторных и вегетативных функциях. mAChR M1 обнаружен как в центральной, так и в периферической нервной системе, в частности, в коре головного мозга и симпатических ганглиях. Основываясь на потенциальной роли M1 mAChR в судорожной активности и регуляции моторики, высокоселективные антагонисты M1 mAChR могут быть потенциально пригодны для лечения некоторых эпилептических расстройств, а также некоторых двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона, дистонию и синдром ломкой X-хромосомы.

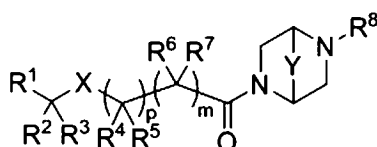
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Согласно настоящему изобретению предложены, например, соединения и композиции, которые являются антагонистами ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1), и их применение в качестве лекарственных средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые содержат описанные соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. Согласно настоящему изобретению также предложено применение описанных соединений в качестве лекарственных средств и/или для производства лекарственных средств для ингибирования активности мускаринового ацетилхолинового рецептора M1 у пациентов.

[0004] В одном аспекте предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее структуру формулы (IA-1) или (IB-1):



Формула (IA-1)



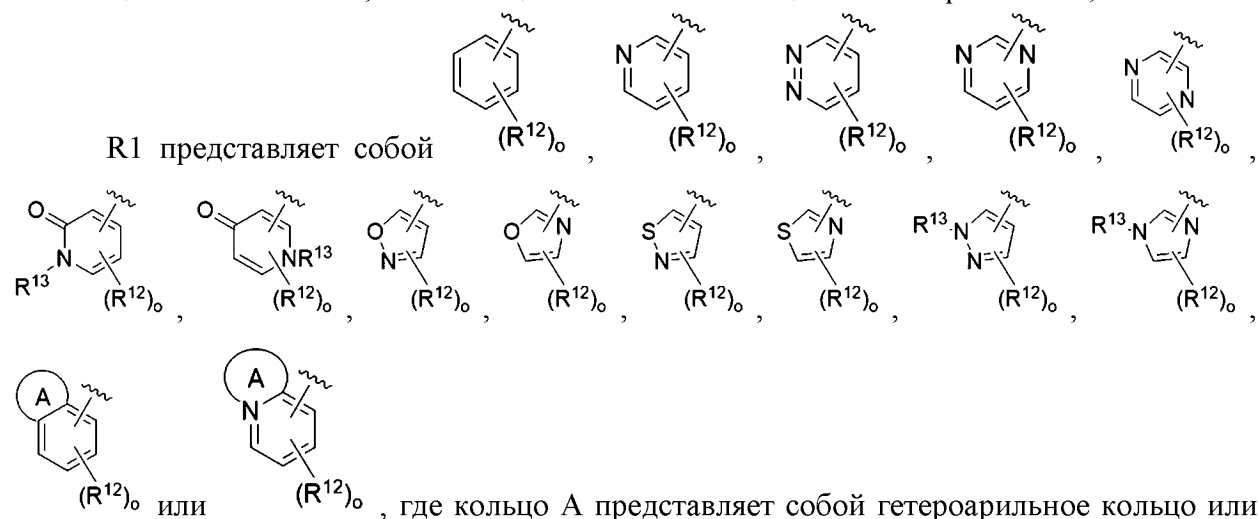
Формула (IB-1)

где:

X представляет собой связь, -C(R⁹)(R¹⁰)-, -N(R¹¹)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R¹¹)-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, замещенный или незамещенный алкинилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный гетероалкенилен, или замещенный или

незамещенный гетероалкинилен;

Y представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, или замещенный или незамещенный гетероалкилен;



гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное гидроксильной группой, галогеном, циано-, -N(R¹⁴)(R¹⁵), замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным галогеналкилом, замещенным или незамещенным галогеналкокси, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкокси, замещенным или незамещенным галогенциклоалкилом, замещенным или незамещенным галогенциклоалкокси, замещенным или незамещенным гетероциклоалкилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, -S(O)_n(R¹⁶) или -SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный галогеналкокси, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкокси, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси, замещенный или незамещенный алкилгидроксил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

R3 представляет собой галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный галогеналкокси, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкокси, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси, замещенный или незамещенный алкилгидроксил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил,

замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R6 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, $-N(R14)(R15)$, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного галогеналкокси, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкокси, замещенного или незамещенного галогенциклоалкила, замещенного или незамещенного галогенциклоалкокси, замещенного или незамещенного алкилгидроксила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, $-S(O)_n(R16)$ или $-SF_5$; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного галогенциклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, или замещенного или незамещенного гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R16 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

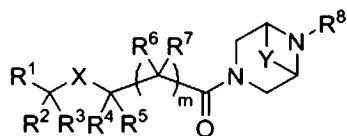
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

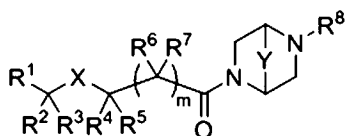
o равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0 или 1.

[0005] В одном аспекте предложено соединение формулы (IA) или (IB):



Формула (IA)

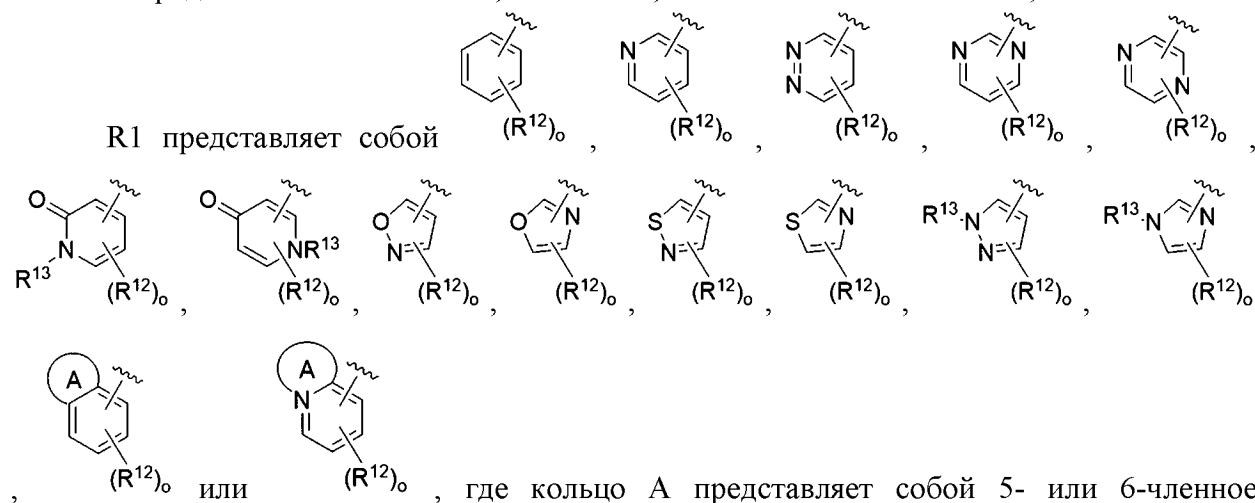


Формула (IB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;

Y представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH₂OCH₂-;



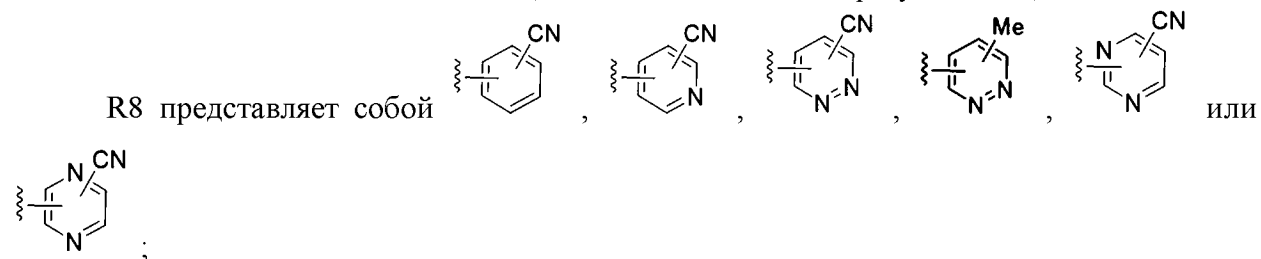
R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6

алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R11

вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)n(R16) или SF5; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

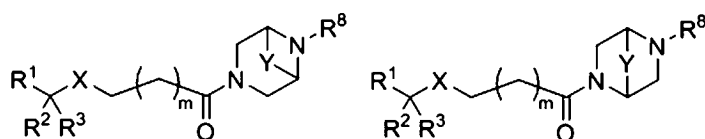
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при условии, что вышеупомянутые комбинации не противоречат правилам валентности, известным специалистам в данной области техники.

[0006] В одном аспекте предложено соединение формулы (IIA) или (IIB):



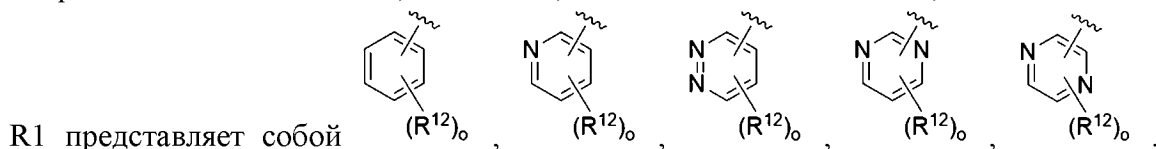
Формула (IIA)

Формула (IIB)

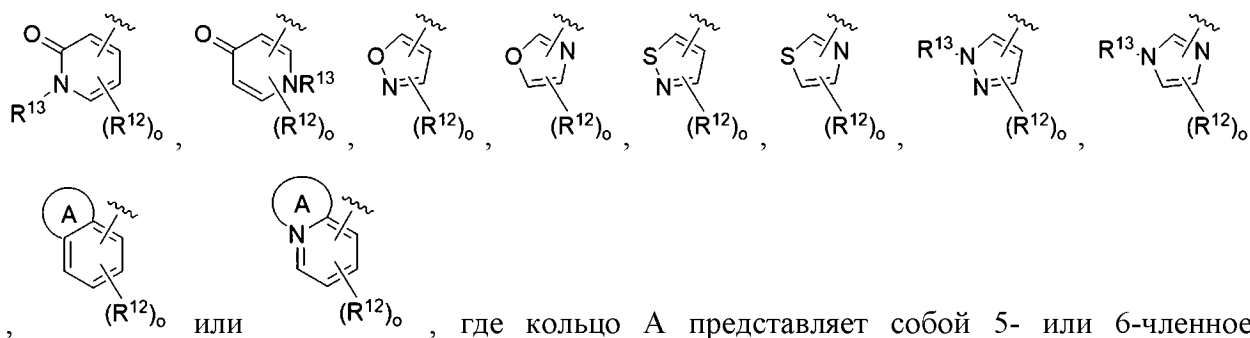
где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

Y представляет собой -CH2-, -CH2CH2-, -CH=CH- или -CH2OCH2-;



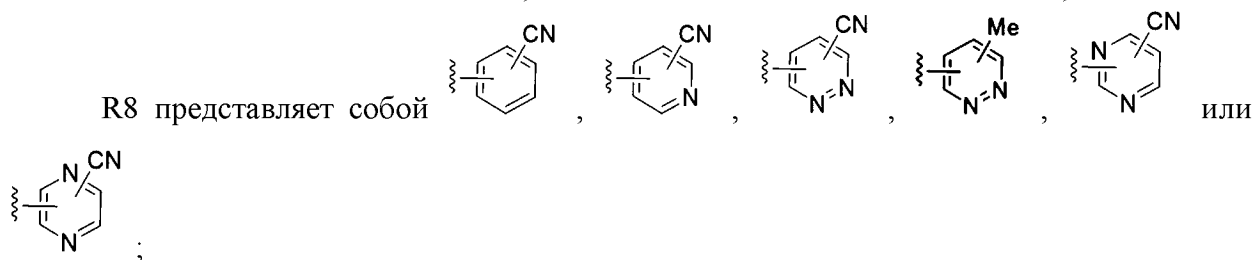
R1 представляет собой



гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $S(O)_n(R^{16})$ или SF_5 , причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом

или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)n(R16) или SF5; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

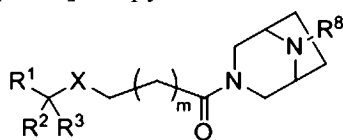
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при условии, что вышеупомянутые комбинации не противоречат правилам валентности, известным специалистам в данной области техники.

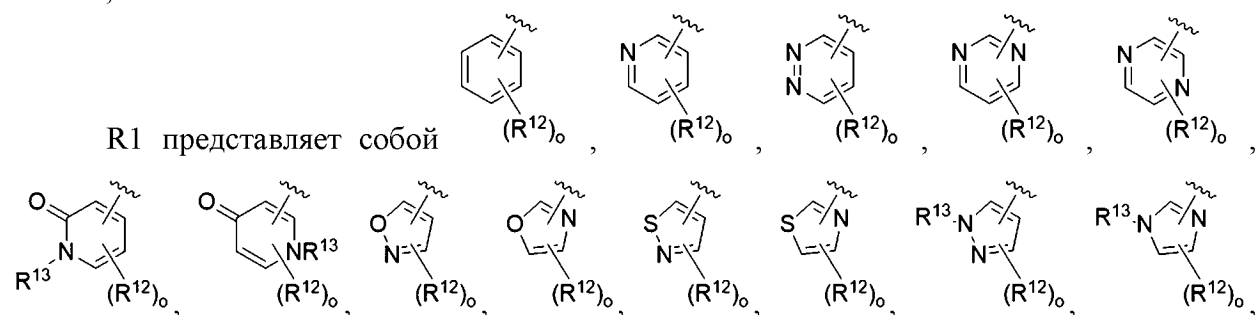
[0007] В другом аспекте предложено соединение формулы (III):

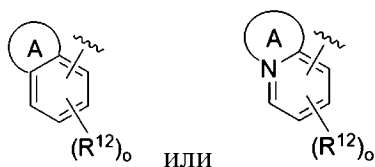


Формула (III)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

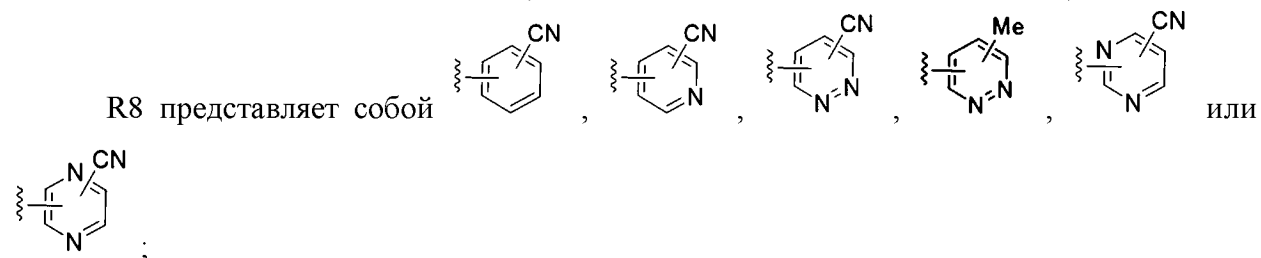




, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)_n(R16) или SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

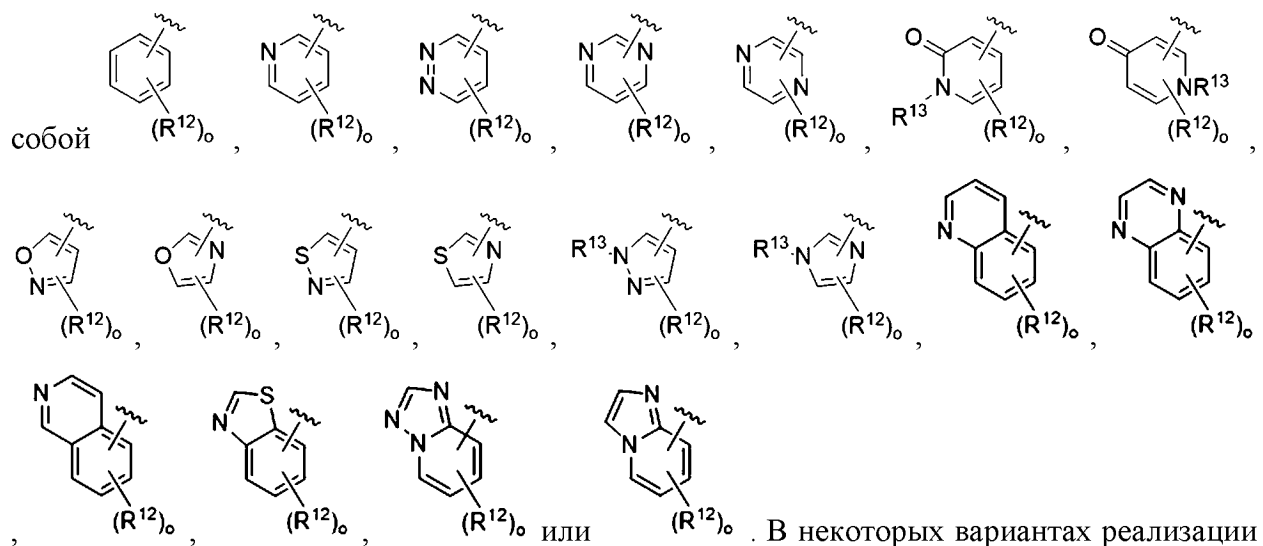
R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

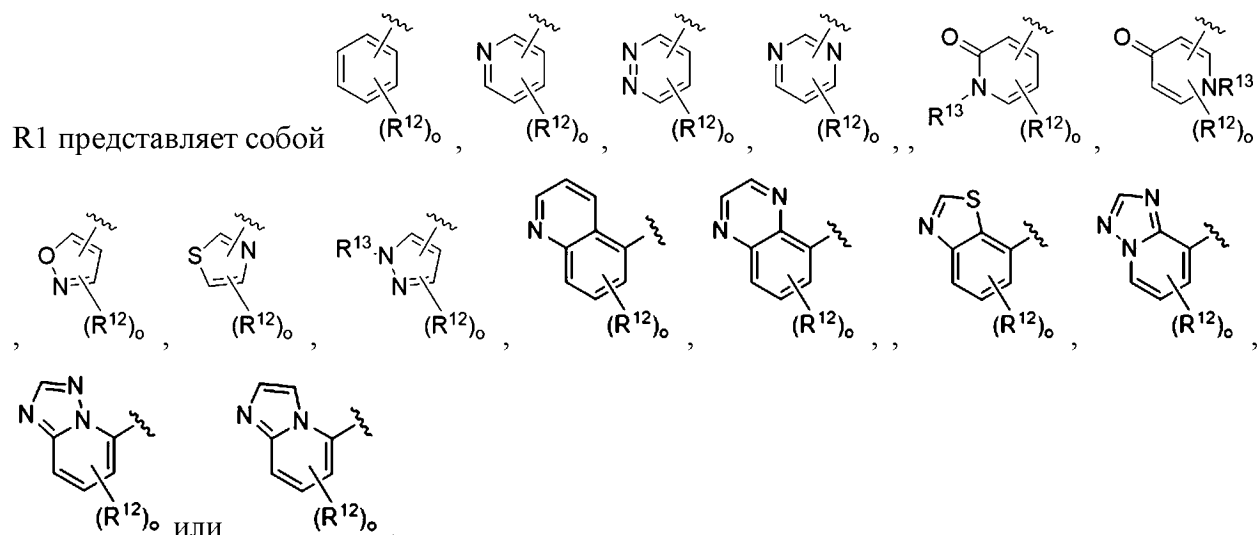


R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

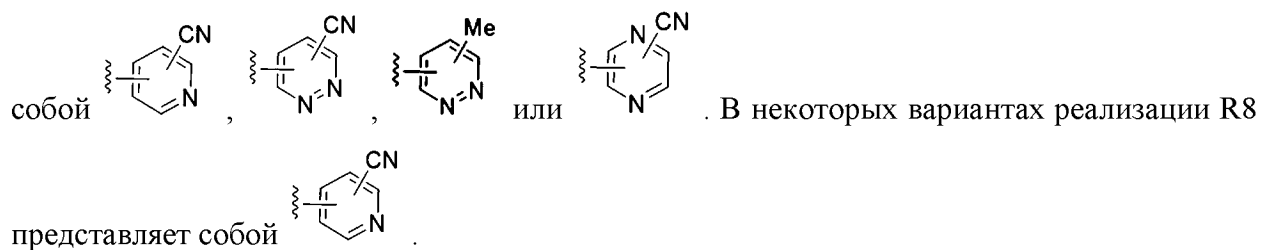
R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6





[0010] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R8 представляет



[0011] В настоящем документе предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше или ниже для различных переменных. В данном описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для получения устойчивых фрагментов и соединений.

[0012] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0013] В другом аспекте предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0014] В другом аспекте предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой периферическую невропатию. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

[0015] В другом аспекте предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0016] В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, предложенный способ дополнительно включает введение одного или более иммуномодулирующих агентов. В некоторых вариантах реализации один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1 или т.п.; кортикостероида или т.п.; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера, или т.п.; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба, или т.п.; молекулы антрацендиона или митоксантрона, или т.п.; функционального модулятора S1P1 или финголимода, или т.п.; функционального модулятора NRF2 или диметилфумарата, или т.п.; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба, или т.п.; антитела против CD52 или алектумаба, или т.п.; антитела против CD20 или окрелизумаба, или т.п.; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида, или т.п.

[0017] В другом аспекте предложен способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват действует как селективный антагонист M1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0018] Настоящее описание относится, по меньшей мере отчасти, к соединениям, способным ингибировать ацетилхолиновый мускариновый рецептор M1.

[0019] В контексте настоящего описания и прилагаемой формулы изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста очевидно не следует иное. Так, например, упоминание «агента» включает множество таких агентов, и упоминание «клетки» включает ссылку на одну или более клеток (или на множество клеток), и их эквиваленты. Если для физических свойств, таких как молекулярная масса, или для химических свойств, таких как химическая формула, использован диапазон, то подразумеваются включенными все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных вариантов реализации в их пределах. Термин «примерно» в отношении числа или числового диапазона означает, что указанное число или числовой диапазон представляет собой приближение в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и поэтому указанное число или числовой диапазон варьируется в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона. В различных вариантах реализации «примерно» означает в пределах стандартного отклонения, полученного с применением измерений, общепринятых в данной области техники. В различных вариантах реализации «примерно» означает диапазон в пределах до +/- 10% указанного значения. В различных вариантах реализации «примерно» включает указанное значение. Термин «содержащий» (и родственные термины, такие как «содержат» или «содержит», или «имеющий», или «включающий») не предназначен для исключения того, что в некоторых других вариантах реализации, например, в варианте реализации любой композиции вещества, состава, способа или процесса, или т.п., описанных в данном документе, может «состоять из» или «состоять по существу из» описанных признаков.

Определения

[0020] При использовании в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

[0021] В данном контексте C1-Cx включает C1-C2, C1-C3 . . . C1-Cx. C1-Cx относится к количеству атомов углерода, который образуют фрагмент, к которому относится данное обозначение (за исключением необязательных заместителей). Аналогично, C1-x включает C1-2, C1-3 . . . C1-x. C1-x относится к количеству атомов углерода, который образуют фрагмент, к которому относится данное обозначение (за исключением необязательных заместителей).

[0022] «Амино» относится к заместителю -NH₂.

[0023] «Циано» относится к заместителю -CN.

[0024] «Гидроксил» относится к заместителю -OH.

[0025] «Нитро» относится к заместителю -NO₂.

[0026] «Окса» относится к заместителю -O-.

[0027] «Оксо» относится к заместителю =O.

[0028] «Тиоксо» относится к заместителю =S.

[0029] «Имино» относится к заместителю =N-H.

[0030] «Оксимо» относится к заместителю =N-OH.

[0031] «Алкил» или «алкилен» относится неразветвленному или разветвленному углеводородному заместителю, состоящему только из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенность, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C1-C15 алкил или C1-15 алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C1-C13 алкил или C1-13 алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C1-C8 алкил или C1-8 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до шести атомов углерода (например, C1-C6 алкил или C1-6 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C1-C5 алкил или C1-5 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C1-C4 алкил или C1-4 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C1-C3 алкил или C1-3 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C1-C2 алкил или C1-2 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит один атом углерода (например, C1 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (например, C5-C15 алкил или C5-15 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C5-C8 алкил или C5-8 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C2-C5 алкил или C2-5 алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C3-C5 алкил или C3-5 алкил). В других вариантах реализации алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изо-пропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 1-метилпропила (изо-бутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила) и 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в настоящем описании специально не указано иное, алкильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, -ORa, -SRa, -OC(O)Ra, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORf, -OC(O)-NRaRf, -N(Ra)C(O)Rf, -N(Ra)S(O)tRf (где t равен 1 или 2), -S(O)tORa (где t равен 1 или 2), -S(O)tRf (где t равен 1 или 2) и -S(O)tN(Ra)₂ (где t равен 1 или 2), причем каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый Rf независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил. Таким образом, алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации алкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если алкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть

необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если алкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если алкильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0032] «Алкокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы -O-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, определение которой приведено выше.

[0033] «Алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной группе заместителя, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкенил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п. Если в настоящем описании специально не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, -ORa, -SRa, -OC(O)-Rf, -N(Ra)₂, -C(O)Ra, -C(O)ORa, -C(O)N(Ra)₂, -N(Ra)C(O)ORf, -OC(O)-NRaRf, -N(Ra)C(O)Rf, -N(Ra)S(O)tRf (где t равен 1 или 2), -S(O)tORa (где t равен 1 или 2), -S(O)tRf (где t равен 1 или 2) и -S(O)tN(Ra)₂ (где t равен 1 или 2), причем каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый Rf независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил. Таким образом, алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации алкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если алкенильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если алкенильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если алкенильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0034] «Алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной

группе заместителя, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п. Если в настоящем описании специально не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена одним или более из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксимо, триметилсилил, $-ORa$, $-SRa$, $-OC(O)Ra$, $-N(Ra)_2$, $-C(O)Ra$, $-C(O)ORa$, $-C(O)N(Ra)_2$, $-N(Ra)C(O)ORf$, $-OC(O)-NRaRf$, $-N(Ra)C(O)Rf$, $-N(Ra)S(O)tRf$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)tORa$ (где t равен 1 или 2), $-S(O)tRf$ (где t равен 1 или 2) и $-S(O)tN(Ra)_2$ (где t равен 1 или 2), причем каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый Rf независимо представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил. Таким образом, алкинильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации алкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если алкинильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если алкинильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации алкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если алкинильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0035] Термин «гетероалкил», отдельно или в комбинации с другим термином, означает, если не указанное иное, устойчивую неразветвленную или разветвленную цепь или их комбинацию, содержащую по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, P, Si и S), и при этом атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован, и не содержащую ненасыщенность. Гетероатом(-ы) (например, O, N, S, Si или P) может быть расположен в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкил представляет собой нециклическую цепь. Примеры включают, но не ограничиваясь ими: $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2-CH_3$ и $-CN$. Последовательно могут быть расположены до двух или трех гетероатомов, как, например, $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Гетероалкильный фрагмент может содержать один гетероатом (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может содержать два

необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может содержать три необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может содержать четыре необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может содержать пять необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может содержать до восьми необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации гетероалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если гетероалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если гетероалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если гетероалкильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0036] «Гетероалкенил» относится к устойчивой неразветвленной или разветвленной цепи или их комбинации, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, P, Si и S), и при этом атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации гетероалкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если гетероалкенильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если гетероалкенильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкенильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если гетероалкенильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0037] «Гетероалкинил» относится к устойчивой неразветвленной или разветвленной цепи или их комбинации, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, P, Si и S), и при этом атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероалкинильная группа может быть

замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации гетероалкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если гетероалкинильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если гетероалкинильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероалкинильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если гетероалкинильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0038] Термин «гетероалкилен», отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный заместитель, полученный из гетероалкила, например, но не ограничиваясь ими, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ и $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп направление записи формулы линкерной группы не подразумевает какой-либо конкретной ориентации линкерной группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})2\text{R}'$ означает как $-\text{C}(\text{O})2\text{R}'$ -, так и $-\text{R}'\text{C}(\text{O})2$ -. Как описано выше, гетероалкильные группы в данном контексте включают такие группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, например, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ и/или $-\text{SO}2\text{R}'$. При упоминании «гетероалкила» с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{NR}'\text{R}''$ или т.п., следует понимать, что термины гетероалкил и $-\text{NR}'\text{R}''$ не являются дублирующими или взаимоисключающими. Напротив, конкретные гетероалкильные группы перечислены для ясности. Так, термин «гетероалкил» в настоящем документе не следует понимать как исключая конкретные гетероалкильные группы, такие как $-\text{NR}'\text{R}''$ или т.п.

[0039] Термин «гетероалкенилен», отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный заместитель, полученный из гетероалкенила.

[0040] Термин «гетероалкинилен», отдельно или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный заместитель, полученный из гетероалкинила.

[0041] «Арил» относится к заместителю, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы посредством удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только атомы водорода и углерода, в количестве от шести до восемнадцати атомов углерода, причем по меньшей мере одно из колец в указанной кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е.

оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает, но не ограничиваясь ими, такие группы как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если в настоящем описании специально не указано иное, термин «арил» или приставка «ар-» (как в «аралкиле») включает арильные заместители, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (где t равен 1 или 2), -Rb-S(O)tORa (где t равен 1 или 2), -Rb-S(O)tRa (где t равен 1 или 2) и -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (где t равен 1 или 2), где каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или более группами галогена), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый Rb независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и Rc представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь. Таким образом, арильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации арильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если арильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации арильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если арильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации арильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если арильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0042] «Арилокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы -О-арил, где арил имеет значение, определенное выше.

[0043] «Аралкил» относится к заместителю формулы -Rc-арил, где Rc представляет собой алкиленовую цепь, определение которой представлено выше, например, метилен, этилен и т.п. Часть аралкильного заместителя, представляющая собой алкиленовую цепь, необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного заместителя необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

[0044] «Аралкилокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы -О-аралкил, где аралкил имеет значение, определенное выше.

[0045] «Аралкенил» относится к заместителю формулы -Rd-арил, где Rd

представляет собой алкениленовую цепь, определение которой представлено выше. Арильная часть аралкенильного заместителя необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть аралкенильного заместителя, представляющая собой алкениленовую цепь, необязательно замещена, как описано выше для алкениленовой группы.

[0046] «Аралкинил» относится к заместителю формулы -Re-арил, где Re представляет собой алкиниленовую цепь, определение которой представлено выше. Арильная часть аралкинильного заместителя необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть аралкинильного заместителя, представляющая собой алкиниленовую цепь, необязательно замещена, как описано выше для алкиниленовой цепи.

[0047] «Циклоалкил» относится к устойчивому неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, состоящему только из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные, мостиковые или спироциклические кольцевые системы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Циклоалкилы являются насыщенными (т.е. содержащими только одинарные связи C-C) или частично ненасыщенными (т.е. содержащими одну или более двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C3-C8 циклоалкил или C3-8 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C3-C7 циклоалкил или C3-7 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C3-C6 циклоалкил или C3-6 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C3-C5 циклоалкил или C3-5 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C3-C4 циклоалкил или C3-4 циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также упоминается как «циклоалкенил». Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные заместители включают, например, адамантил, норборнил (т.е. бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[1.1.1]пентанил, спиро[3.3]гептанил, спиро[4.4]нонанил и т.п. Если в настоящем описании специально не указано иное, термин «циклоалкил» включает циклоалкильные заместители, необязательно замещенные одним или более заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)2, -Rb-N(Ra)2, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-

$C(O)N(Ra)_2$, $-Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)_2$, $-Rb-N(Ra)C(O)ORa$, $-Rb-N(Ra)C(O)Ra$, $-Rb-N(Ra)S(O)tRa$ (где t равен 1 или 2), $-Rb-S(O)tORa$ (где t равен 1 или 2), $-Rb-S(O)tRa$ (где t равен 1 или 2) и $-Rb-S(O)tN(Ra)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или более группами галогена), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый Rb независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и Rc представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь. Таким образом, циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации циклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если циклоалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации циклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если циклоалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации циклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если циклоалкильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0048] «Циклоалкокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы $-O$ -циклоалкил, где циклоалкил имеет значение, определенное выше.

[0049] «Гало» или «галоген» относится к заместителям бром-, хлор-, фтор- или иод-

[0050] «Галогеналкил» относится к алкильному заместителю, значение которого определено выше, который замещен одним или более галогенными заместителями, значение которых определено выше.

[0051] «Галогеналкокси» относится к алкокси-заместителю, значение которого определено выше, который замещен одним или более галогенными заместителями, значение которых определено выше.

[0052] «Галогенциклоалкил» относится к циклоалкильному заместителю, значение которого определено выше, который замещен одним или более галогенными заместителями, значение которых определено выше.

[0053] «Галогенциклоалкокси» относится к алкокси-заместителю, значение которого определено выше, который замещен одним или более галогенными заместителями, значение которых определено выше.

[0054] «Алкилгидроксил» относится к алкильному заместителю, значение которого определено выше, который замещен одним или более гидроксильными заместителями, значение которых определено выше.

[0055] «Гетероциклоалкил» относится к устойчивому 3-18-членному неароматическому кольцевому заместителю, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если в настоящем описании специально не указано иное, то гетероциклоалкильный заместитель является моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая включает конденсированные, спиро- или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном заместителе могут быть необязательно окислены. Один или более атомов азота, при их наличии, являются необязательно кватернизованными. Гетероциклоалкильный заместитель является частично или полностью насыщенным. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Примеры таких гетероциклоалкильных заместителей включают, не ограничиваясь ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пипеидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Если в настоящем описании специально не указано иное, термин «гетероциклоалкил» включает гетероциклоалкильные заместители, определение которых приведено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -Rb-ORa, -Rb-OC(O)-Ra, -Rb-OC(O)-ORa, -Rb-OC(O)-N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)₂, -Rb-C(O)Ra, -Rb-C(O)ORa, -Rb-C(O)N(Ra)₂, -Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)₂, -Rb-N(Ra)C(O)ORa, -Rb-N(Ra)C(O)Ra, -Rb-N(Ra)S(O)tRa (где t равен 1 или 2), -Rb-S(O)tORa (где t равен 1 или 2), -Rb-S(O)tRa (где t равен 1 или 2) и -Rb-S(O)tN(Ra)₂ (где t равен 1 или 2), где каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый Rb независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и Rc представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь. В различных вариантах реализации гетероциклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации гетероциклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если гетероциклоалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероциклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если гетероциклоалкильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть

необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероциклоалкильная группа замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если гетероциклоалкильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации термин «гетероалкильное кольцо» в данном контексте означает гетероциклоалкильное кольцо.

[0056] «Гетероарил» относится к заместителю, полученному из 5-18-членного ароматического кольцевого заместителя, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В данном контексте гетероарильный заместитель представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, причем по меньшей мере одно из колец в указанной кольцевой системе является полностью ненасыщенным, т.е. оно содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном заместителе является(я) необязательно окисленными. Один или более атомов азота, при их наличии, являются необязательно кватернизованными. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца (колец). Если в настоящем описании специально не указано иное, термин «гетероарил» включает гетероарильные заместители, определение которых приведено выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, $-Rb-ORa$, $-Rb-OC(O)-Ra$, $-Rb-OC(O)-ORa$, $-Rb-OC(O)-N(Ra)_2$, $-Rb-N(Ra)_2$, $-Rb-C(O)Ra$, $-Rb-C(O)ORa$, $-Rb-C(O)N(Ra)_2$, $-Rb-O-Rc-C(O)N(Ra)_2$, $-Rb-N(Ra)C(O)ORa$, $-Rb-N(Ra)C(O)Ra$, $-Rb-N(Ra)S(O)tRa$ (где t равен 1 или 2), $-Rb-S(O)tORa$ (где t равен 1 или 2), $-Rb-S(O)tRa$ (где t равен 1 или 2) и $-Rb-S(O)tN(Ra)_2$ (где t равен 1 или 2), где каждый Ra независимо представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый Rb независимо представляет собой прямую связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и Rc представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь. Таким образом, гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. В различных вариантах реализации гетероарильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя, причем если гетероарильная группа присоединена к нескольким группам заместителей, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероарильная группа замещена по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если гетероарильная группа присоединена к нескольким группам заместителей ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации гетероарильная группа

замещена по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если гетероарильная группа присоединена к нескольким группам низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной.

[0057] «N-гетероарил» относится к гетероарильному заместителю, определение которого приведено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и в котором точка присоединения гетероарильного заместителя к остальной части молекулы находится у атома азота гетероарильного заместителя. N-Гетероарильный заместитель необязательно замещен так, как описано выше для гетероарильных заместителей.

[0058] «C-гетероарил» относится к гетероарильному заместителю, определение которого приведено выше и в котором точка присоединения гетероарильного заместителя к остальной части молекулы находится у атома углерода гетероарильного заместителя. C-Гетероарильный заместитель необязательно замещен так, как описано выше для гетероарильных заместителей.

[0059] «Гетероарилокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы -O-гетероарил, где гетероарил имеет значение, определенное выше.

[0060] «Гетероарилалкил» относится к заместителю формулы -Rc-гетероарил, где Rc представляет собой алкиленовую цепь, определение которой представлено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то такой гетероарил необязательно присоединен к алкильному заместителю через атом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного заместителя необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного заместителя необязательно замещена, как описано выше для гетероарильной группы.

[0061] «Гетероарилалкокси» относится к заместителю, связанному через атом кислорода, формулы -O-Rc-гетероарил, где Rc представляет собой алкиленовую цепь, определение которой приведено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, то такой гетероарил необязательно присоединен к алкильному заместителю через атом азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси-заместителя необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-заместителя необязательно замещена, как описано выше для гетероарильной группы.

[0062] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее событие или обстоятельство может иметь или не иметь место быть, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда их нет. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный заместитель является или не является замещенным, и что такое описание включает как замещенные арильные заместители, так и арильные заместители, не имеющие замещения.

[0063] В различных вариантах реализации каждый из описанных выше терминов (например, «алкил», «алкенил», «алкинил», «гетероалкил», «гетероалкенил», «гетероалкинил», «циклоалкил», «гетероциклоалкил», «арил» и «гетероарил») включает замещенные и незамещенные формы указанного заместителя. Предпочтительные

заместители для каждого типа заместителей представлены ниже.

[0064] При использовании в настоящем документе «группа заместителя» означает группу, выбранную из следующих фрагментов:

(А) оксо, галогена, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{N}_3$, незамещенного алкила (например, C1-C8 алкила, C1-C6 алкила или C1-C4 алкила), незамещенного алкенила (например, C2-C8 алкенила, C2-C6 алкенила или C2-C4 алкенила), незамещенного алкинила (например, C2-C8 алкинила, C2-C6 алкинила или C2-C4 алкинила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного гетероалкенила (например, 3-8-членного гетероалкенила, 3-6-членного гетероалкенила или 3-4-членного гетероалкенила), незамещенного гетероалкинила (например, 3-8-членного гетероалкинила, 3-6-членного гетероалкинила или 3-4-членного гетероалкинила), незамещенного циклоалкила (например, C3-C8 циклоалкила, C3-C6 циклоалкила или C5-C6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C6-C10 арила, C10 арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), и

(В) алкила (например, C1-C20, C1-C12, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), алкенила (например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), алкинила (например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), гетероалкила (например, 2-20-членного, 2-12-членного, 2-8-членного, 2-6-членного, 4-6-членного, 2-3-членного или 4-5-членного), гетероалкенила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), гетероалкинила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), циклоалкила (например, C3-C10, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), гетероциклоалкила (например, 3-10-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), арила (например, C6-C12, C6-C10 или фенила) или гетероарила (например, 5-12-членного, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного), замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(i) оксо, галогена, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CHCl}_2$, $-\text{CHBr}_2$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CHI}_2$, $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCBr}_3$, $-\text{OCl}_3$, $-\text{OCHCl}_2$, $-\text{OCHBr}_2$, $-\text{OCHI}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{N}_3$, незамещенного алкила (например, C1-C8 алкила, C1-C6 алкила или C1-C4 алкила), незамещенного алкенила (например, C2-C8 алкенила, C2-C6 алкенила или C2-C4 алкенила), незамещенного алкинила (например, C2-C8 алкинила, C2-C6 алкинила или C2-C4 алкинила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-

членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного гетероалкенила (например, 3-8-членного гетероалкенила, 3-6-членного гетероалкенила или 3-4-членного гетероалкенила), незамещенного гетероалкинила (например, 3-8-членного гетероалкинила, 3-6-членного гетероалкинила или 3-4-членного гетероалкинила), незамещенного циклоалкила (например, C3-C8 циклоалкила, C3-C6 циклоалкила или C5-C6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C6-C10 арила, C10 арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), и

(ii) алкила (например, C1-C20, C1-C12, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), алкенила (например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), алкинила (например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), гетероалкила (например, 2-20-членного, 2-12-членного, 2-8-членного, 2-6-членного, 4-6-членного, 2-3-членного или 4-5-членного), гетероалкенила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), гетероалкинила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), циклоалкила (например, C3-C10, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), гетероциклоалкила (например, 3-10-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), арила (например, C6-C12, C6-C10 или фенила) или гетероарила (например, 5-12-членного, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного), замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(а) оксо, галогена, -CCl₃, -CBr₃, -CF₃, -Cl₃, -CHCl₂, -CHBr₂, -CHF₂, -CHI₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -CH₂I, -OCCl₃, -OCF₃, -OCBr₃, -OCl₃, -OCHCl₂, -OCHBr₂, -OCHI₂, -OCHF₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N₃, незамещенного алкила (например, C1-C8 алкила, C1-C6 алкила или C1-C4 алкила), незамещенного алкенила (например, C2-C8 алкенила, C2-C6 алкенила или C2-C4 алкенила), незамещенного алкинила (например, C2-C8 алкинила, C2-C6 алкинила или C2-C4 алкинила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного гетероалкенила (например, 3-8-членного гетероалкенила, 3-6-членного гетероалкенила или 3-4-членного гетероалкенила), незамещенного гетероалкинила (например, 3-8-членного гетероалкинила, 3-6-членного гетероалкинила или 3-4-членного гетероалкинила), незамещенного циклоалкила (например, C3-C8 циклоалкила, C3-C6 циклоалкила или C5-C6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C6-C10 арила, C10 арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила), и

(b) алкила (например, C1-C20, C1-C12, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), алкенила

(например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), алкинила (например, C2-C20, C2-C12, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), гетероалкила (например, 2-20-членного, 2-12-членного, 2-8-членного, 2-6-членного, 4-6-членного, 2-3-членного или 4-5-членного), гетероалкенила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), гетероалкинила (например, 3-20-членного, 3-12-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного или 4-5-членного), циклоалкила (например, C3-C10, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), гетероциклоалкила (например, 3-10-членного, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), арила (например, C6-C12, C6-C10 или фенила) или гетероарила (например, 5-12-членного, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного), замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: оксо, галогена, -CCl3, -CBr3, -CF3, -Cl3, -CHCl2, -CHBr2, -CHF2, -CHI2, -CH2Cl, -CH2Br, -CH2F, -CH2I, -OCCl3, -OCF3, -OCBr3, -OCl3, -OCHCl2, -OCHBr2, -OCHI2, -OCHF2, -CN, -OH, -NH2, -COOH, -CONH2, -NO2, -SH, -SO3H, -OSO3H, -SO2NH2, -NHNH2, -ONH2, -NHC(O)NHNH2, NHC(O)NH2, -NHSO2H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -N3, незамещенного алкила (например, C1-C8 алкила, C1-C6 алкила или C1-C4 алкила), незамещенного алкенила (например, C2-C8 алкенила, C2-C6 алкенила или C2-C4 алкенила), незамещенного алкинила (например, C2-C8 алкинила, C2-C6 алкинила или C2-C4 алкинила), незамещенного гетероалкила (например, 2-8-членного гетероалкила, 2-6-членного гетероалкила или 2-4-членного гетероалкила), незамещенного гетероалкенила (например, 3-8-членного гетероалкенила, 3-6-членного гетероалкенила или 3-4-членного гетероалкенила), незамещенного гетероалкинила (например, 3-8-членного гетероалкинила, 3-6-членного гетероалкинила или 3-4-членного гетероалкинила), незамещенного циклоалкила (например, C3-C8 циклоалкила, C3-C6 циклоалкила или C5-C6 циклоалкила), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила), незамещенного арила (например, C6-C10 арила, C10 арила или фенила) или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила).

[0065] «Заместитель ограниченного размера» или «группа заместителя ограниченного размера» в данном контексте означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «группы заместителя», причем каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C1-C20 алкил, каждый замещенный или незамещенный алкенил представляет собой замещенный или незамещенный C2-C20 алкенил, каждый замещенный или незамещенный алкинил представляет собой замещенный или незамещенный C2-C20 алкинил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкенил представляет собой замещенный или незамещенный 3-20-членный гетероалкенил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкинил представляет собой замещенный или незамещенный 3-20-членный гетероалкинил, каждый замещенный или незамещенный

циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C3-C8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C6-C10 арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0066] «Низший заместитель» или «группа низшего заместителя» в данном контексте означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «группы заместителя», причем каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C1-C8 алкил, каждый замещенный или незамещенный алкенил представляет собой замещенный или незамещенный C2-C8 алкенил, каждый замещенный или незамещенный алкинил представляет собой замещенный или незамещенный C2-C8 алкинил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкенил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероалкенил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкинил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероалкинил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C3-C7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный фенил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0067] В некоторых вариантах реализации каждая замещенная группа, описанная в соединениях, представленных в настоящем документе, замещена по меньшей мере одной группой заместителя. Более конкретно, в некоторых вариантах реализации каждый замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, описанный в соединениях согласно настоящему описанию, замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В других вариантах реализации по меньшей мере одна или все указанные группы замещены по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В других вариантах реализации по меньшей мере одна или все указанные группы замещены по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0068] В других вариантах реализации соединений согласно настоящему описанию каждый замещенный или незамещенный алкил может представлять собой замещенный или незамещенный C1-C20 алкил, каждый замещенный или незамещенный алкенил может

циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C3-C7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C6-C10 арил, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C1-C8 алкилен, каждый замещенный или незамещенный алкенилен представляет собой замещенный или незамещенный C2-C8 алкенилен, каждый замещенный или незамещенный алкинилен представляет собой замещенный или незамещенный C2-C8 алкинилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкенилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероалкенилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкинилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероалкинилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C3-C7 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный фенилен, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарилен. В некоторых вариантах реализации указанное соединение представляет собой химическую структуру, представленную в настоящей заявке (например, ниже в разделе «Примеры», на фигурах или в таблицах).

[0070] В различных вариантах реализации замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероалкенил, замещенный или незамещенный гетероалкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, замещенный или незамещенный алкинилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный гетероалкенилен, замещенный или незамещенный гетероалкинилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является незамещенным (например, представляет собой незамещенный алкил, незамещенный алкенил, незамещенный алкинил, незамещенный гетероалкил, незамещенный гетероалкенил, незамещенный гетероалкинил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил,

незамещенный алкилен, незамещенный алкенилен, незамещенный алкинилен, незамещенный гетероалкилен, незамещенный гетероалкенилен, незамещенный гетероалкинилен, незамещенный циклоалкилен, незамещенный гетероциклоалкилен, незамещенный арилен и/или незамещенный гетероарилен, соответственно). В различных вариантах реализации замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкенил, замещенный или незамещенный алкинил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероалкенил, замещенный или незамещенный гетероалкинил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, замещенный или незамещенный алкинилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный гетероалкенилен, замещенный или незамещенный гетероалкинилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) является замещенным (например, представляет собой замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, соответственно).

[0071] В различных вариантах реализации замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителя, то каждая группа заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителя, то все группы заместителя являются различными.

[0072] В различных вариантах реализации замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен,

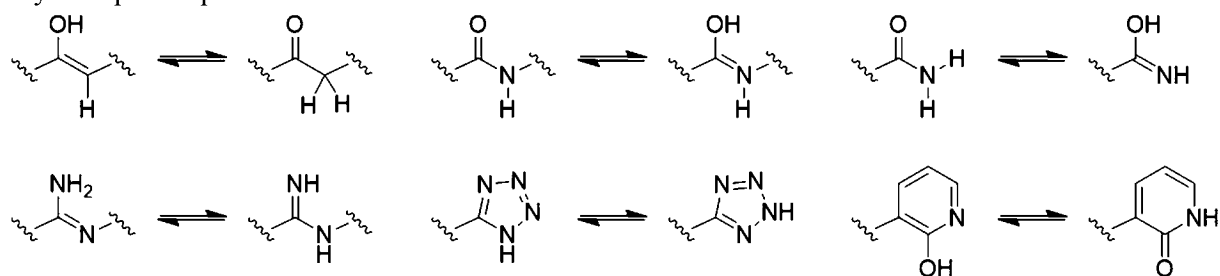
замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителя ограниченного размера, то каждая группа заместителя ограниченного размера может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами заместителя ограниченного размера, то все группы заместителя ограниченного размера являются различными.

[0073] В различных вариантах реализации замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя, причем если замещенный фрагмент замещен несколькими группами низшего заместителя, то каждая группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами низшего заместителя, то все группы низшего заместителя являются различными.

[0074] В различных вариантах реализации замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный алкенил, замещенный алкинил, замещенный гетероалкил, замещенный гетероалкенил, замещенный гетероалкинил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен, замещенный гетероалкинилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителя, групп заместителя ограниченного размера и групп низшего заместителя, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если замещенный фрагмент замещен несколькими группами, выбранными из групп заместителя, групп заместителя ограниченного размера и групп низшего заместителя, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя является отличной.

[0075] «Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, существуют в форме таутомеров. В тех условиях, в которых возможна таутомеризация, существует химическое

равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



[0076] «Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли присоединения кислот, так соли присоединения оснований. Фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в настоящем документе, включает любые и все фармацевтически пригодные солевые формы. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

[0077] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, иодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п. Включены также соли, которые образованы с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенил-замещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Таким образом, примеры солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т.п. Также предусмотрены соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Соли

присоединения кислот основных соединений получают посредством приведения в контакт форм свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли.

[0078] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Такие соли получают присоединением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований получают с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, диэтанолламина, 2-диметиламиноэтанола, 2-диэтиламиноэтанола, дициклогексиламина, лизина, аргинина, гистидина, кофеина, прокаина, N, N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаина, гидрамина, холина, бетаина, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамина, глюкозамина, метилглюкамина, теобромина, пуринов, пиперазина, пиперидина, N-этилпиперидина, полиаминных смол и т.п. См. Berge et al., *supra*.

[0079] «Пролекарство» означает соединение, которое в некоторых вариантах реализации может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в настоящем документе. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественникам биологически активного соединения, которые являются фармацевтически приемлемыми. Пролекарство обычно является неактивным при введении пациенту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, в результате гидролиза. Соединение-пролекарство часто обладает преимуществом растворимости, совместимости с тканью или замедленного высвобождения в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, Амстердам: Elsevier, 1985). Описание пролекарств также представлено в публикациях Higuchi, T. et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, том 14, и в Roche, E. B., ред. *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Оксфорд: Pergamon Press, 1987.

[0080] Термин «пролекарство» также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему субъекту. Пролекарства активного соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены модификацией функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что указанные модификации расщепляются либо при осуществлении обычных преобразований, либо *in vivo*, до

исходного активного соединения. Пролекарства включают соединения, в которых гидрокси-, amino- или меркапто-группа связана с любой группой, которая при введении пролекарства активного соединения млекопитающему субъекту, расщепляется с образованием свободной гидрокси-, свободной amino- или свободной меркапто-группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваясь ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовой группы в активных соединениях и т.п.

[0081] «Фармацевтически приемлемый сольват» относится к композиции вещества, которая представляет собой форму присоединения растворителя. В некоторых вариантах реализации сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и образованы во время процесса получения с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. «Гидраты» образуются, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем документе, обычно получают, или они образуются во время процессов, описанных в настоящем документе. Соединения, предложенные в настоящем документе, необязательно существуют как в несольватированной, так и в сольватированной форме.

[0082] Термины «аллостерический сайт» и «аллостерический сайт связывания» относятся к сайту связывания лиганда, который топографически отличен от ортостерического сайта связывания.

[0083] Термины «ортостерический сайт» и «ортостерический сайт связывания» относятся к первичному сайту связывания в рецепторе, который распознается эндогенным лигандом или агонистом данного рецептора. Например, ортостерический сайт в ацетилхолиновом мускариновом рецепторе M1 представляет собой сайт, с которым связывается ацетилхолин.

[0084] Термин «лиганд» относится к природной или синтетической молекулярной структуре, которая может связываться или ассоциироваться с рецептором с образованием комплекса и опосредовать, предотвращать или модифицировать биологический эффект. Термин «лиганд» включает аллостерические модуляторы, ингибиторы, активаторы, агонисты, антагонисты, природные субстраты и аналоги природных субстратов.

[0085] Термины «природный лиганд» и «эндогенный лиганд» относятся к природному лиганду, который связывается с рецептором.

[0086] В различных вариантах реализации термин «ингибирование», «ингибировать», «ингибирующий» и т.п. в отношении взаимодействия белка и ингибитора означают отрицательное изменение (например, уменьшение) активности или функции белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В различных вариантах реализации ингибирование означает отрицательное изменение (например, уменьшение) концентрации или уровней белка относительно концентрации или уровня белка в отсутствие ингибитора. В различных вариантах реализации ингибирование относится к облегчению заболевания или симптомов заболевания. В различных вариантах реализации ингибирование относится к снижению активности определенного белка-

мишени. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, предупреждение или отсрочку активации, или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию передачи сигналов или ферментативной активности, или количества белка. В различных вариантах реализации ингибирование относится к снижению активности белка-мишени вследствие прямой инактивации (например, связывания ингибитора с белком-мишенью). В различных вариантах реализации ингибирование относится к снижению активности белка-мишени вследствие косвенного взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком, который активирует белок-мишень, предотвращая активацию белка-мишени).

[0087] В различных вариантах реализации термины «ингибитор», «супрессор», «антагонист» или «отрицательный регулятор» взаимозаменяемо относятся к веществу, способному заметным образом снижать экспрессию или активность данного гена или белка. Антагонист может снижать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с контрольным образцом в отсутствие антагониста. В некоторых случаях экспрессия или активность в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз или в большее количество раз ниже, чем экспрессия или активность в отсутствие антагониста.

[0088] В различных вариантах реализации термин «экспрессия» включает любую стадию, вовлеченную в выработку полипептида, включая, но не ограничиваясь ими, транскрипцию, посттранскрипционную модификацию, трансляцию, посттрансляционную модификацию и секрецию. Экспрессию можно обнаружить стандартными технологиями обнаружения белка (например, иммуоферментный твердофазный анализ, вестерн-блоттинг, проточная цитометрия, иммуофлуоресценция, иммуногистохимия и т.д.).

[0089] Термин «антагонист рецептора mAChR M1» относится к любому введенному извне соединению или агенту, который может частично или полностью ингибировать или реверсировать действие агониста (например, ацетилхолина) на рецептор mAChR M1. Указанный термин включает соединения или агенты, характеризующиеся или описанные как антагонисты, частичные антагонисты и отрицательные аллостерические модуляторы. Например, антагонисты рецептора mAChR M1 могут опосредовать их действие посредством связывания с ортостерическим сайтом или с аллостерическими сайтами, или они могут взаимодействовать в уникальных сайтах связывания, которые обычно не вовлечены в биологическую регуляцию активности рецептора. Таким образом, антагонист рецептора mAChR M1 прямо или косвенно ингибирует активность рецептора mAChR M1 в присутствии или в отсутствие ацетилхолина или другого агониста у животного, в частности, у млекопитающего, например, у человека. В различных аспектах антагонист рецептора mAChR M1 снижает активность рецептора mAChR M1 в клетке в присутствии внеклеточного ацетилхолина. В некоторых вариантах реализации соединение, которое является «антагонистом рецептора mAChR M1», включает соединение, которое является «конкурентным антагонистом рецептора mAChR M1», «неконкурентным антагонистом рецептора mAChR M1», «частичным антагонистом рецептора mAChR M1» или

«отрицательным аллостерическим модулятором рецептора mAChR M1».

[0090] Термин «конкурентный антагонист рецептора mAChR M1» относится к любому введенному извне соединению или агенту, который может связываться с ортостерическим сайтом рецепторов mAChR M1 без активации рецептора. Таким образом, конкурентный антагонист может взаимодействовать с рецептором mAChR M1 и конкурировать с эндогенным лигандом, ацетилхолином, за связывание с рецептором, а также снижать способность рецептора передавать внутриклеточный сигнал в ответ на связывание эндогенного лиганда.

[0091] Термин «неконкурентный антагонист рецептора mAChR M1» относится к любому введенному извне соединению или агенту, который связывается с сайтом, который не является ортостерическим сайтом связывания рецепторов mAChR M1, и может частично или полностью ингибировать или реверсировать действие агониста (например, ацетилхолина) на рецептор mAChR M1. Таким образом, неконкурентный антагонист может взаимодействовать с рецептором mAChR M1 и уменьшать связывание эндогенного лиганда, ацетилхолина, с рецептором и/или снижать способность рецептора передавать внутриклеточный сигнал в ответ на связывание эндогенного лиганда.

[0092] Термин «частичный антагонист mAChR M1» относится к любому введенному извне соединению или агенту, который может связываться с ортостерическим или аллостерическим сайтом, но эффект связывания заключается лишь в частичном блокировании действия рецептора mAChR M1 в ответ на агонист, например, ацетилхолин. Таким образом, частичный антагонист может взаимодействовать с рецептором mAChR M1, но не может полностью ингибировать ответ рецептора mAChR M1 на агонист, например, ацетилхолин.

[0093] Термин «отрицательный аллостерический модулятор mAChR M1» относится к любому введенному извне соединению или агенту, который связывается с аллостерическим сайтом, который прямо или косвенно ингибирует активность рецептора mAChR M1 в присутствии или в отсутствие ацетилхолина или другого агониста у животного, в частности, у млекопитающего, например, у человека. Например, но не в качестве ограничения настоящего описания, селективный отрицательный аллостерический модулятор мускаринового рецептора M1 может предпочтительно связываться с мускариновым рецептором M1 и уменьшать передачу сигналов мускаринового рецептора M1, действуя как неконкурентный антагонист. В одном аспекте отрицательный аллостерический модулятор рецептора mAChR M1 снижает активность рецептора mAChR M1 в клетке в присутствии внеклеточного ацетилхолина.

[0094] В различных вариантах реализации «селективный» или «селективность» или подобные термины в отношении соединения или агента относятся к способности соединения или агента вызывать предпочтительное усиление или снижение активности конкретной молекулярной мишени (например, белка, фермента и т.д.) по сравнению с одной или более другими молекулярными мишенями (например, соединение, обладающее селективностью в отношении ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR

M1) будет предпочтительно ингибировать mAChR M1 по сравнению с другими мускариновыми рецепторами. В различных вариантах реализации «соединение, селективное в отношении рецептора ацетилхолинового мускаринового рецептора M1» или «соединение, селективное в отношении mAChR M1» относится к соединению (например, к соединениям, описанным в настоящем документе), которое обладает селективностью в отношении ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1). В различных вариантах реализации такое соединение (например, соединение, описанное в настоящем документе) примерно в 5 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз, в 40 раз, в 50 раз или примерно в 100 раз более селективно в отношении рецептора ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1) по сравнению с одним или более из рецепторов mAChR M2, M3, M4 или M5. В различных вариантах реализации такое соединение (например, соединение, описанное в настоящем документе) по меньшей мере в 5 раз, в 10 раз, в 20 раз, в 30 раз, в 40 раз, в 50 раз или по меньшей мере в 100 раз более селективно в отношении рецептора ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1) по сравнению с одним или более из рецепторов mAChR M2, M3, M4 или M5.

[0095] Термин «субъект» или «пациент» включает млекопитающих. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваясь ими, любых членов класса млекопитающих: людей, приматов, не являющихся человеком, таких как шимпанзе, и других видов человекообразных и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки, и т.п. В одном аспекте субъектом является человек.

[0096] В данном контексте термины «лечение», или «лечить», или «облегчение», или «улучшение» использованы взаимозаменяемо. Указанные термины относятся к подходу для получения благоприятных или требуемых результатов, включая, не ограничиваясь ими, терапевтический эффект и/или профилактический эффект. Под «терапевтическим эффектом» понимают устранение или облегчение основного расстройства, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтический эффект достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, так что такое улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще страдает от основного расстройства. Для профилактического эффекта предложенные композиции вводят пациенту, имеющему риск развития конкретного заболевания, или пациенту, у которого отмечен один или более физиологических симптомов заболевания, даже если еще не поставлен диагноз указанного заболевания.

[0097] В данном контексте «EC50» относится к концентрации вещества (например, соединения или лекарственного агента), которая необходима для 50% активации или усиления биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. Например, EC50 может относиться к концентрации агониста, которая вызывает половину ответа от исходного значения до максимального ответа в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах реализации в системах для анализа *in vitro*

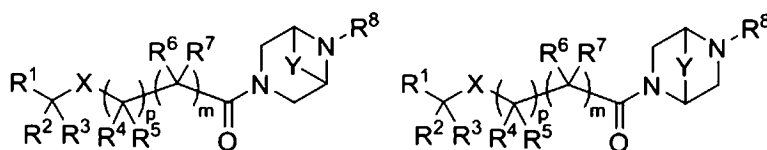
используют клеточную линию, которая либо эндогенно экспрессирует рассматриваемую мишень, либо трансфицирована подходящим вектором экспрессии, который направляет экспрессию рекомбинантной формы мишени.

[0098] В данном контексте «IC50» относится к концентрации вещества (например, соединения или лекарственного агента), которая необходима для 50% ингибирования биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. Например, IC50 относится к полумаксимальной (50%) ингибирующей концентрации (IC) вещества, определенной в соответствующем анализе. Например, IC50 для рецептора mAChR M1 может быть определена в аналитической системе *in vitro*.

Соединения

[0099] В настоящем описании предложены соединения, которые являются антагонистами ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1). Указанные соединения и композиции, содержащие указанные соединения, пригодны для лечения или предотвращения неврологических расстройств. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения рассеянного склероза.

[0100] В одном аспекте предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее структуру формулы (IA-1) или (IB-1):



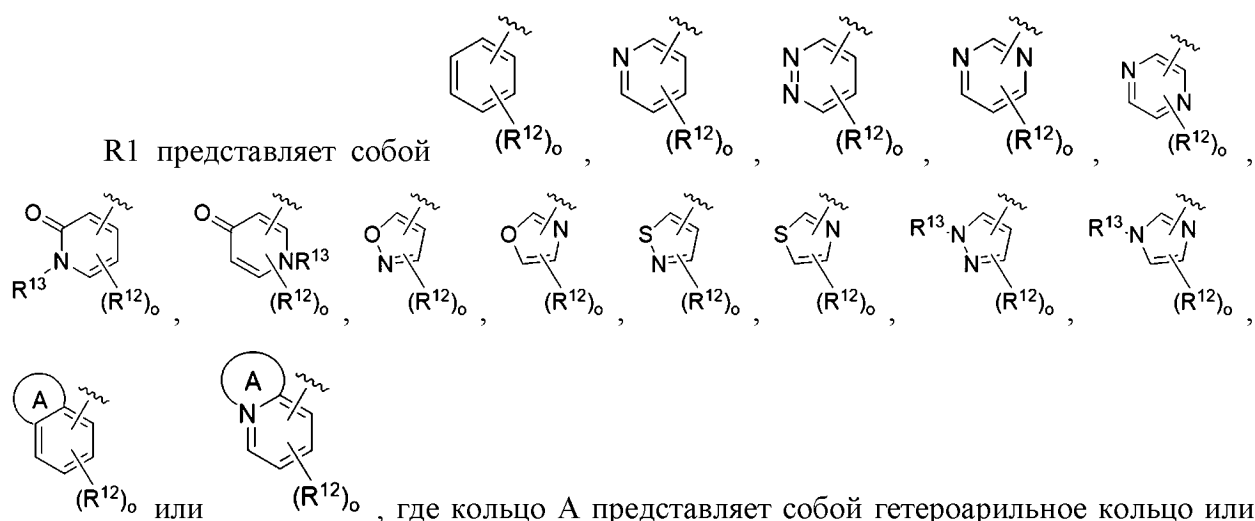
Формула (IA-1)

Формула (IB-1)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)-, замещенный или незамещенный алкилен (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный алкенилен (например, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), замещенный или незамещенный алкинилен (например, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный или 2-3-членный), замещенный или незамещенный гетероалкенилен (например, 3-8-членный, 3-6-членный или 4-6-членный), или замещенный или незамещенный гетероалкинилен (например, 3-8-членный, 3-6-членный или 4-6-членный);

Y представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный алкенилен (например, C2-C8, C2-C6 или C2-C4), или замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2-8-членный, 2-6-членный, 4-6-членный или 2-3-членный);



R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный алкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный алкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный циклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-

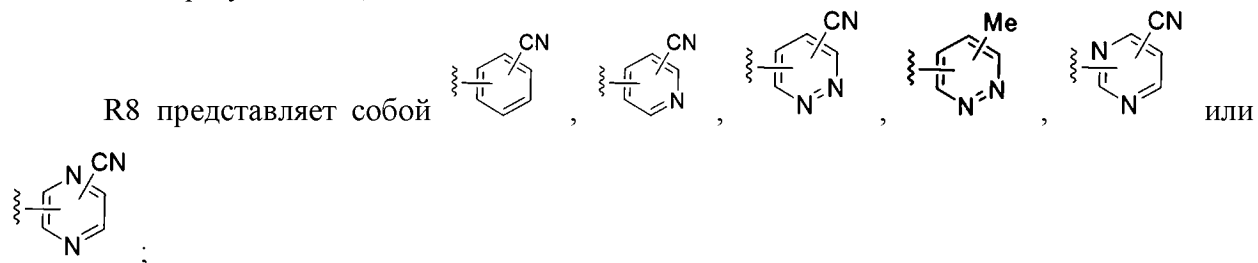
членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C6-C10 или фенил), или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный);

R3 представляет собой галоген, замещенный или незамещенный алкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный алкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный циклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C6-C10 или фенил), или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и замещенного или незамещенного алкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2); или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и замещенного или незамещенного алкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2); или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное (например, C4-C8, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 4-8-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное (например,

C4-C8, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 4-8-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, замещенного или незамещенного алкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного алкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного галогеналкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного галогеналкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного циклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного галогенциклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного галогенциклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C6-C10 или фенила), или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное (например, C4-C8, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 4-8-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное (например, C4-C8, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 4-8-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2) или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное (например, C4-C8, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 4-8-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или

5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

R11 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C6-C10 или фенил), или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный); или R3 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2) или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R4 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R6 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), замещенного или незамещенного алкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного алкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного галогеналкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного галогеналкокси (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного циклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного галогенциклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного галогенциклоалкокси (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного алкилгидроксила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C6-C10 или фенила), или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного), -S(O)_n(R16) или -SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-

членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2) или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6) или гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2) или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6); или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2) или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

R13 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C6-C10 или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный);

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного галогеналкила (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного галогенциклоалкила (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного, 3-6-членного, 4-6-членного, 4-5-членного или 5-6-членного), замещенного или незамещенного арила (например, C6-C10 или фенила), или замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного, 5-9-членного или 5-6-членного); или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное (например, 3-8-членное, 3-6-членное, 4-6-членное, 4-5-членное или 5-6-членное) кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), или замещенным или незамещенным циклоалкилом (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6);

R16 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный галогеналкил (например, C1-C8, C1-C6, C1-C4 или C1-C2), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный галогенциклоалкил (например,

C3-C8, C3-C6, C4-C6 или C5-C6), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный, 3-6-членный, 4-6-членный, 4-5-членный или 5-6-членный), замещенный или незамещенный арил (например, C6-C10 или фенил) или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный, 5-9-членный или 5-6-членный);

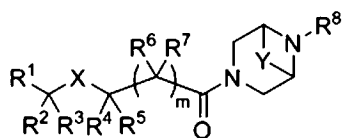
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

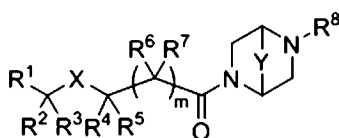
o равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0 или 1.

[0101] В одном аспекте предложено соединение формулы (IA) или (IB):



Формула (IA)

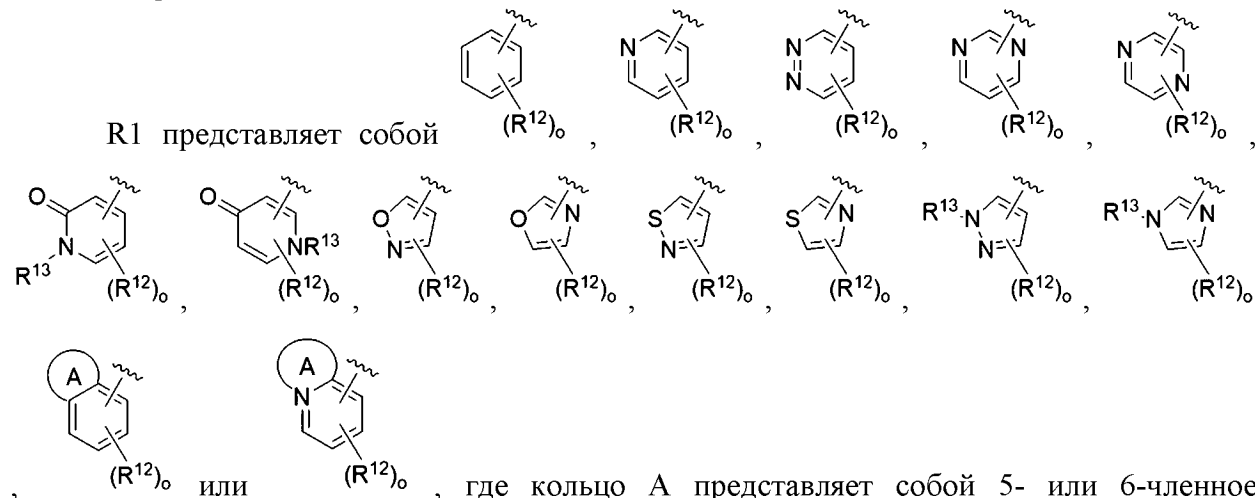


Формула (IB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

Y представляет собой -CH2-, -CH2CH2-, -CH=CH- или -CH2OCH2-;



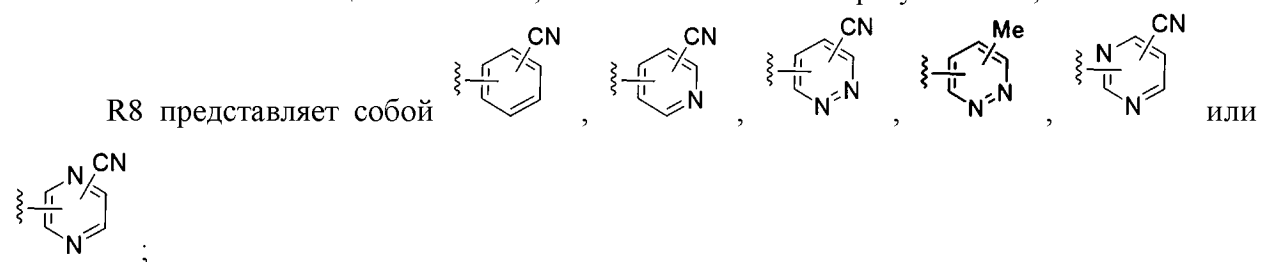
R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил,

гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)n(R16) или SF5; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

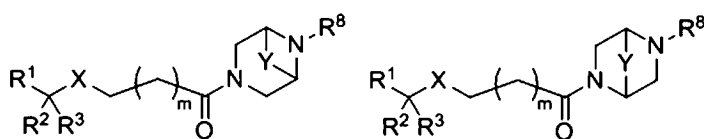
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при условии, что вышеупомянутые комбинации не противоречат правилам валентности, известным специалистам в данной области техники.

[0102] В одном аспекте предложено соединение формулы (IIA) или (IIB):



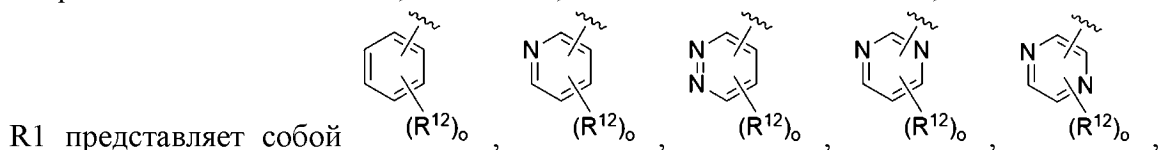
Формула (IIA)

Формула (IIB)

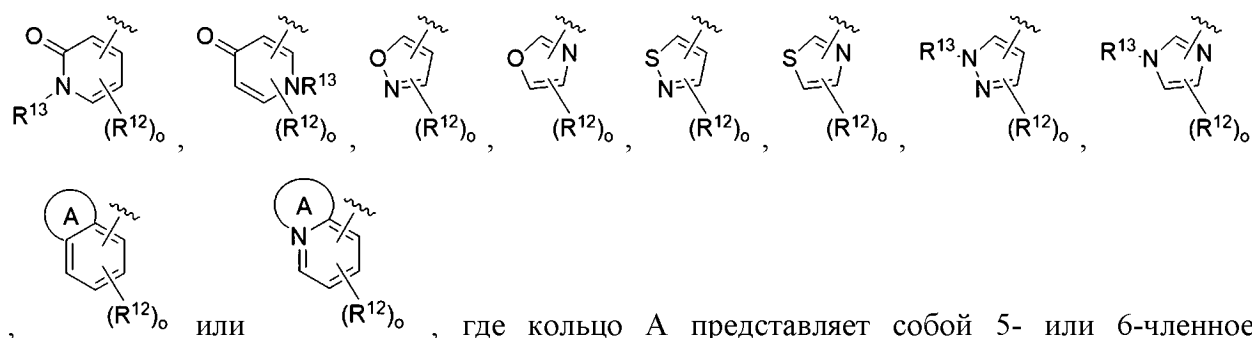
где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

Y представляет собой -CH2-, -CH2CH2-, -CH=CH- или -CH2OCH2-;



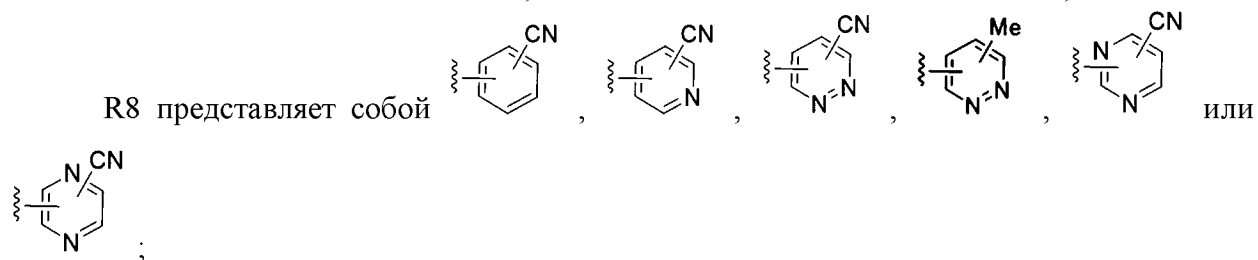
R1 представляет собой



гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $S(O)_n(R^{16})$ или SF_5 , причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом

или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

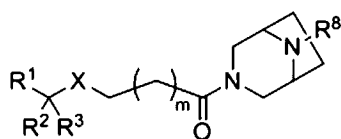
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при условии, что вышеупомянутые комбинации не противоречат правилам валентности, известным специалистам в данной области техники.

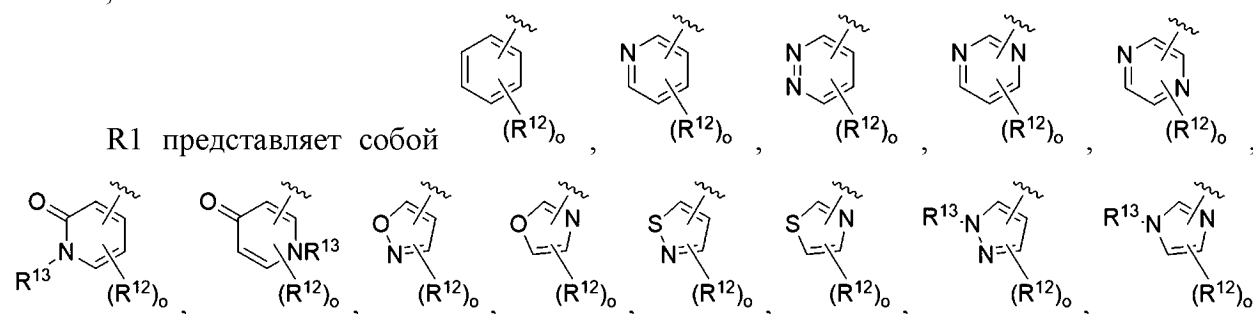
[0103] В другом аспекте предложено соединение формулы (III):

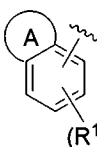
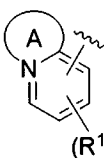


Формула (III)

где:

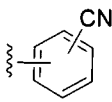
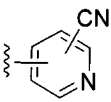
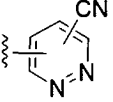
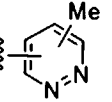
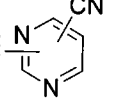
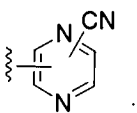
X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;



,  или , где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)n(R16) или SF5, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R8 представляет собой , , , ,  или  ;

R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6

циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, при условии, что вышеупомянутые комбинации не противоречат правилам валентности, известным специалистам в данной области техники.

[0104] В различных вариантах реализации соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)- или -O-. В некоторых вариантах реализации X представляет собой связь, -N(R11)- или -O-.

[0105] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)- или -O-. В некоторых вариантах реализации X представляет собой связь, -N(R11)- или -O-.

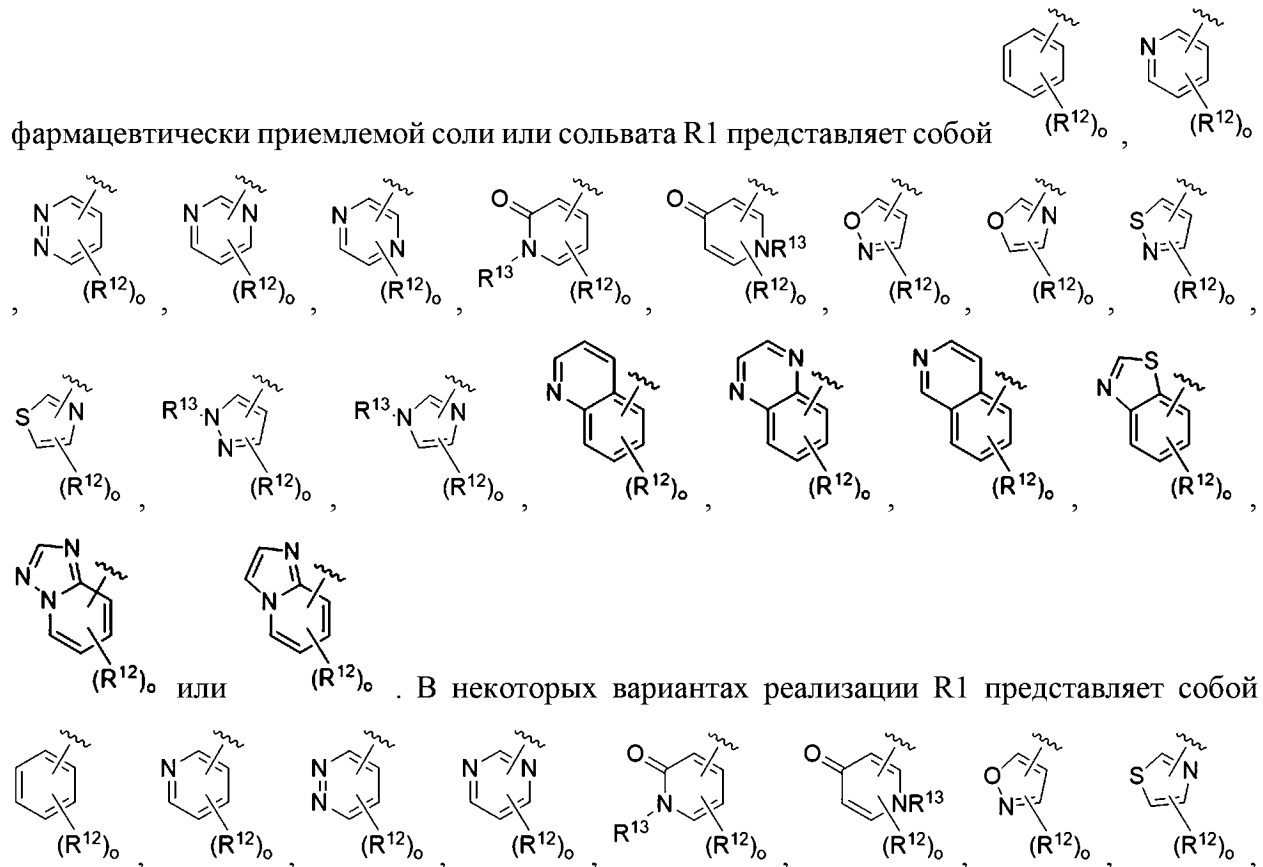
[0106] В различных вариантах реализации замещенный X (например, замещенный алкилен, замещенный алкенилен, замещенный алкинилен, замещенный гетероалкилен, замещенный гетероалкенилен и/или замещенный гетероалкинилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный X замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если X является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной

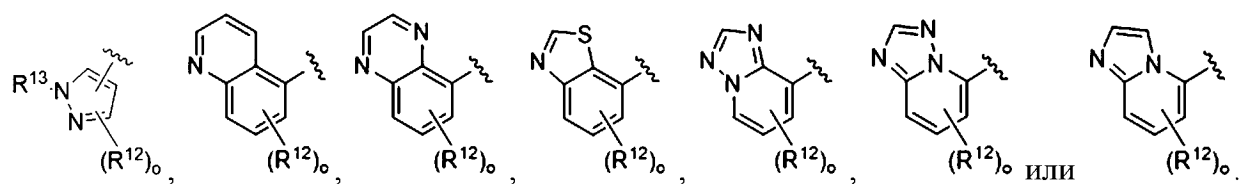
группой заместителя. В различных вариантах реализации, если X является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если X является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0107] В различных вариантах реализации замещенный Y (например, замещенный алкилен, замещенный алкенилен и/или замещенный гетероалкилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный Y замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если Y является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если Y является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если Y является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

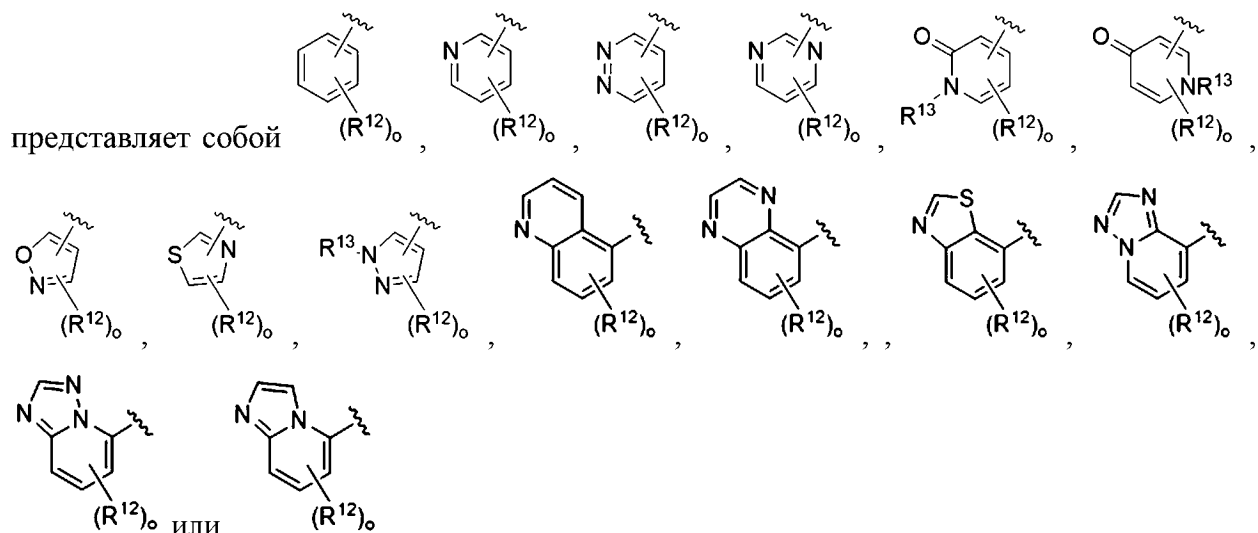
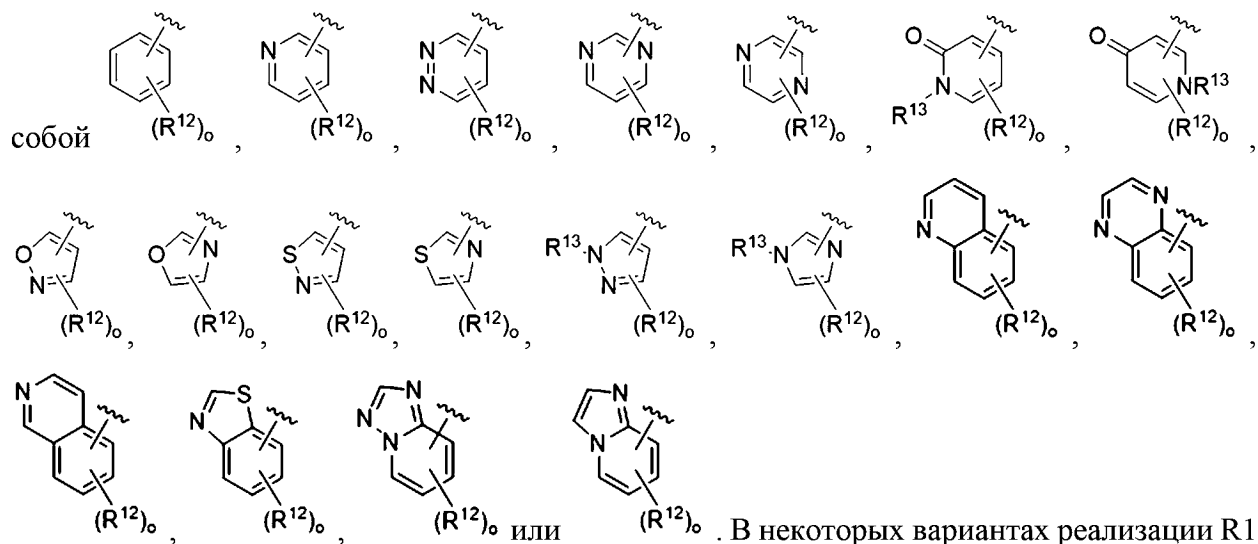
[0108] В различных вариантах реализации кольцо А может быть замещено гидроксиллом, помимо перечисленных заместителей.

[0109] В различных вариантах реализации соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), или его





[0110] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R1 представляет



[0111] В некоторых вариантах реализации R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный C1-6 алкил, замещенный или незамещенный C1-6 алкокси, замещенный или незамещенный C1-6 галогеналкил, замещенный или незамещенный C1-6 галогеналкокси, замещенный или незамещенный C3-6 циклоалкил, замещенный или незамещенный C3-6 циклоалкокси, замещенный или незамещенный C3-6 галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный C3-6 галогенциклоалкокси, замещенный или незамещенный C1-6 алкилгидроксил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0112] В различных вариантах реализации замещенный R2 (например, замещенный

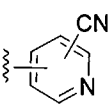
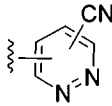
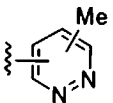
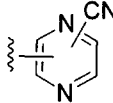
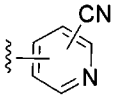
заместителя.

[0115] В различных вариантах реализации замещенный R5 (например, замещенный алкил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R5 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если R5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R5 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

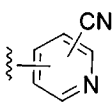
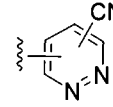
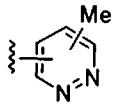
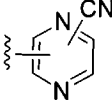
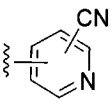
[0116] В различных вариантах реализации замещенный R6 (например, замещенный алкил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R6 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если R6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R6 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0117] В различных вариантах реализации замещенный R7 (например, замещенный алкил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R7 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если R7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R7 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0118] В различных вариантах реализации соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата R8 представляет собой  , 
 или  . В некоторых вариантах реализации R8 представляет собой  .

[0119] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R8 представляет

собой  ,  ,  или  . В некоторых вариантах реализации R8 представляет собой  .

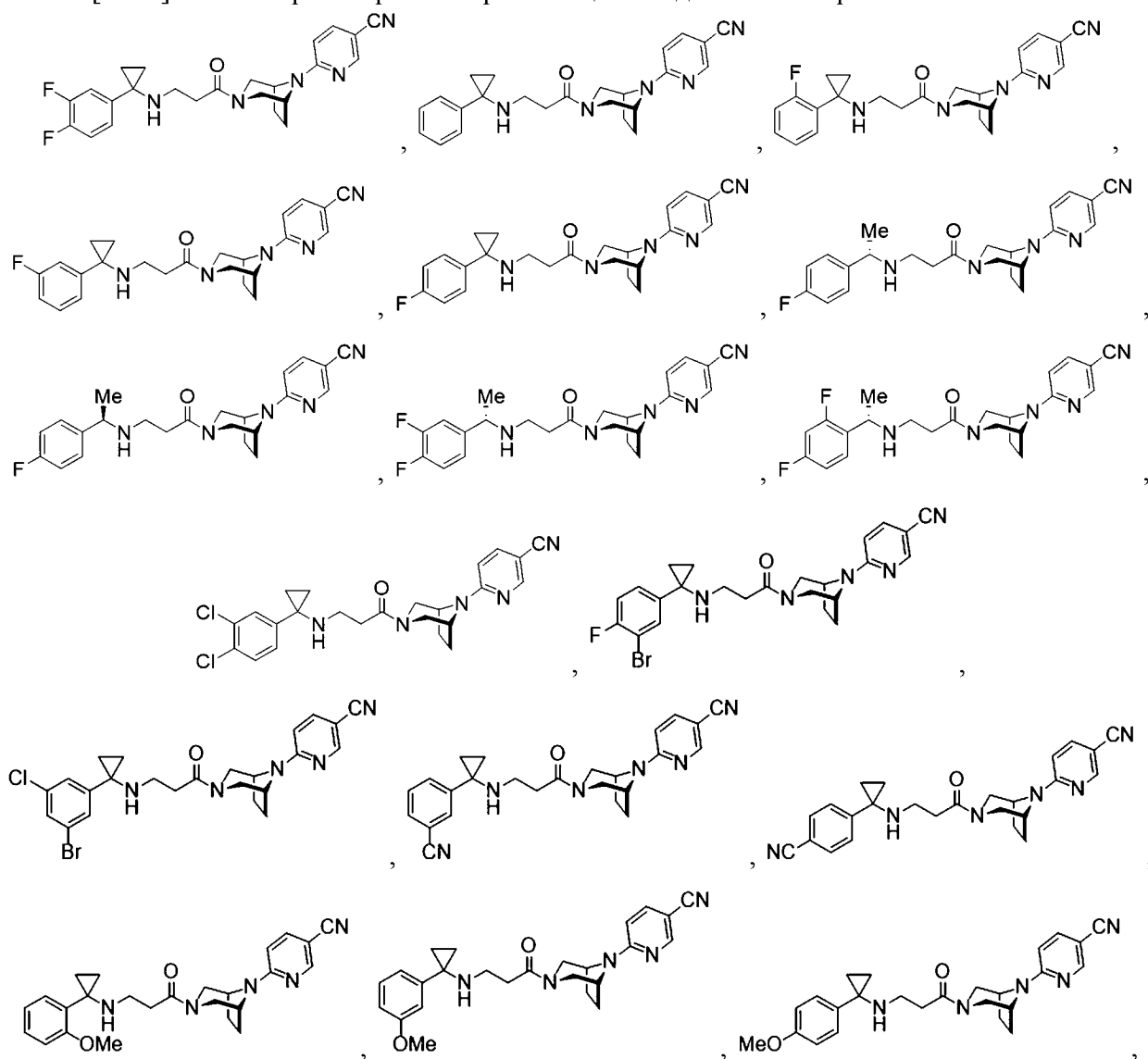
[0120] В различных вариантах реализации замещенный R9 (например, замещенный алкил, замещенный алкокси, замещенный галогеналкил, замещенный галогеналкокси, замещенный циклоалкил, замещенный циклоалкокси, замещенный галогенциклоалкил, замещенный галогенциклоалкокси, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R9 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если R9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R9 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

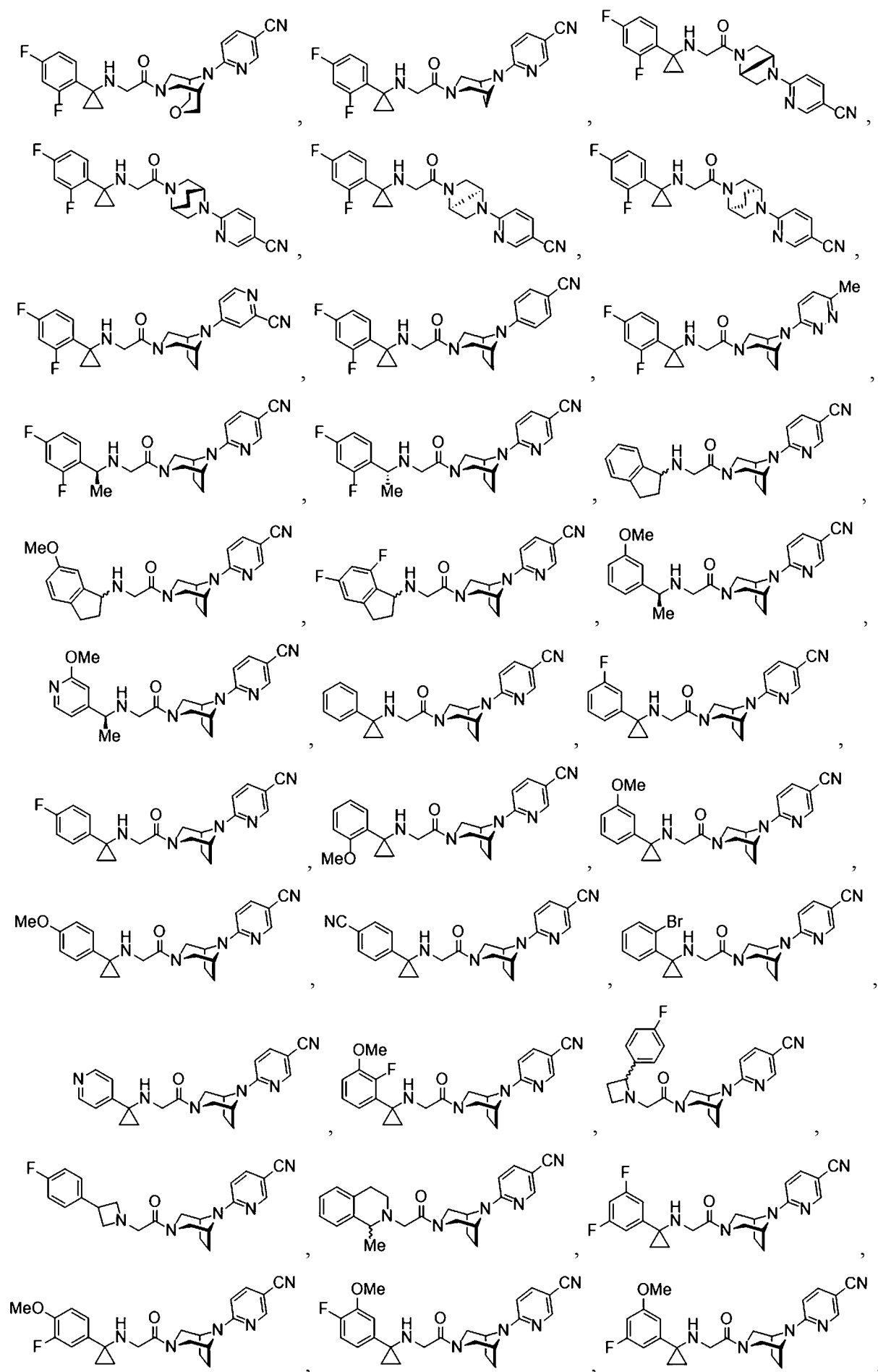
[0121] В различных вариантах реализации замещенный R10 (например, замещенный алкил, замещенный алкокси, замещенный галогеналкил, замещенный галогеналкокси, замещенный циклоалкил, замещенный циклоалкокси, замещенный галогенциклоалкил, замещенный галогенциклоалкокси, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил и/или замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R10 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя

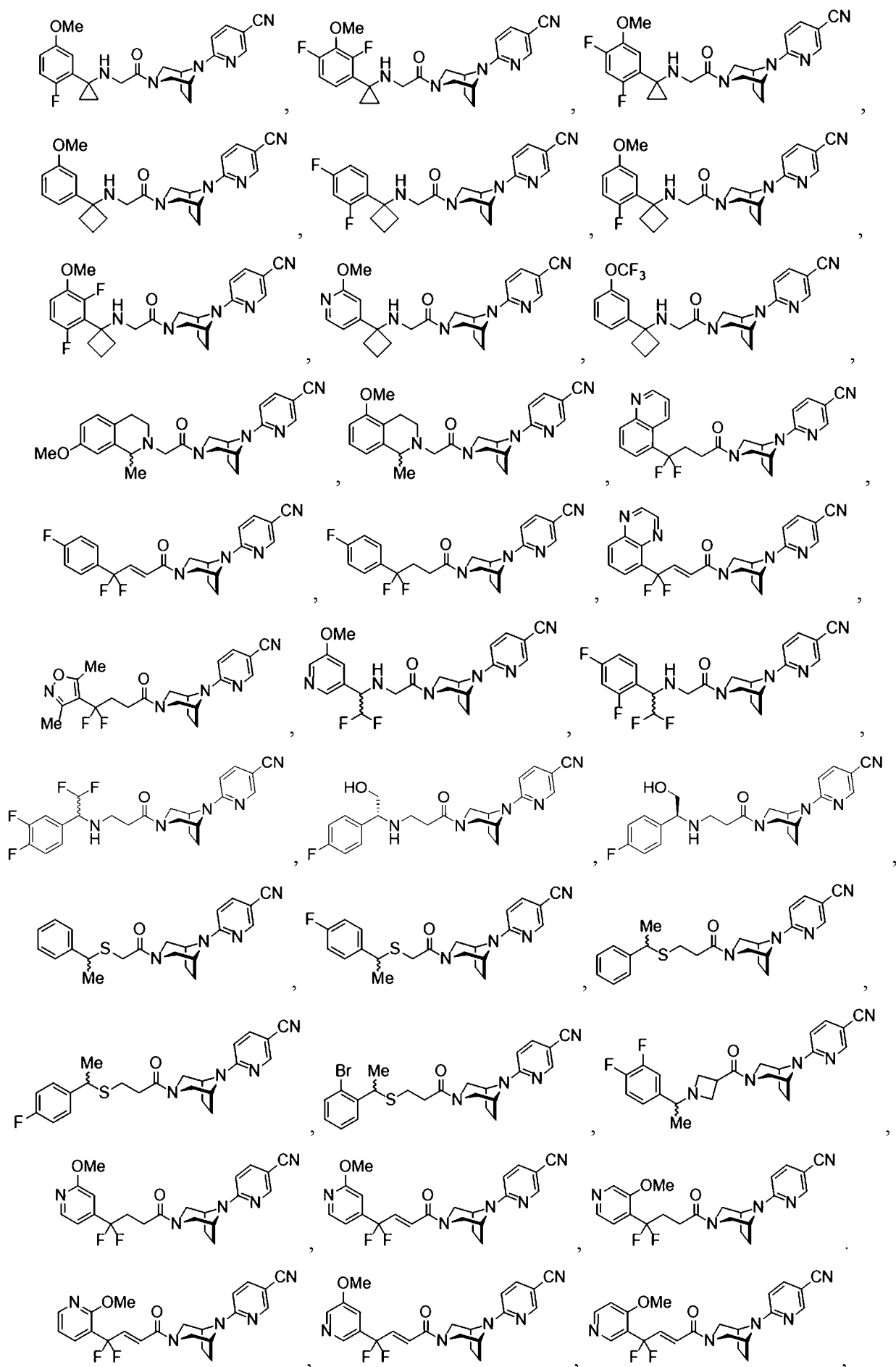
замещенный гетероарил) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, группой заместителя ограниченного размера или группой низшего заместителя; причем если замещенный R16 замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченного размера и групп низших заместителей, то каждая группа заместителя, группа заместителя ограниченного размера и/или группа низшего заместителя может быть необязательно отличной. В различных вариантах реализации, если R16 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя. В различных вариантах реализации, если R16 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой заместителя ограниченного размера. В различных вариантах реализации, если R16 является замещенным, то он замещен по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

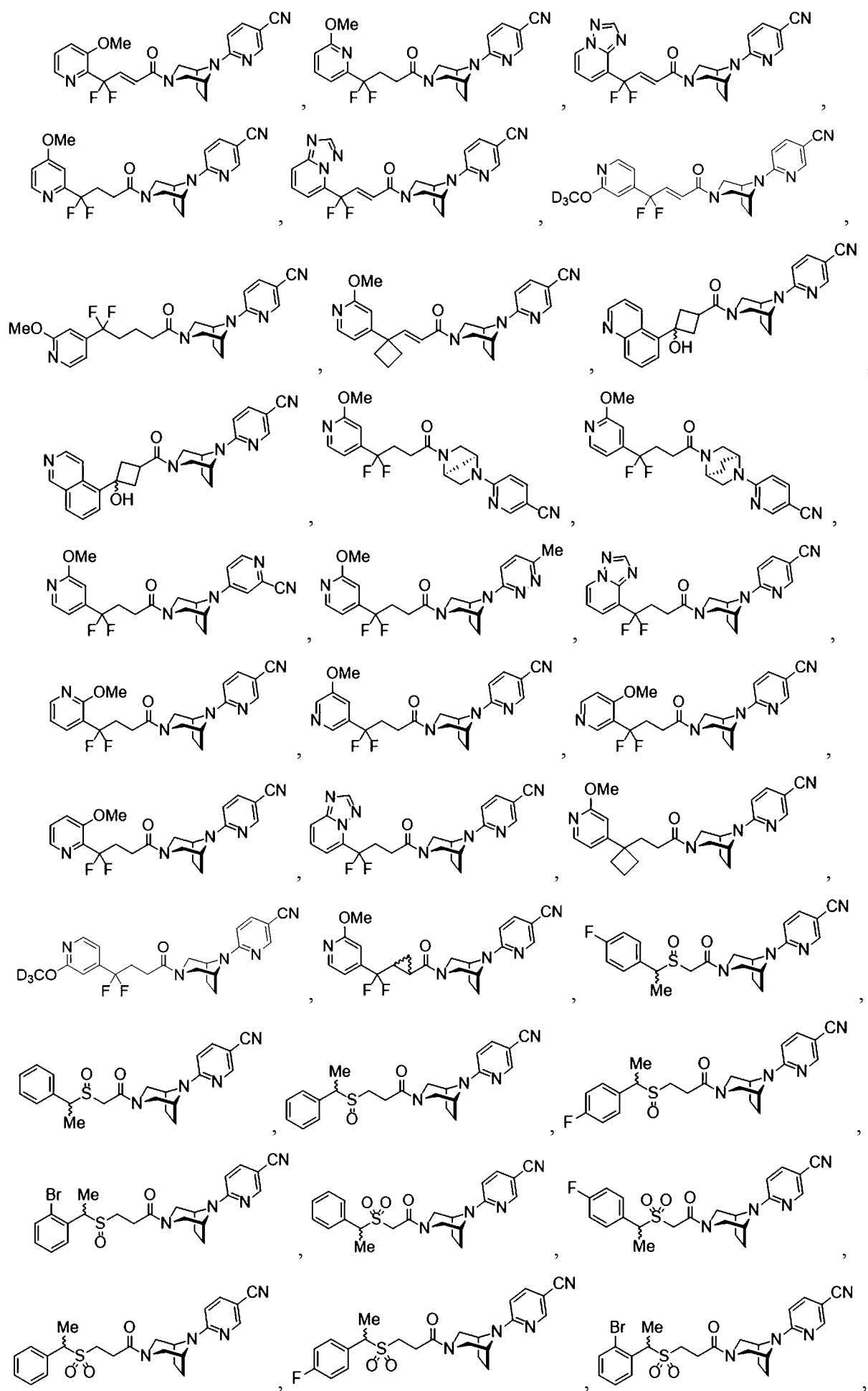
[0128] В настоящем документе предусмотрена любая комбинация групп, описанных выше или ниже для различных переменных. В данном описании группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для получения устойчивых фрагментов и соединений.

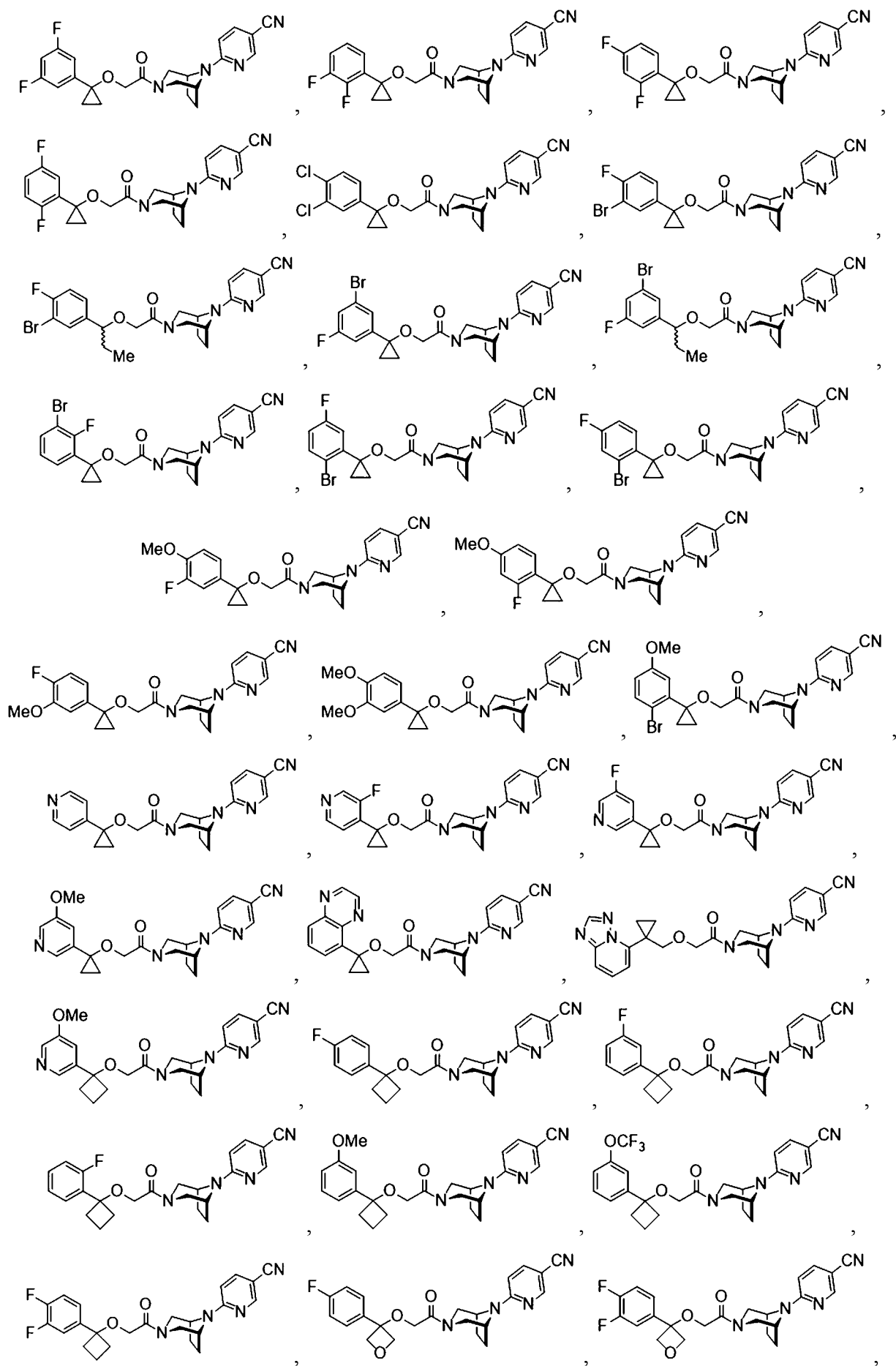
[0129] В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из:

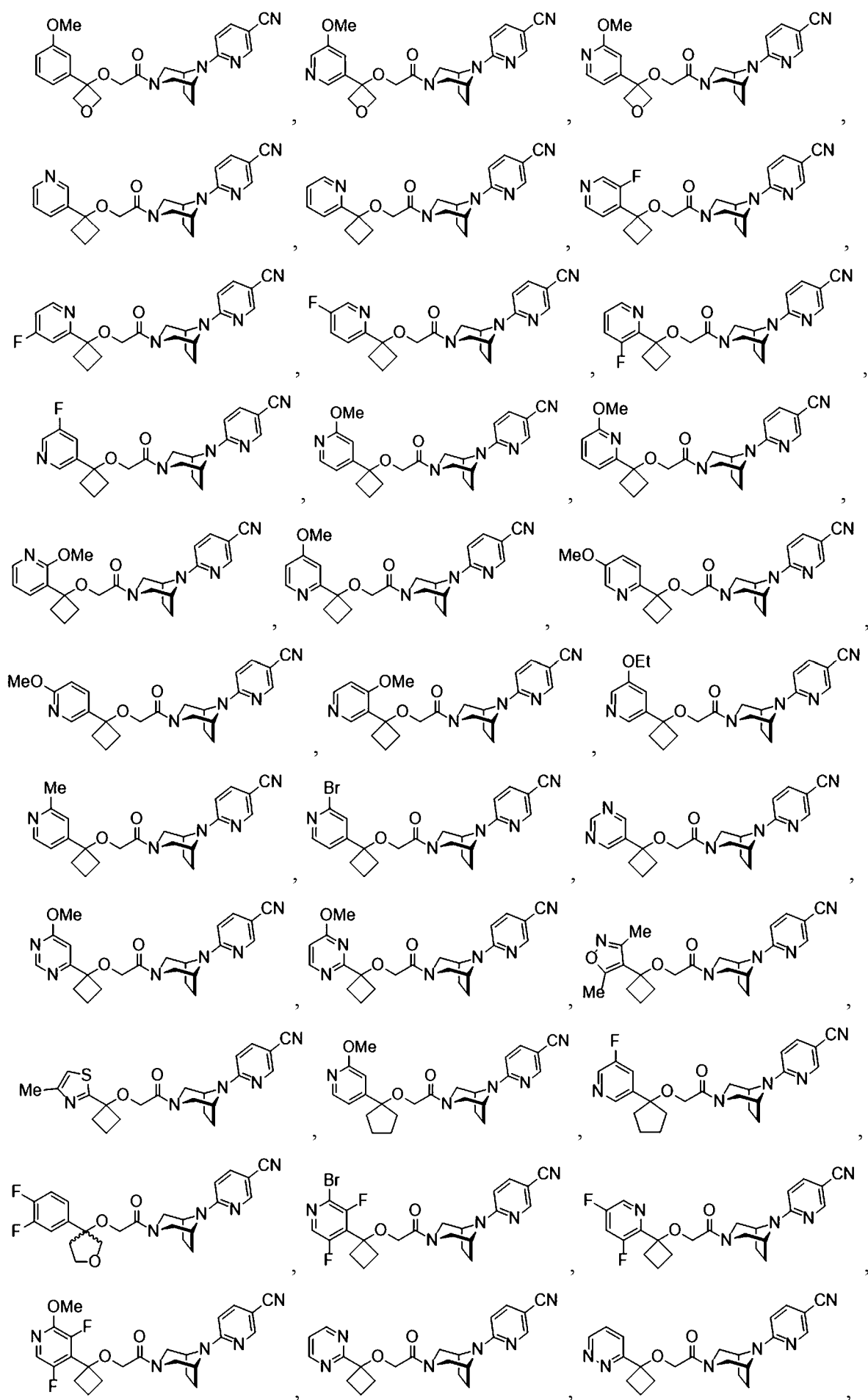


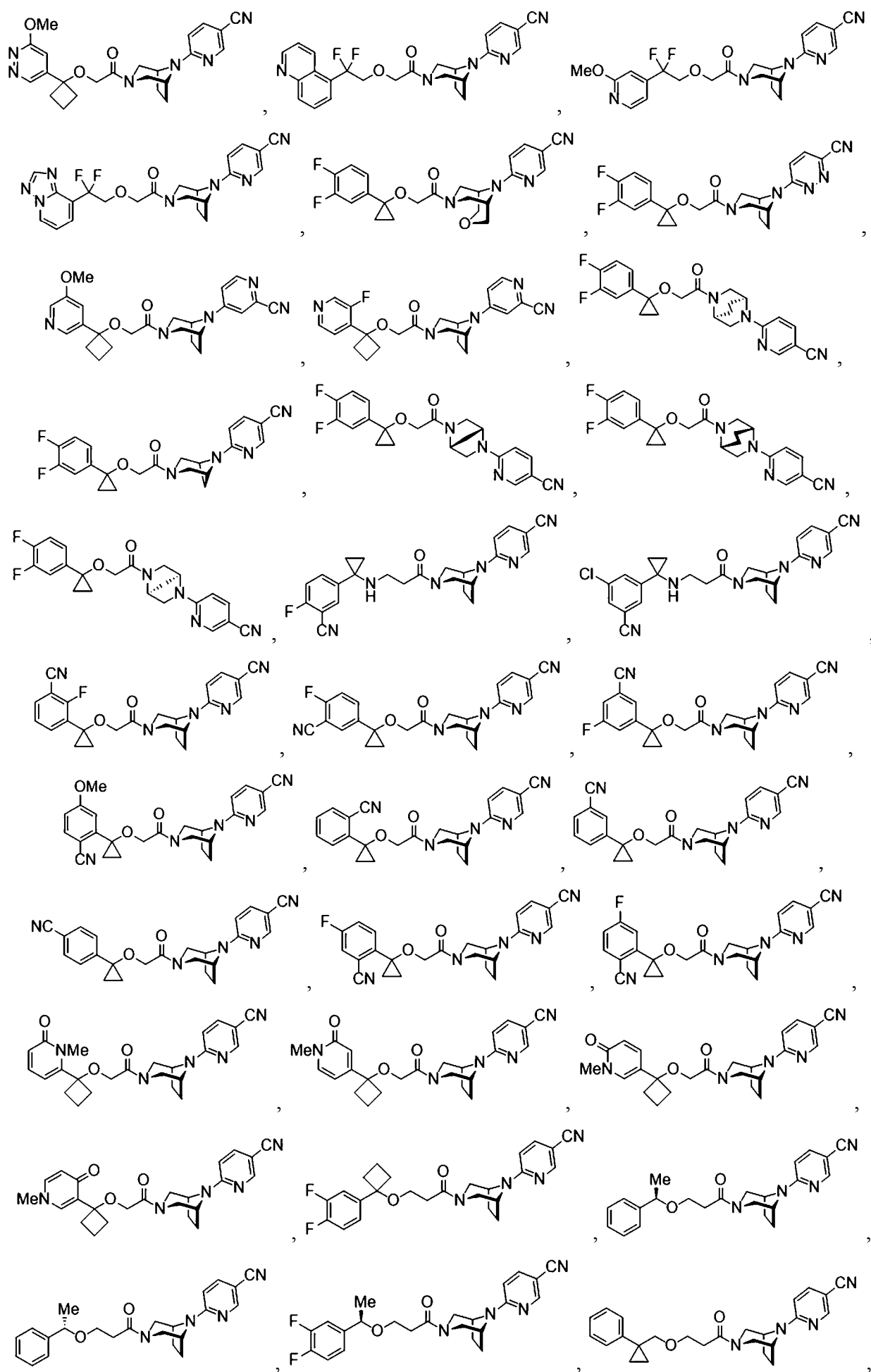


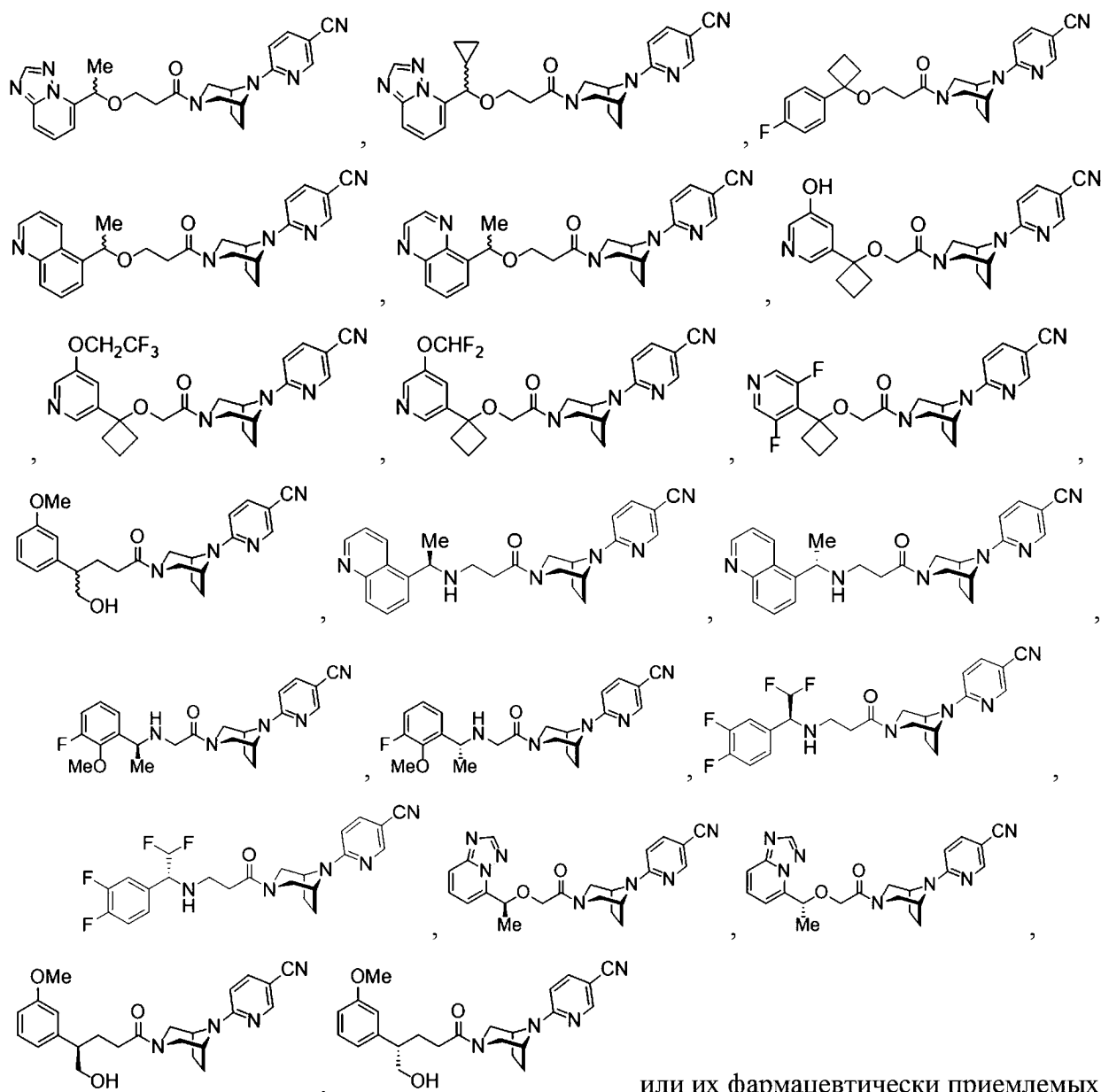






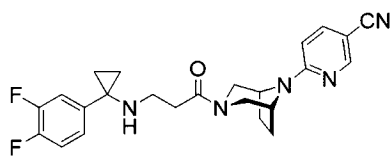




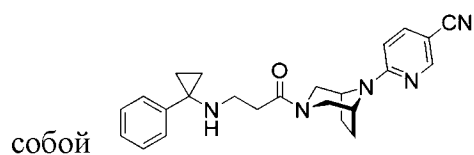


солей или сольватов. Список соединений, представленный непосредственно перед данным предложением, здесь и далее упомянут как «Список соединений 1».

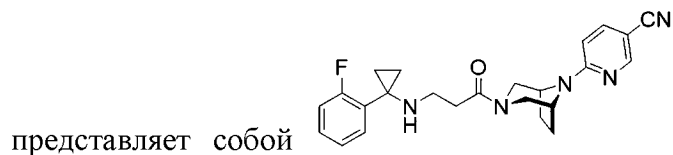
[0130] В различных вариантах реализации соединение представляет собой



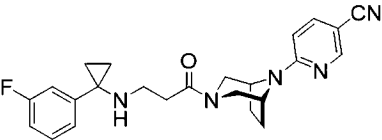
. В различных вариантах реализации соединение представляет

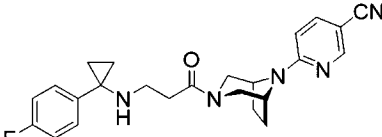


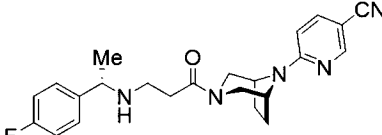
. В различных вариантах реализации соединение

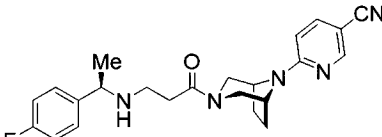


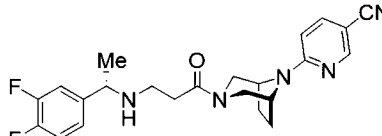
. В различных вариантах реализации

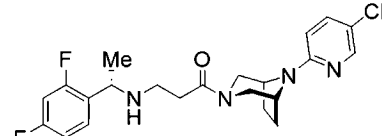
соединение представляет собой  . В различных вариантах

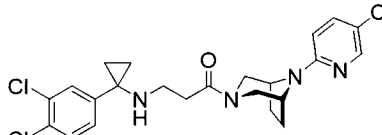
реализации соединение представляет собой  . В различных

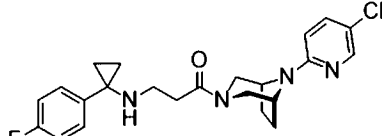
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

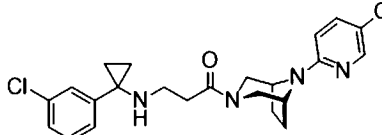
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

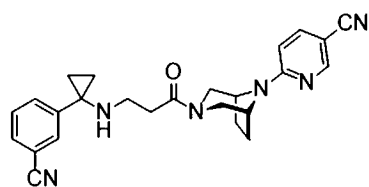
собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

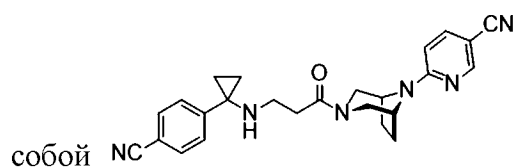
соединение представляет собой  . В различных вариантах

реализации соединение представляет собой  . В различных

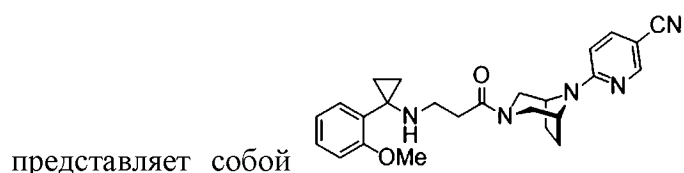
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой



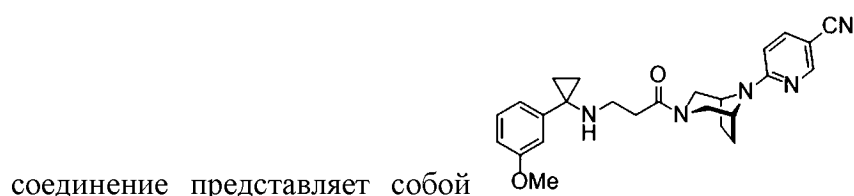
. В различных вариантах реализации соединение представляет



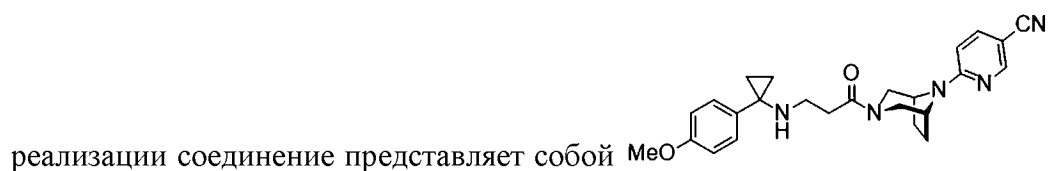
собой . В различных вариантах реализации соединение



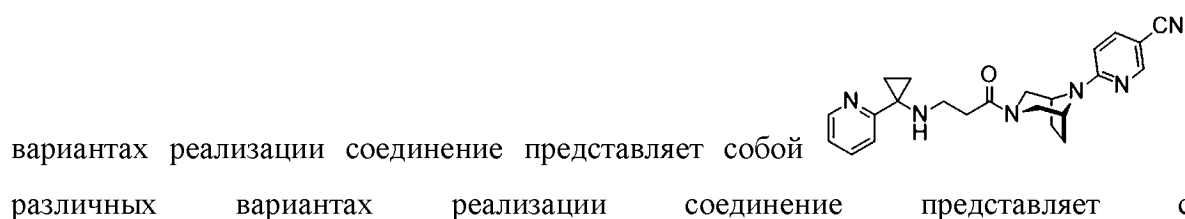
представляет собой . В различных вариантах реализации



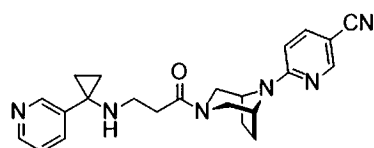
соединение представляет собой . В различных вариантах



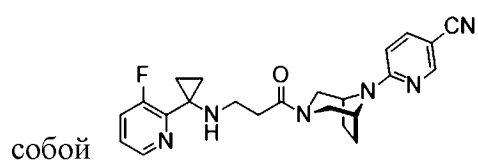
реализации соединение представляет собой . В различных



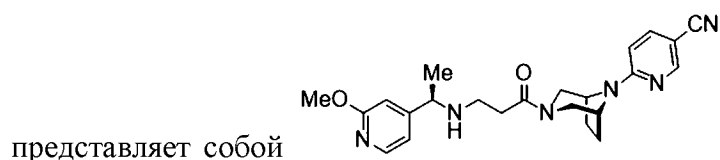
вариантах реализации соединение представляет собой . В различных вариантах реализации соединение представляет собой



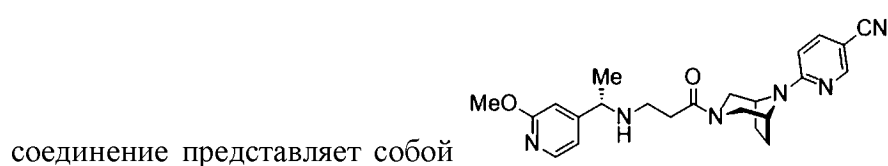
. В различных вариантах реализации соединение представляет



собой . В различных вариантах реализации соединение

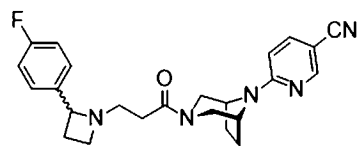


представляет собой . В различных вариантах реализации



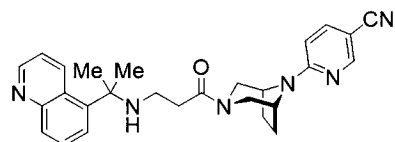
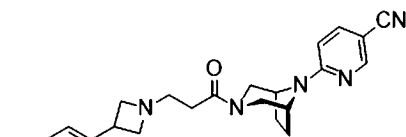
соединение представляет собой . В различных вариантах

реализации соединение представляет собой

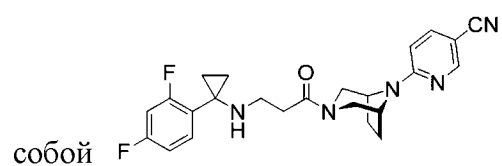


. В различных

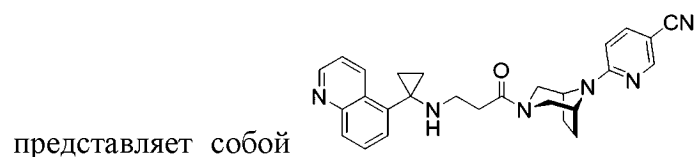
вариантах реализации соединение представляет собой F . В различных вариантах реализации соединение представляет собой



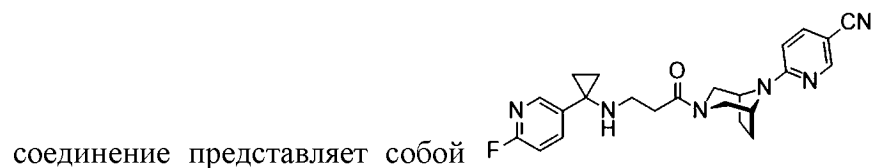
. В различных вариантах реализации соединение представляет



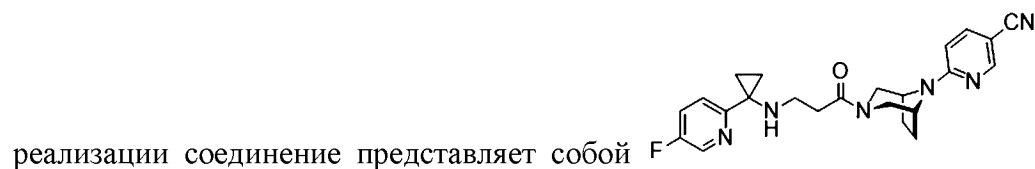
собой . В различных вариантах реализации соединение



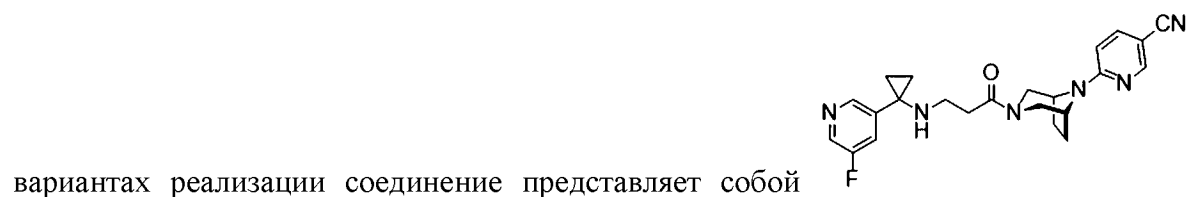
представляет собой . В различных вариантах реализации



соединение представляет собой F . В различных вариантах

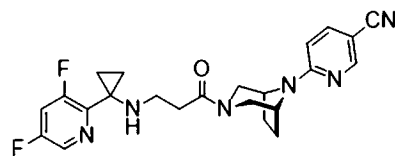


реализации соединение представляет собой F . В различных

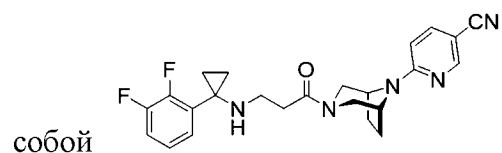


вариантах реализации соединение представляет собой . В

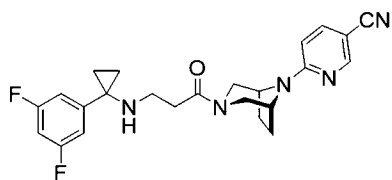
различных вариантах реализации соединение представляет собой



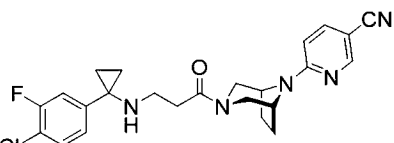
. В различных вариантах реализации соединение представляет



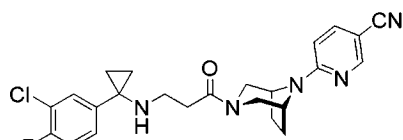
собой . В различных вариантах реализации соединение



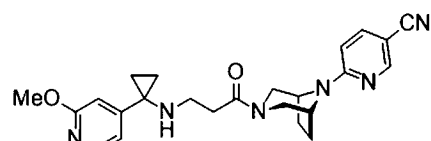
представляет собой . В различных вариантах реализации



соединение представляет собой . В различных вариантах

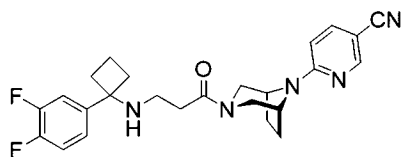


реализации соединение представляет собой . В различных

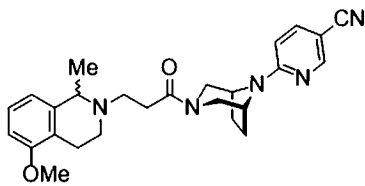


вариантах реализации соединение представляет собой . В

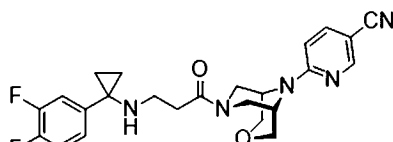
различных вариантах реализации соединение представляет собой



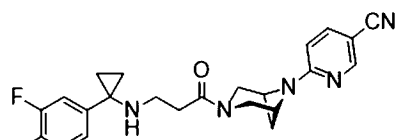
. В различных вариантах реализации соединение



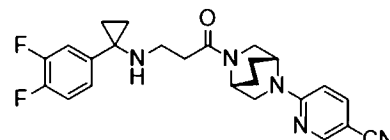
представляет собой . В различных вариантах реализации



соединение представляет собой . В различных вариантах

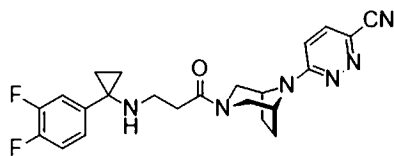


реализации соединение представляет собой . В различных

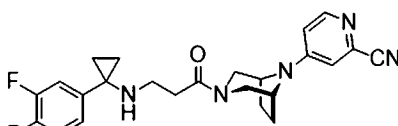


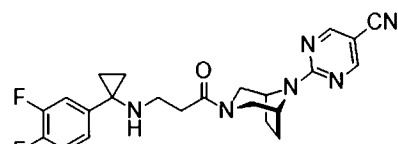
вариантах реализации соединение представляет собой . В

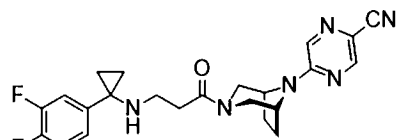
различных вариантах реализации соединение представляет собой

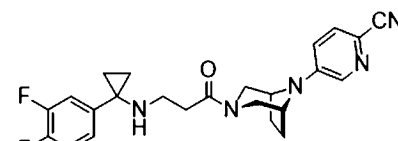


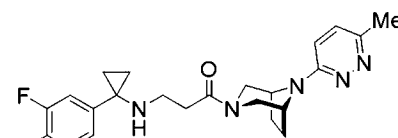
. В различных вариантах реализации соединение представляет

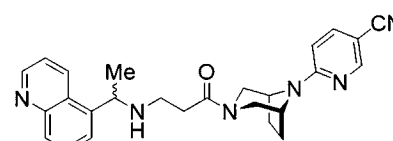
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

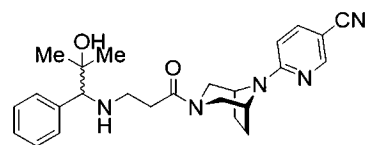
представляет собой  . В различных вариантах реализации

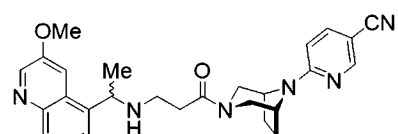
соединение представляет собой  . В различных вариантах

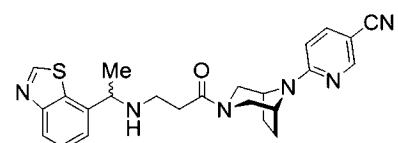
реализации соединение представляет собой  . В различных

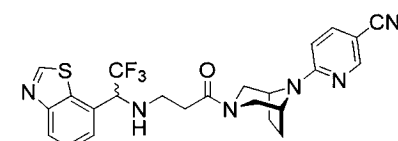
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет

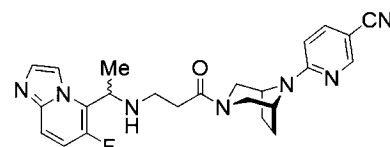
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

соединение представляет собой  . В различных вариантах

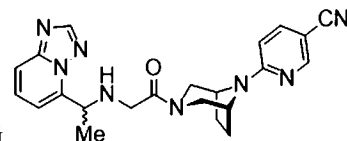
реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой

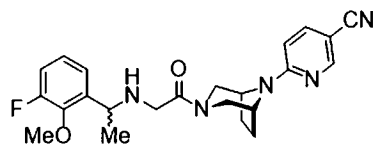


. В

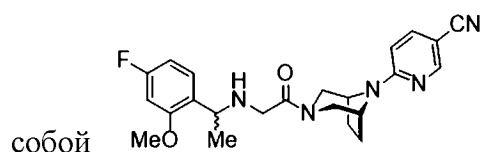
различных вариантах реализации соединение представляет собой



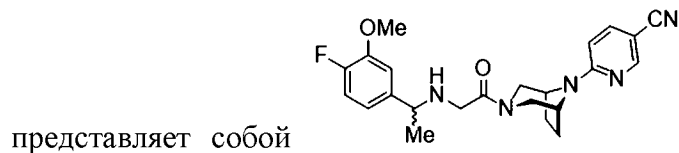
. В различных вариантах реализации соединение представляет собой



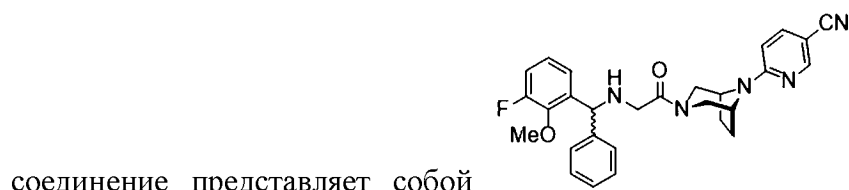
. В различных вариантах реализации соединение представляет



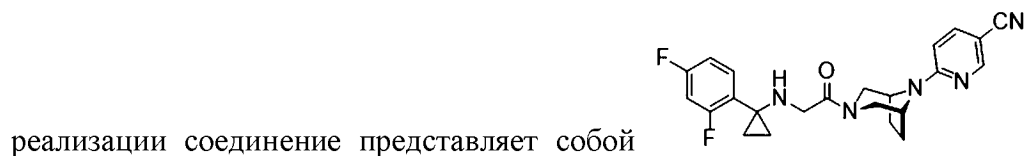
собой . В различных вариантах реализации соединение



представляет собой . В различных вариантах реализации



соединение представляет собой . В различных вариантах



реализации соединение представляет собой . В различных

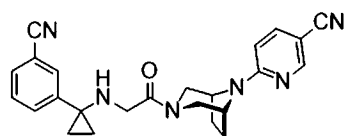


вариантах реализации соединение представляет собой . В

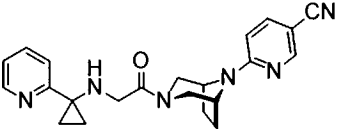


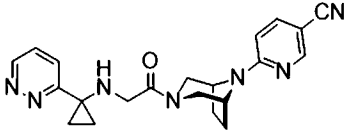
различных вариантах реализации соединение представляет собой

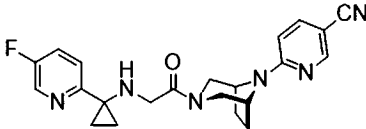
. В различных вариантах реализации соединение представляет собой

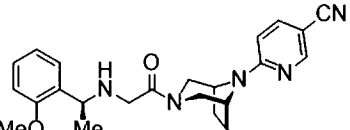


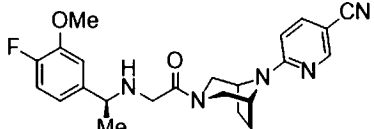
. В различных вариантах реализации соединение представляет

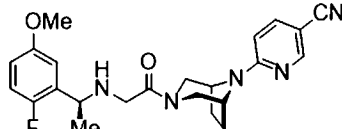
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

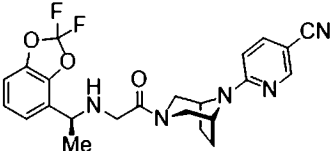
представляет собой  . В различных вариантах реализации

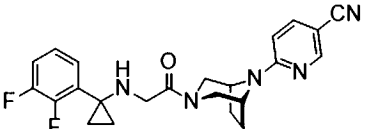
соединение представляет собой  . В различных вариантах

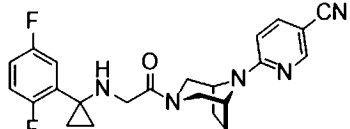
реализации соединение представляет собой  . В различных

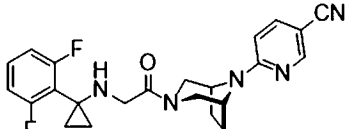
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

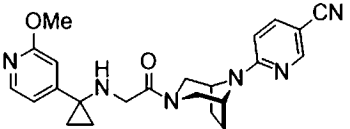
различных вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

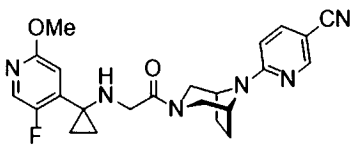
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

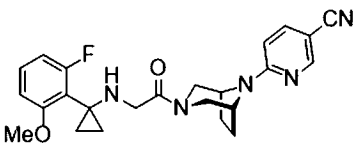
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

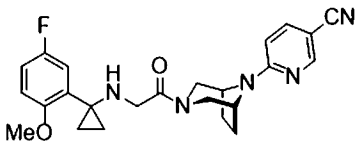
представляет собой  . В различных вариантах реализации

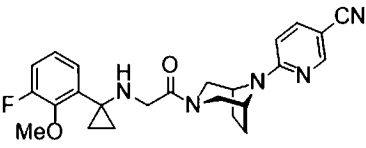
соединение представляет собой  . В различных вариантах

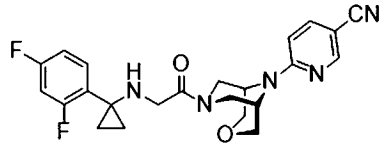
реализации соединение представляет собой  . В различных

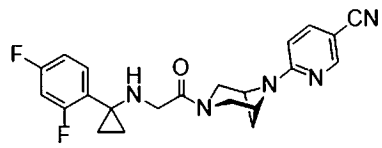
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

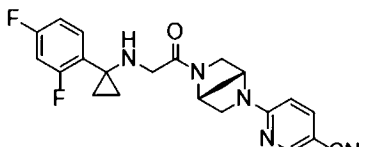
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

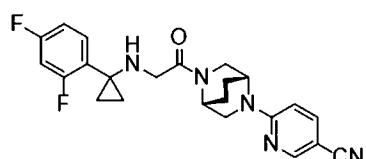
собой  . В различных вариантах реализации соединение

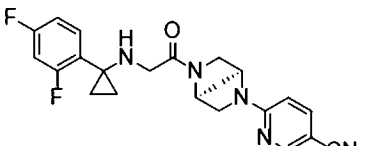
представляет собой  . В различных вариантах реализации

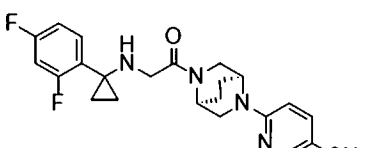
соединение представляет собой  . В различных вариантах

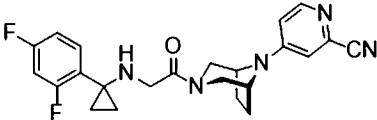
реализации соединение представляет собой  . В различных

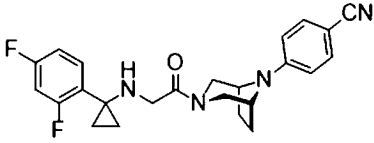
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

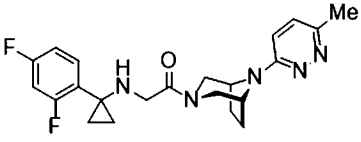
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

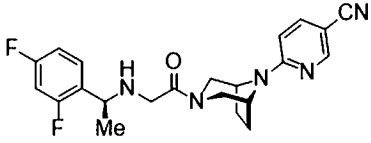
собой  . В различных вариантах реализации соединение

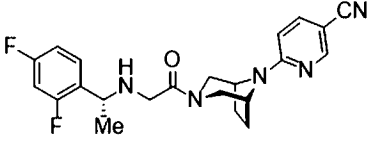
представляет собой  . В различных вариантах реализации

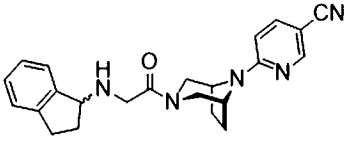
соединение представляет собой  . В различных вариантах

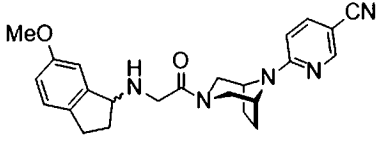
реализации соединение представляет собой  . В различных

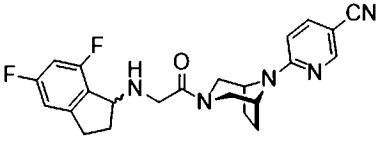
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

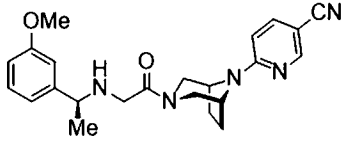
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

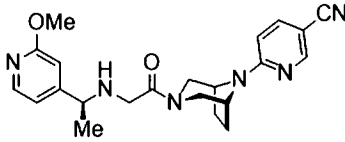
собой  . В различных вариантах реализации соединение

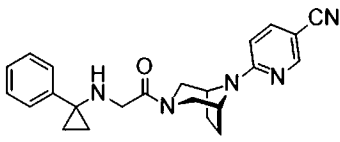
представляет собой  . В различных вариантах реализации

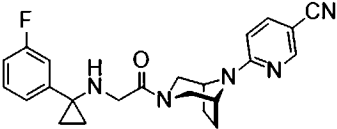
соединение представляет собой  . В различных вариантах

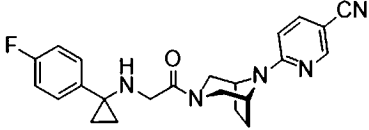
реализации соединение представляет собой  . В различных

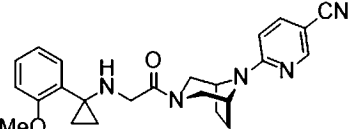
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

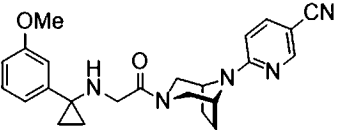
различных вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

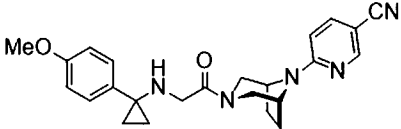
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

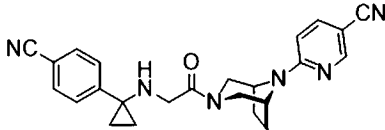
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

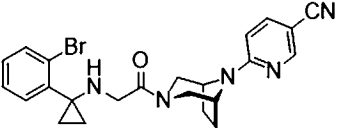
представляет собой  . В различных вариантах реализации

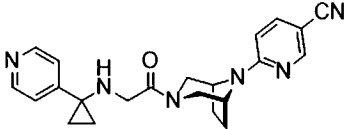
соединение представляет собой  . В различных вариантах

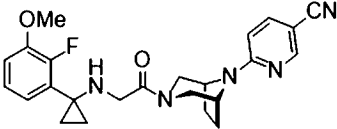
реализации соединение представляет собой  . В различных

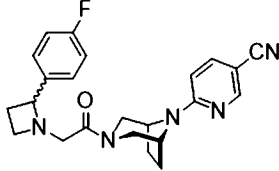
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

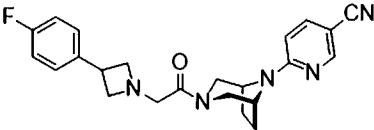
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

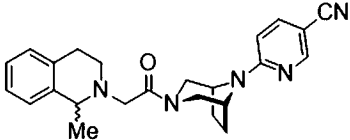
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

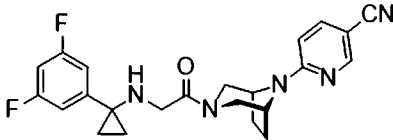
представляет собой  . В различных вариантах реализации

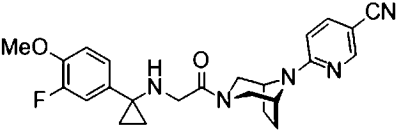
соединение представляет собой  . В различных вариантах

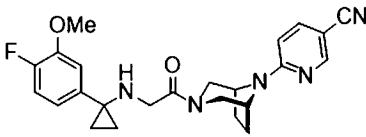
реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах

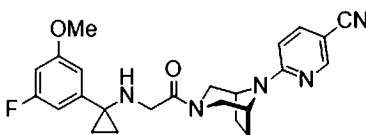
реализации соединение представляет собой  . В различных

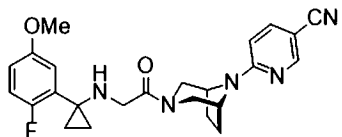
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

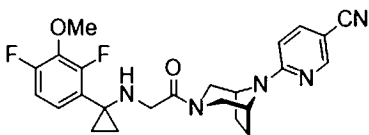
 . В различных вариантах реализации соединение

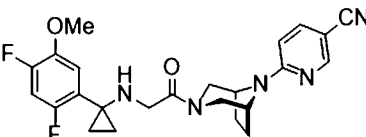
представляет собой  . В различных вариантах реализации

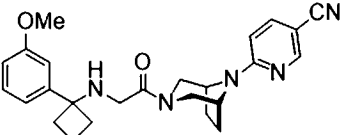
соединение представляет собой  . В различных вариантах

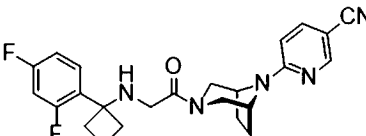
реализации соединение представляет собой  . В различных

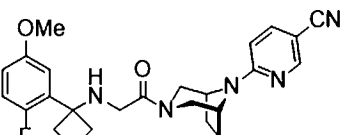
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

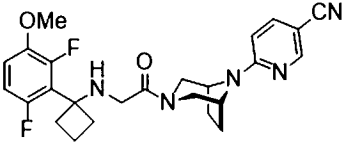
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

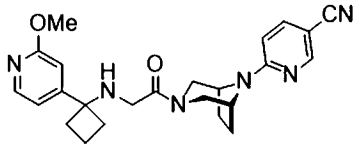
собой  . В различных вариантах реализации соединение

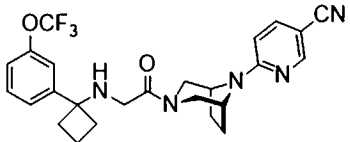
представляет собой  . В различных вариантах реализации

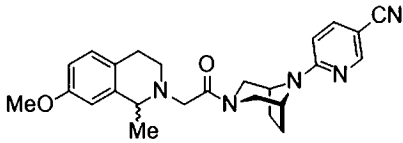
соединение представляет собой  . В различных вариантах

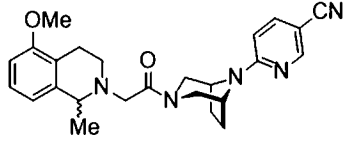
реализации соединение представляет собой  . В различных

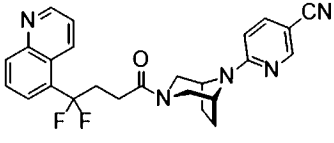
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

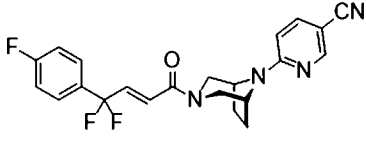
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

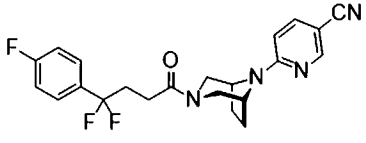
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

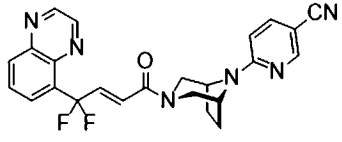
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

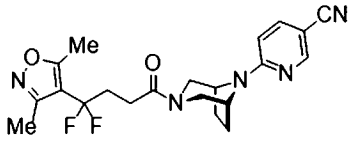
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

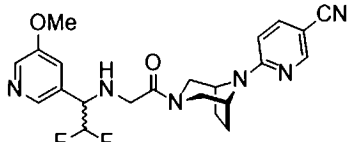
реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

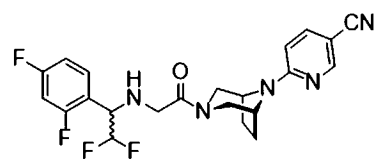
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

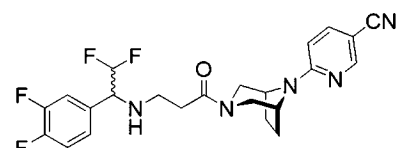
соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

реализации соединение представляет собой



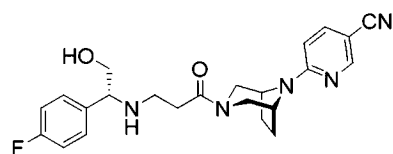
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



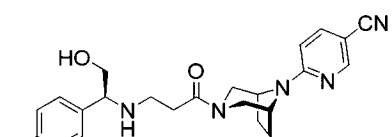
. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой



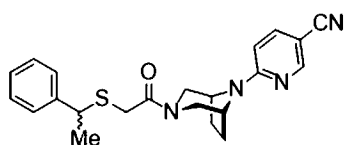
. В различных вариантах реализации соединение представляет

собой



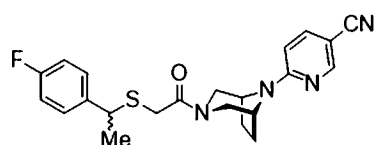
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой



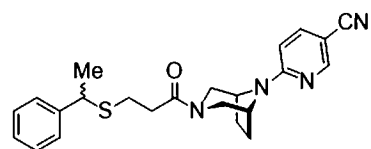
. В различных вариантах реализации

соединение представляет собой



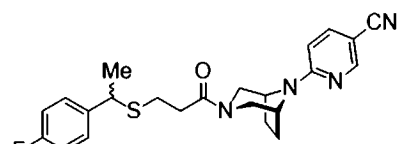
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



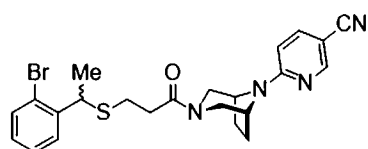
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



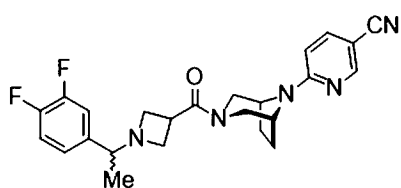
. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

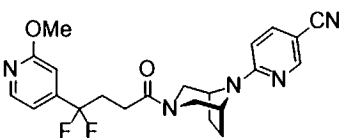


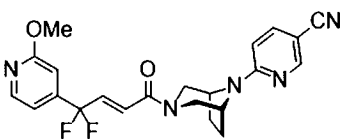
. В различных вариантах реализации соединение представляет

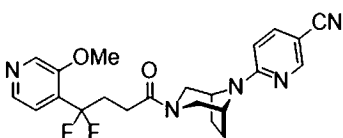
собой

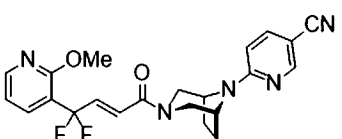


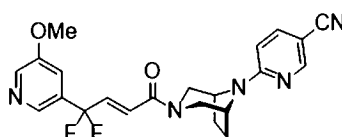
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

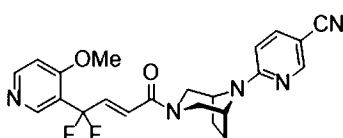
соединение представляет собой  . В различных вариантах

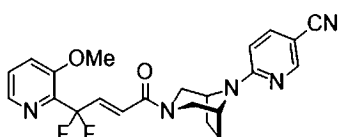
реализации соединение представляет собой  . В различных

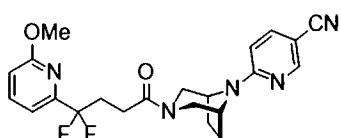
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

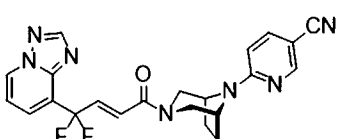
различных вариантах реализации соединение представляет собой  .

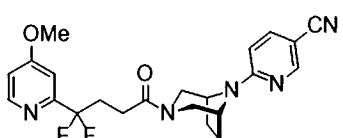
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

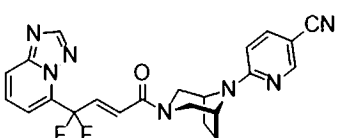
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

собой  . В различных вариантах реализации соединение

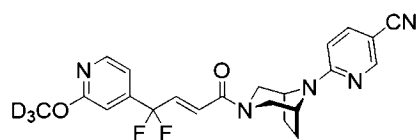
представляет собой  . В различных вариантах реализации

соединение представляет собой  . В различных вариантах

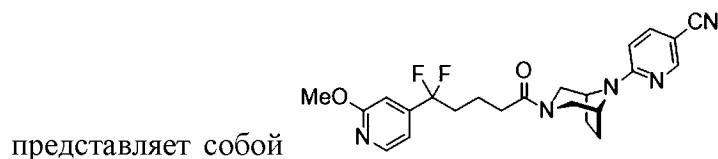
реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой  . В

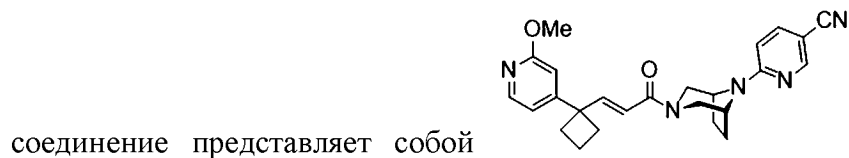
различных вариантах реализации соединение представляет собой



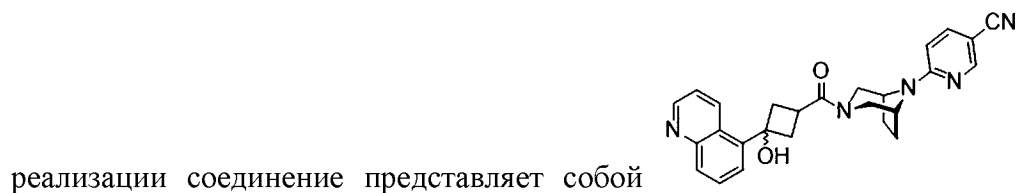
. В различных вариантах реализации соединение



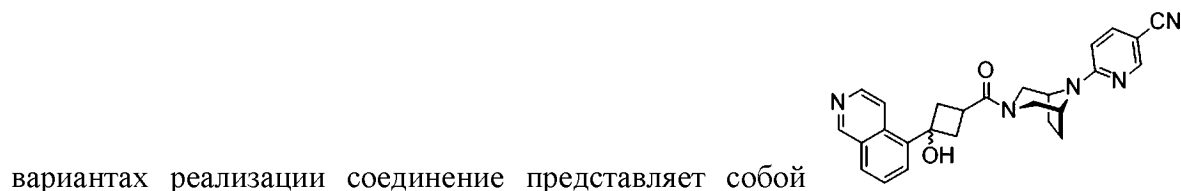
. В различных вариантах реализации



. В различных вариантах



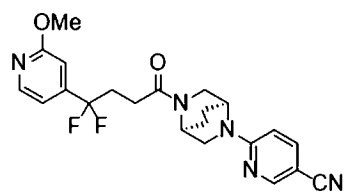
. В различных



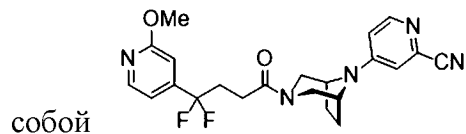
. В



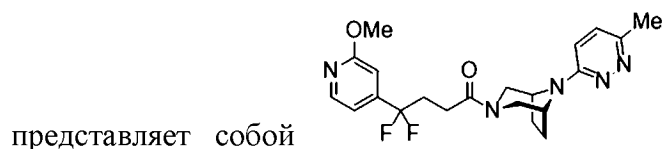
. В различных вариантах реализации соединение представляет собой



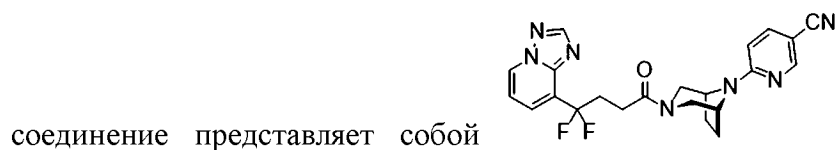
. В различных вариантах реализации соединение представляет



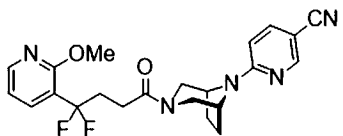
. В различных вариантах реализации соединение

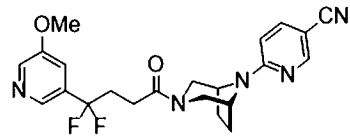


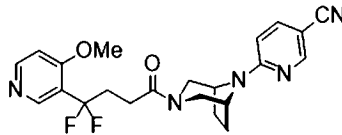
. В различных вариантах реализации



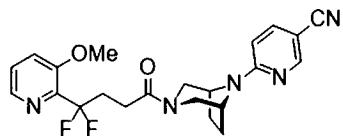
. В различных вариантах

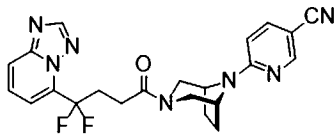
реализации соединение представляет собой  . В различных

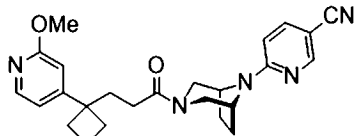
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

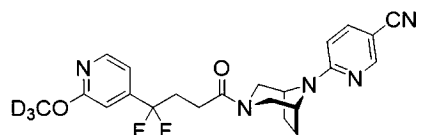
различных вариантах реализации соединение представляет собой  .

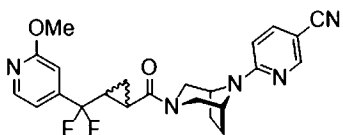
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

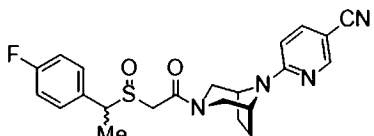
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

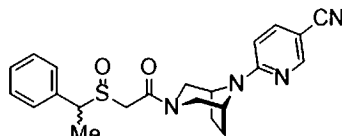
собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

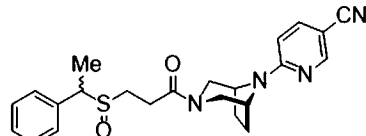
соединение представляет собой  . В различных вариантах

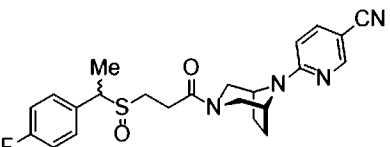
реализации соединение представляет собой  . В различных

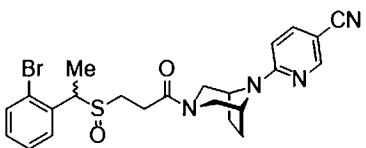
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

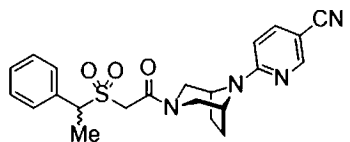
различных вариантах реализации соединение представляет собой  .

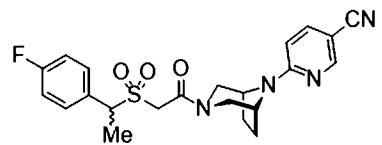
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

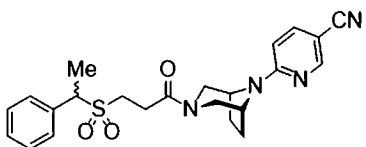
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

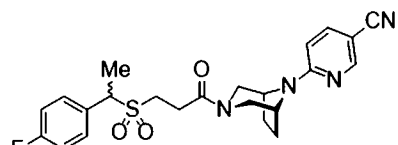
соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение

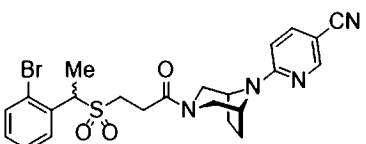
представляет собой  . В различных вариантах реализации

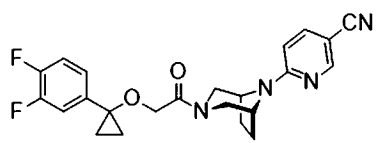
соединение представляет собой  . В различных вариантах

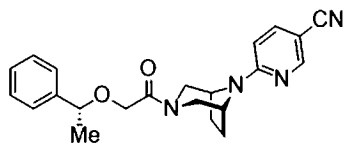
реализации соединение представляет собой  . В различных

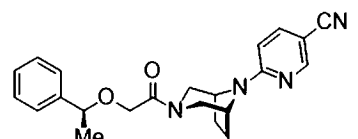
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

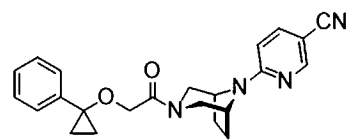
соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет

соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение

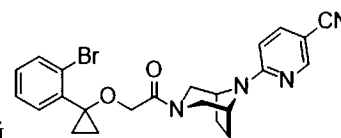
представляет собой  . В различных вариантах реализации

соединение представляет собой  . В различных вариантах

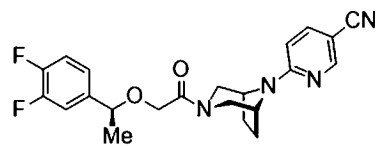
реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой  . В

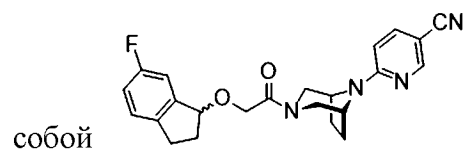
различных вариантах реализации соединение представляет собой



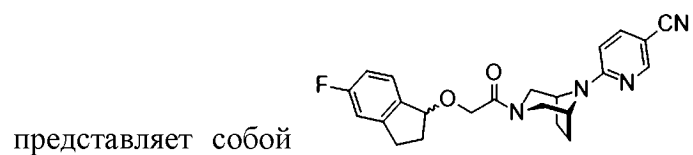
. В различных вариантах реализации соединение представляет собой



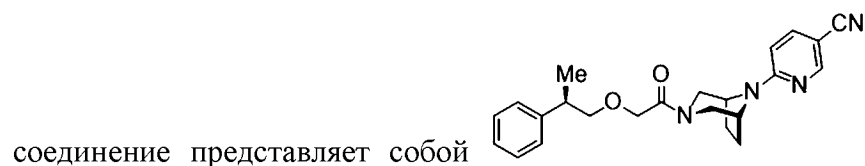
. В различных вариантах реализации соединение представляет



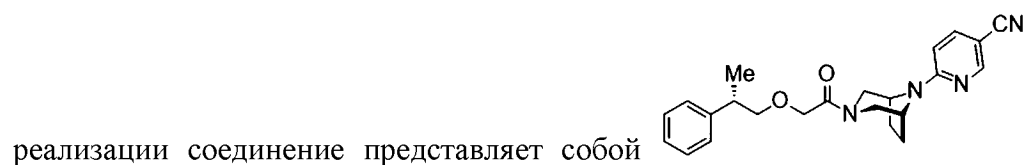
собой . В различных вариантах реализации соединение



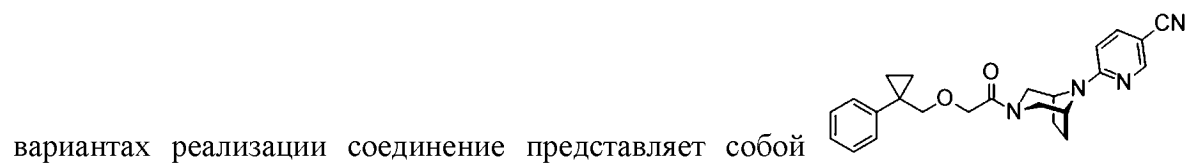
представляет собой . В различных вариантах реализации



соединение представляет собой . В различных вариантах

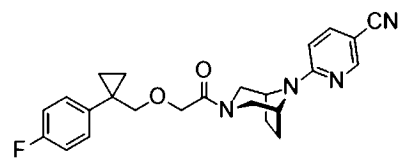


реализации соединение представляет собой . В различных

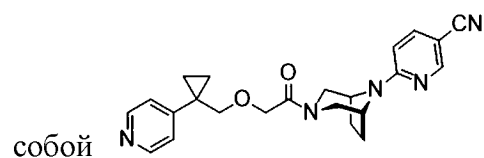


вариантах реализации соединение представляет собой . В

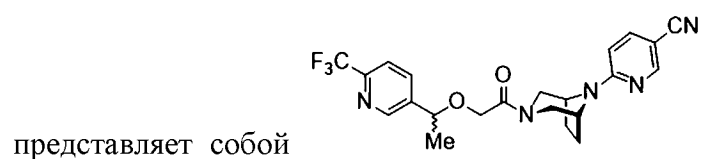
различных вариантах реализации соединение представляет собой



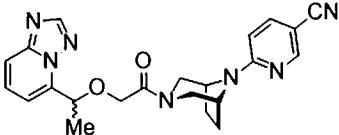
. В различных вариантах реализации соединение представляет

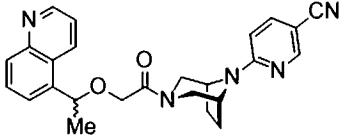


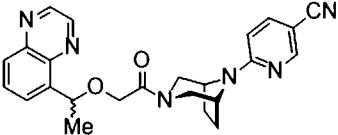
собой . В различных вариантах реализации соединение

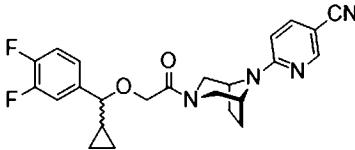


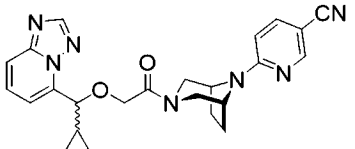
представляет собой . В различных вариантах реализации

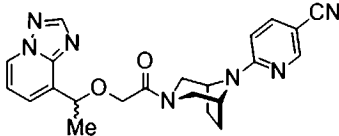
соединение представляет собой  . В различных вариантах

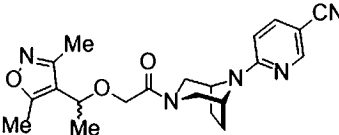
реализации соединение представляет собой  . В различных

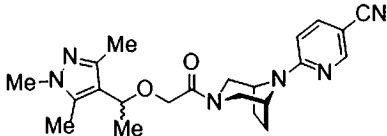
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

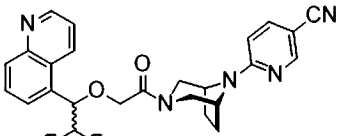
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

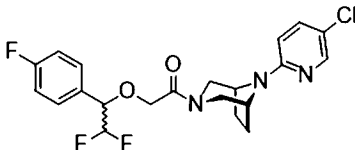
собой  . В различных вариантах реализации соединение

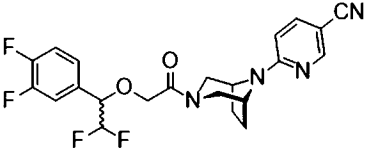
представляет собой  . В различных вариантах реализации

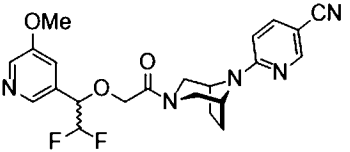
соединение представляет собой  . В различных вариантах

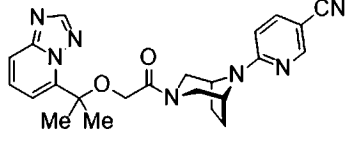
реализации соединение представляет собой  . В различных

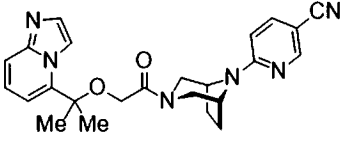
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

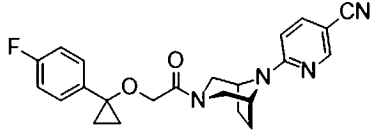
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

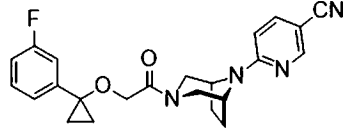
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

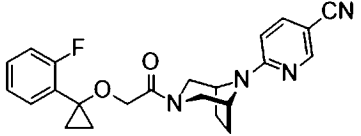
соединение представляет собой  . В различных вариантах

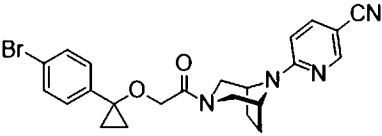
реализации соединение представляет собой  . В различных

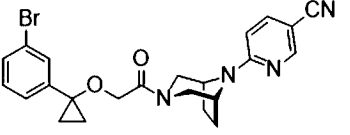
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

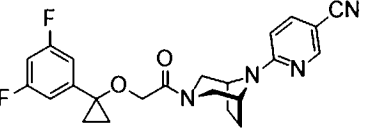
различных вариантах реализации соединение представляет собой  .

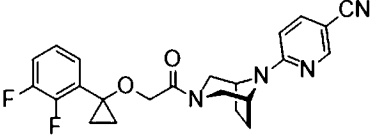
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет

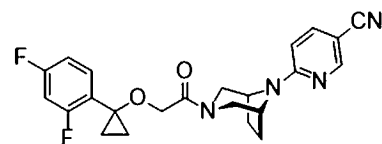
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

соединение представляет собой  . В различных вариантах

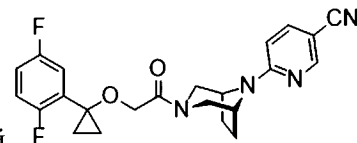
реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой

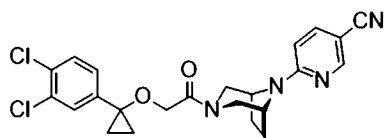


. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

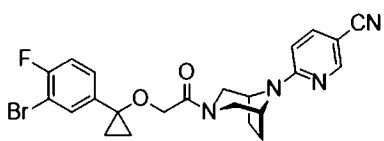


. В различных вариантах реализации соединение представляет собой



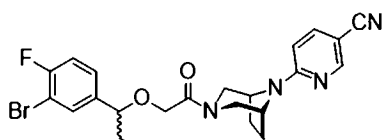
. В различных вариантах реализации соединение представляет

собой



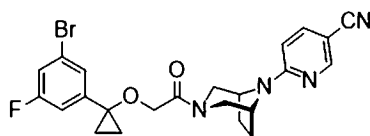
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой



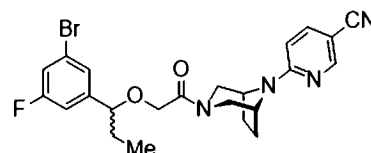
. В различных вариантах реализации

соединение представляет собой



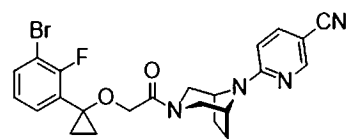
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



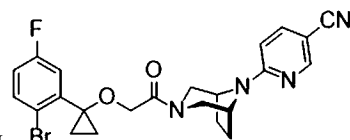
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой

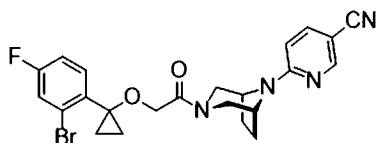


. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

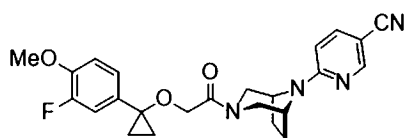


. В различных вариантах реализации соединение представляет собой

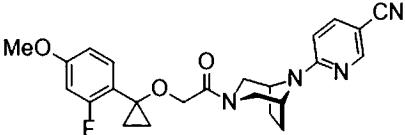


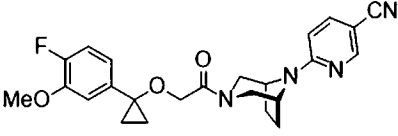
. В различных вариантах реализации соединение представляет

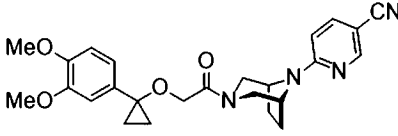
собой

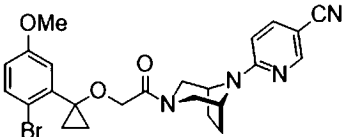


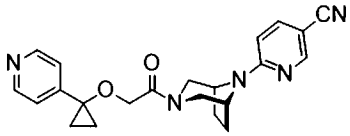
. В различных вариантах реализации соединение

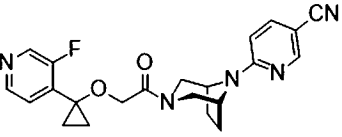
представляет собой  . В различных вариантах реализации

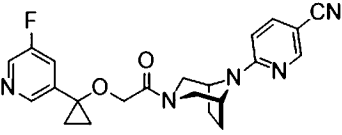
соединение представляет собой  . В различных вариантах

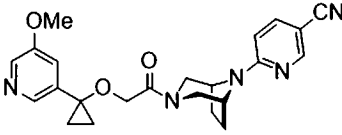
реализации соединение представляет собой  . В различных

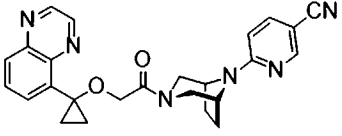
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

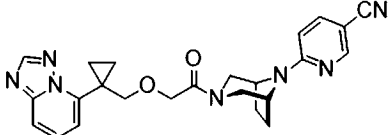
различных вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

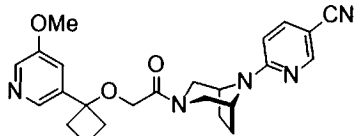
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

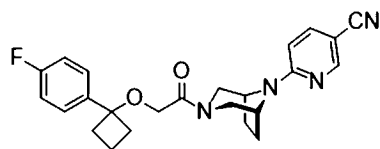
собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

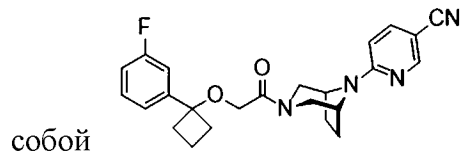
соединение представляет собой  . В различных вариантах

реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

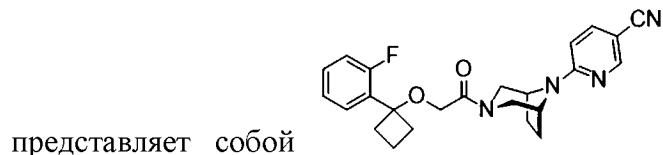


. В различных вариантах реализации соединение представляет



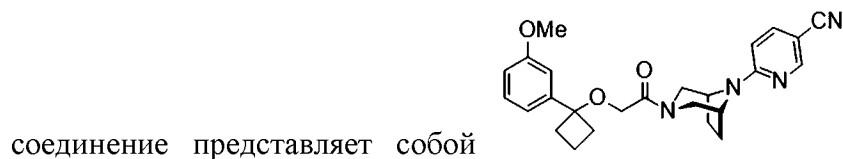
собой

. В различных вариантах реализации соединение



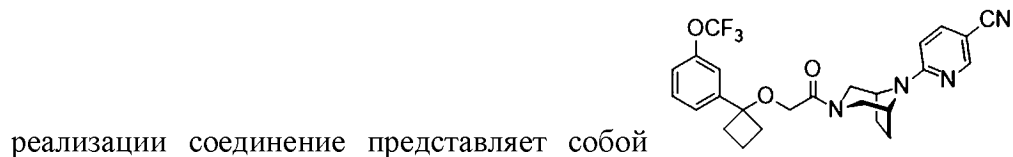
представляет собой

. В различных вариантах реализации



соединение представляет собой

. В различных вариантах



реализации соединение представляет собой

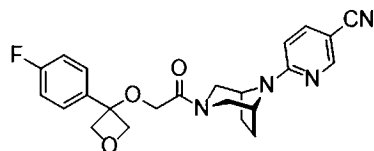
. В различных



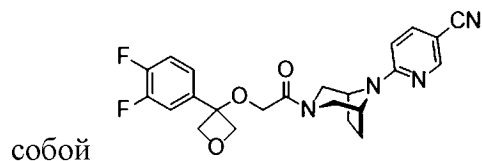
вариантах реализации соединение представляет собой

. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

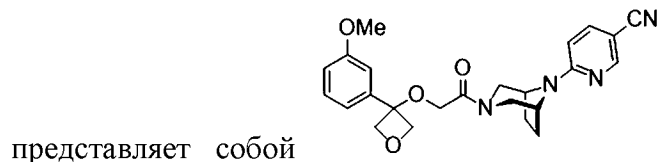


. В различных вариантах реализации соединение представляет



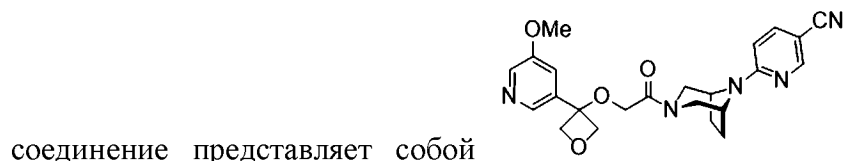
собой

. В различных вариантах реализации соединение



представляет собой

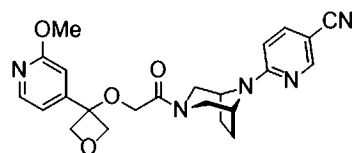
. В различных вариантах реализации



соединение представляет собой

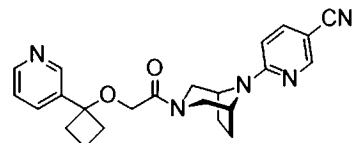
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



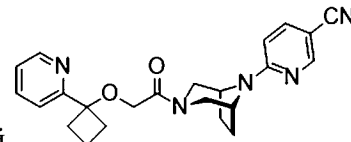
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой

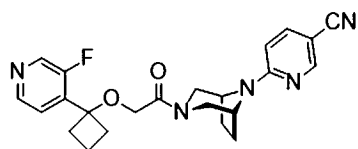


. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

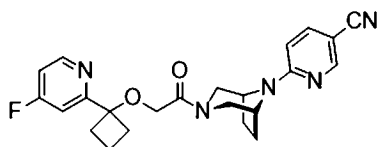


. В различных вариантах реализации соединение представляет собой



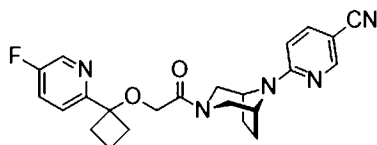
. В различных вариантах реализации соединение представляет

собой



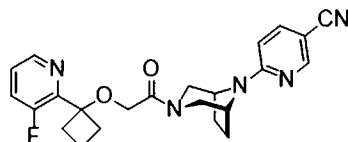
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой



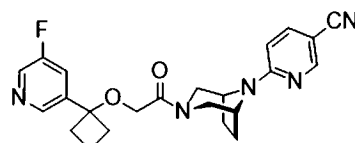
. В различных вариантах реализации

соединение представляет собой



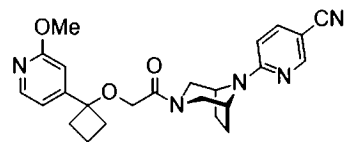
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



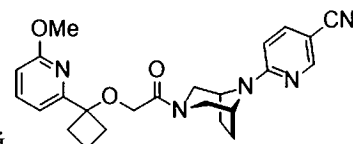
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой

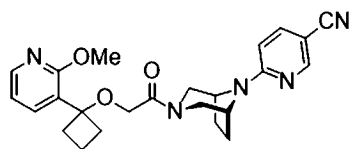


. В

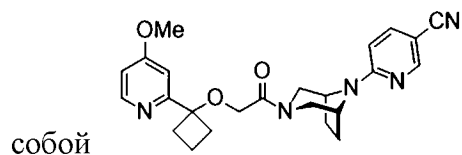
различных вариантах реализации соединение представляет собой



. В различных вариантах реализации соединение представляет собой

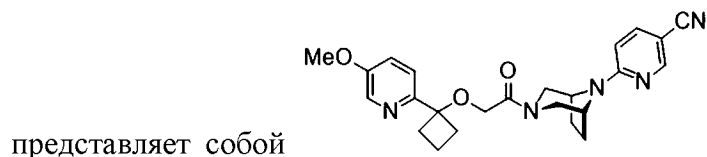


. В различных вариантах реализации соединение представляет



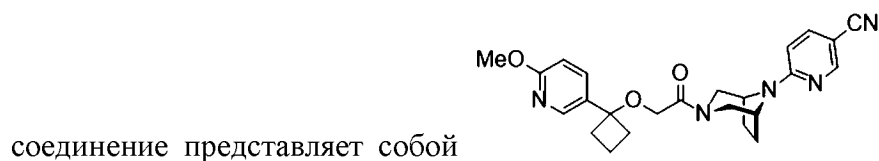
собой

. В различных вариантах реализации соединение



представляет собой

. В различных вариантах реализации



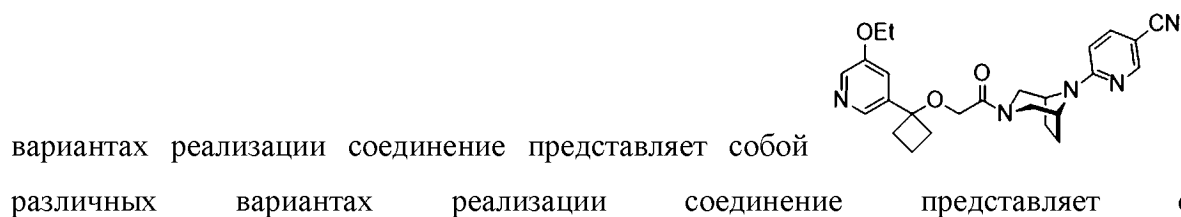
соединение представляет собой

. В различных вариантах



реализации соединение представляет собой

. В различных



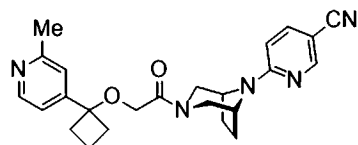
вариантах реализации соединение представляет собой

. В

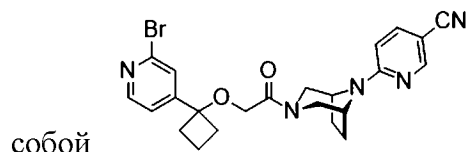
различных вариантах реализации

соединение представляет собой

представляет собой

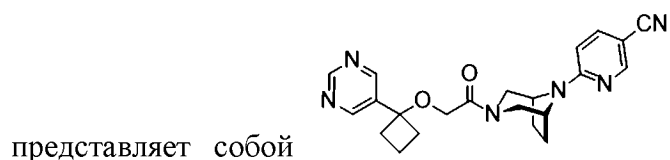


. В различных вариантах реализации соединение представляет



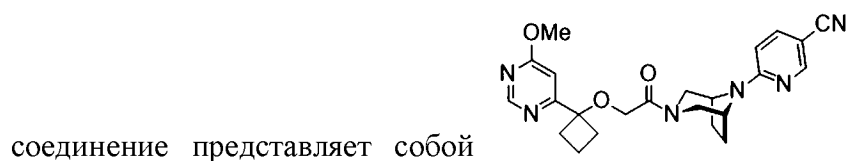
собой

. В различных вариантах реализации соединение



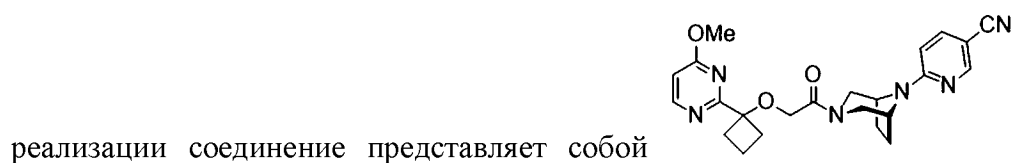
представляет собой

. В различных вариантах реализации



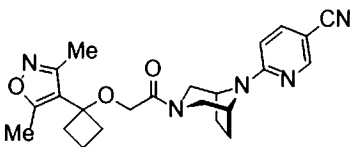
соединение представляет собой

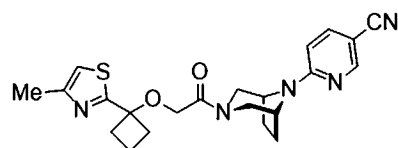
. В различных вариантах

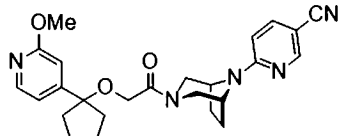


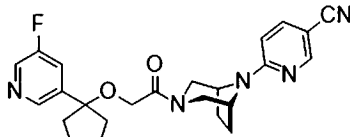
реализации соединение представляет собой

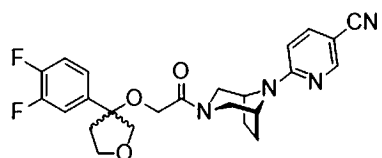
. В различных

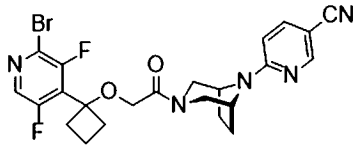
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

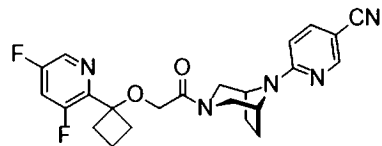
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

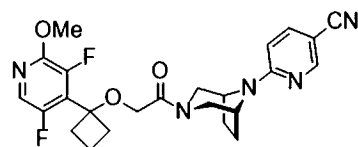
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

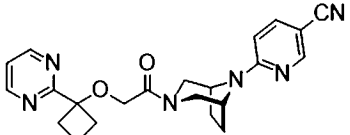
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

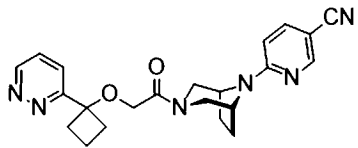
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

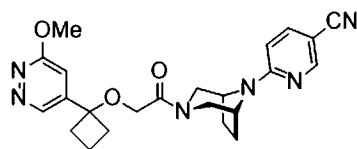
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

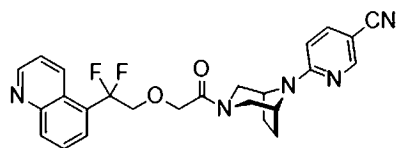
 . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

соединение представляет собой



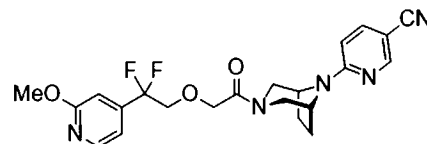
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



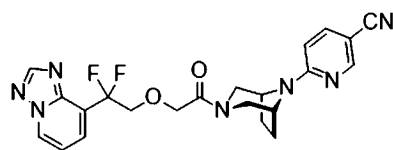
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



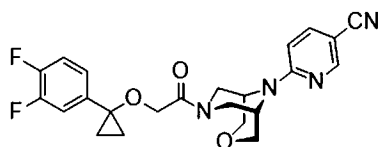
. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой



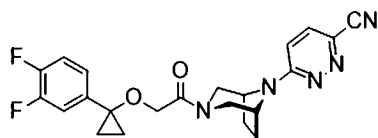
. В различных вариантах реализации соединение представляет

собой



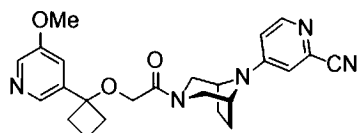
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой



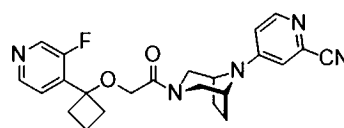
. В различных вариантах реализации

соединение представляет собой



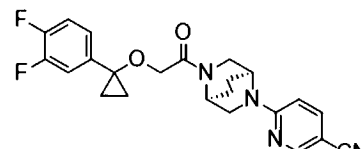
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



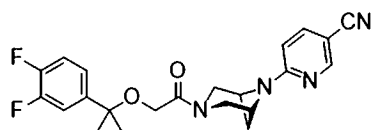
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой



. В различных вариантах реализации соединение представляет

N#Cc1ccc(N2CC3CC4CC5CC(C2)CC5C3)C(=O)OC6(C7C=CC(=C6)F=C7)C8CC8N#Cc1ccc(N2CCN(CC2)C(=O)O[C@H]3C[C@H]3c4ccc(F)c(F)c4)cc1

Chemical structure of compound 10: A cyclopropyl ring is attached to a 4-fluorophenyl ring. The cyclopropyl ring is also attached to a methylene group, which is connected to a carbonyl group. The carbonyl group is attached to a nitrogen atom, which is part of a bicyclic system (bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-ylidene). The nitrogen atom is also attached to a 4-cyanophenyl ring.

N#Cc1ccc(NC2(CCC(=O)N3C4C(C3)C5C4C(C5)N6C#CC=CC=C6N3C2)c7ccc(Cl)cc7)cc1

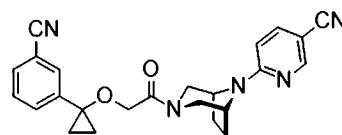
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

сбой

N#Cc1ccc(NC(=O)OC2(C)CC2c3cc(F)cc(C#N)c3)cc1COC1=CC=C(C#N)C2(C1)OC(=O)N3C4C=CC(=CC=C4N)N3C5C6C=CC(=CC=C6)C5

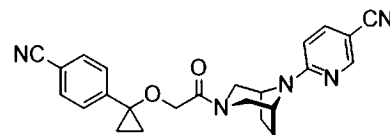
соединение представляет собой . В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



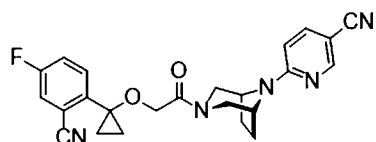
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



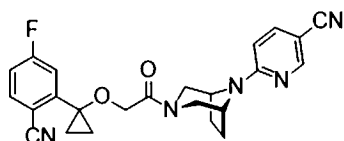
. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой



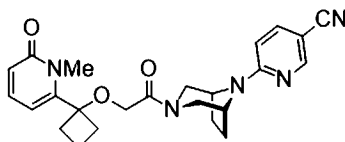
. В различных вариантах реализации соединение представляет

собой



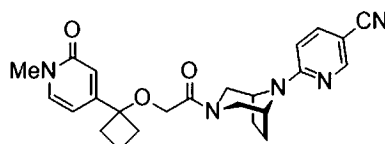
. В различных вариантах реализации соединение

представляет собой



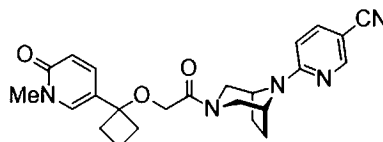
. В различных вариантах реализации

соединение представляет собой



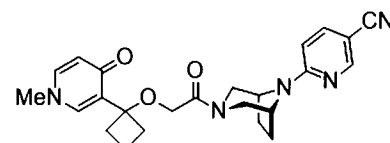
. В различных вариантах

реализации соединение представляет собой



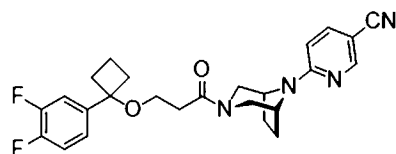
. В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



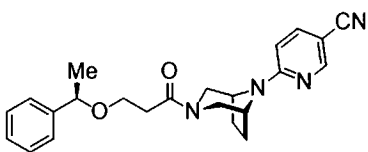
. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой

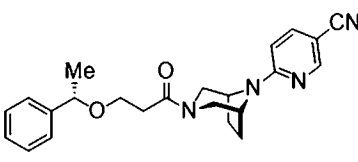


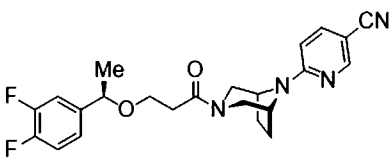
. В различных вариантах реализации соединение представляет

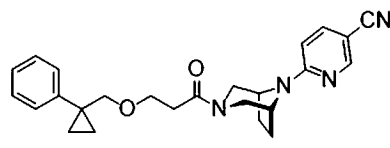
собой

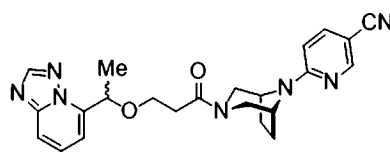


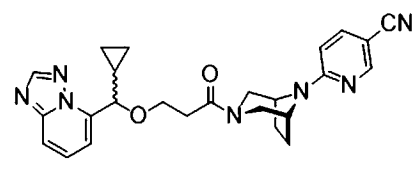
. В различных вариантах реализации соединение

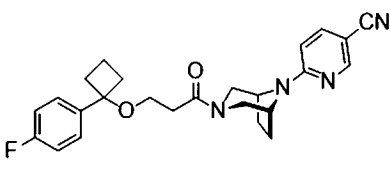
представляет собой  . В различных вариантах реализации

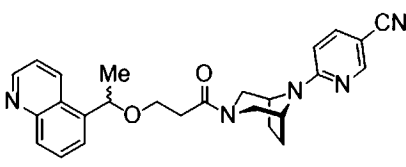
соединение представляет собой  . В различных вариантах

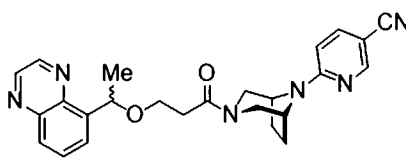
реализации соединение представляет собой  . В различных

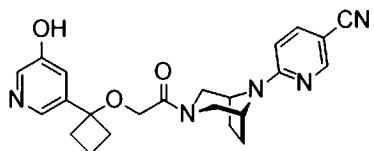
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

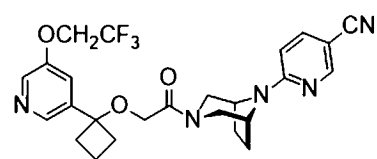
 . В различных вариантах реализации соединение

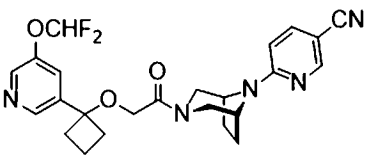
представляет собой  . В различных вариантах реализации

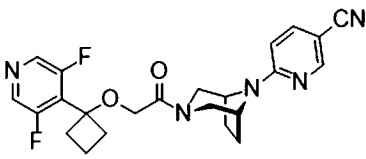
соединение представляет собой  . В различных вариантах

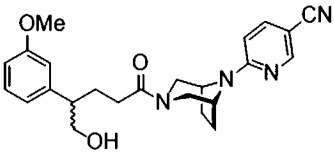
реализации соединение представляет собой  . В различных

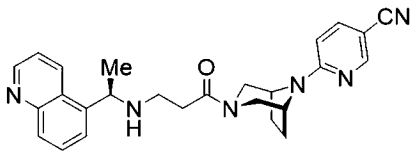
вариантах реализации соединение представляет собой  . В различных вариантах реализации соединение представляет собой

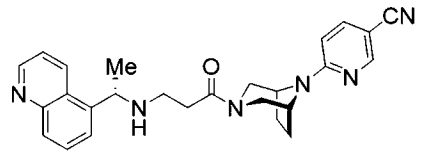
 . В различных вариантах реализации соединение представляет

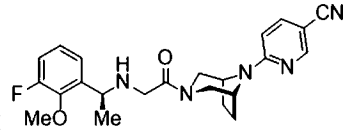
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

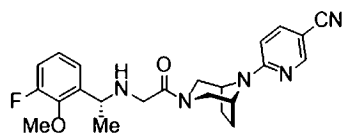
соединение представляет собой  . В различных вариантах

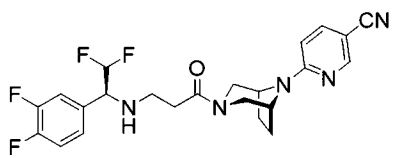
реализации соединение представляет собой  . В различных

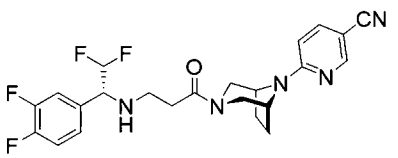
вариантах реализации соединение представляет собой  . В

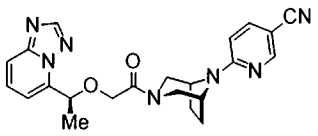
различных вариантах реализации соединение представляет собой  .

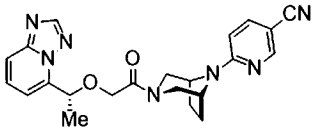
В различных вариантах реализации соединение представляет собой

 . В различных вариантах реализации соединение представляет

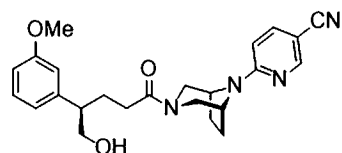
с собой  . В различных вариантах реализации соединение

представляет собой  . В различных вариантах реализации

соединение представляет собой  . В различных вариантах

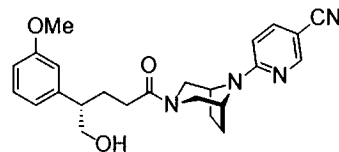
реализации соединение представляет собой  . В различных

вариантах реализации соединение представляет собой



. В

различных вариантах реализации соединение представляет собой



. В различных вариантах реализации соединения, перечисленные в данном абзаце, могут существовать в виде фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0131] В различных вариантах реализации предложенное соединение пригодно в качестве соединения-компаратора. В различных вариантах реализации соединение-компаратор можно использовать для оценки активности экспериментального соединения в анализе (например, в анализе, описанном в настоящем документе, например, в разделе «Примеры», на фигурах или в таблицах).

[0132] В различных вариантах реализации соединение представляет собой соединение, описанное в настоящем документе (например, в разделе «Соединения», в разделе «Примеры», в разделе «Способы» или в формуле изобретения, в таблицах или на фигурах).

Дополнительные формы соединений

[0133] Изомеры

[0134] Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в пределах формул, описанных в настоящем документе. Кроме того, в некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в форме геометрических изомеров. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или более двойных связей. Соединение, представленное в настоящем документе, включает все цис, транс, син, анти, (E) (от нем. *entgegen* - напротив) и (Z) (от нем. *zusammen* - вместе) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых вариантах реализации соединения существуют в форме таутомеров.

[0135] В некоторых случаях соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или более хиральных центров, и каждый центр существует в (R)-конфигурации или в (S)-конфигурации. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах реализации соединений и способов, предложенных в настоящем документе, для применения, описанного в настоящем документе, пригодны смеси энантиомеров и/или диастереомеров, полученные на одной стадии синтеза, в результате объединения или взаимного превращения. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров посредством хирального хроматографического

разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, получают в форме отдельных стереоизомеров посредством приведения во взаимодействие рацемической смеси указанного соединения с оптически активным разделительным агентом с получением пары диастереоизомерных соединений, с разделением диастереомеров и выделением оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах реализации предпочтительны диссоциирующие комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах реализации диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуру плавления, температуру кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.), и их разделяют благодаря указанным различиям. В некоторых вариантах реализации диастереомеры разделяют хиральной хроматографией или предпочтительно технологиями разделения/выделения на основе разной растворимости. В некоторых вариантах реализации полученный оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделительным агентом с помощью любых практических средств, которые не приводят к рацемизации.

[0136] Термин «геометрический изомер» относится к E или Z геометрическим изомерам (например, цис или транс) алкеновой двойной связи. Термин «позиционный изомер» относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как орто-, мета- и пара-изомеры вокруг бензольного кольца.

[0137] Меченые соединения

[0138] Соединения, описанные в настоящем документе, в некоторых вариантах реализации используют в различных изотопно обогащенных формах, например, в формах, обогащенных по содержанию 2H, 3H, 11C, 13C и/или 14C. В одном практическом варианте реализации соединение является дейтерированным в по меньшей мере одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены способом, описанным в патентах США № 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США № 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшать метаболическую устойчивость и/или эффективность, увеличивая продолжительность действия лекарственных соединений.

[0139] Если не указано иное, то структуры, изображенные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие предложенные структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, или замены углерода на углерод, обогащенный 13C или 14C, входят в объем настоящего изобретения.

[0140] Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих указанные соединения. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как, например, дейтерий (2H), тритий (3H), иод-125 (125I) или углерод-14 (14C). Предусмотрены все изотопные замены на 2H, 11C, 13C, 14C, 15C, 12N, 13N, 15N, 16N, 17O, 18O, 14F, 15F, 16F, 17F, 18F, 33S, 34S, 35S, 36S, 35Cl, 37Cl, 79Br, 81Br и 125I. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, радиоактивные или не радиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

[0141] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, содержат атомы ^1H , часть которых или все заменены на атомы ^2H . Способы синтеза дейтериосодержащих соединений известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации замещенные дейтерием соединения синтезируют в соответствии с различными способами, такими как описаны в: Dean, D. C.; “Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development”, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6(10); George W.; Varma, R. S., “The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates”, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. A., “Synthesis of radiolabeled compounds”, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

[0142] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, способы с применением хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

[0143] Фармацевтически приемлемые соли

[0144] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний посредством введения таких фармацевтически приемлемых солей в форме фармацевтических композиций.

[0145] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, содержат кислотные или основные группы и, следовательно, взаимодействуют с любым из множества неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации такие соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений согласно настоящему описанию, или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения в свободной форме с пригодной кислотой или основанием, и выделения полученной соли.

[0146] Сольваты

[0147] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в форме сольватов. В настоящем описании предложены способы лечения заболеваний посредством введения таких сольватов. В настоящем описании дополнительно предложены способы лечения заболеваний посредством введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[0148] Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, и в некоторых вариантах реализации образуются во время процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Образуются гидраты, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем

документе, обычно получают или синтезируют во время процессов, описанных в данном документе. Лишь в качестве примера, гидраты соединений, описанных в настоящем документе, обычно получают перекристаллизацией из смеси водного/органического растворителя, с применением органических растворителей, включая, но не ограничиваясь ими, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, предложенные в настоящем документе, существуют в несольватированных, а также сольватированных формах. В целом, в отношении соединений и способов, предложенных в настоящем документе, сольватированные формы считают эквивалентом несольватированных форм.

[0149] Пролекарства

[0150] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, существуют в форме пролекарства. В настоящем описании предложены способы лечения заболеваний посредством введения таких пролекарств. В настоящем описании дополнительно предложены способы лечения заболеваний посредством введения таких пролекарств в виде фармацевтических композиций.

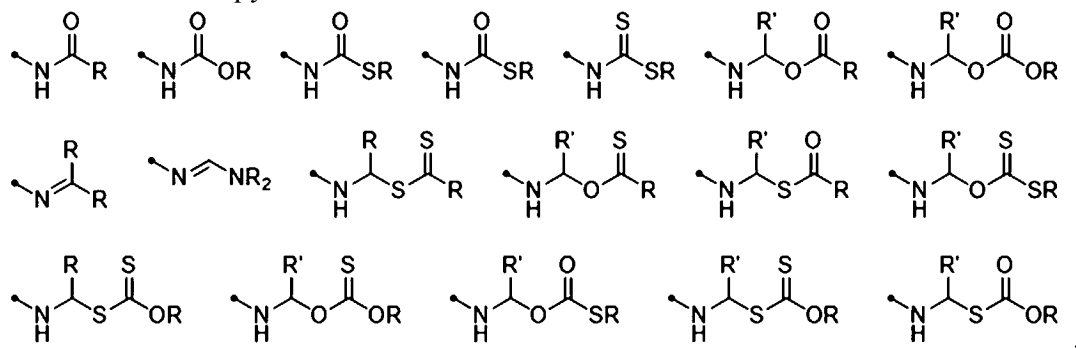
[0151] В некоторых вариантах реализации пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный остаток или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) аминокислотных остатков ковалентно связана амидной или сложноэфирной связью со свободной амино-, гидроксид- или карбоксильной группой соединений согласно настоящему описанию. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются ими, 20 природных аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, цитруллин, гомоцистеин, гомосерин, орнитин и метионинсульфон. В других вариантах реализации пролекарства включают соединения, в которых остаток нуклеиновой кислоты или олигонуклеотид из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков нуклеиновой кислоты ковалентно связан с соединением согласно настоящему изобретению.

[0152] Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, также включают, но не ограничиваясь ими, сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-ацильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N-основания Манниха, основания Шиффа, аминокислотные конъюгаты, фосфатные сложные эфиры, соли металлов и сульфонатные сложные эфиры. В некоторых вариантах реализации соединения, содержащие свободные амино-, амидо-, гидроксид- или карбоксильные группы, превращают в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы дериватизируют до амидов или алкиловых сложных эфиров. В некоторых случаях все указанные фрагменты пролекарств содержат группы, включая, но не ограничиваясь ими, простые эфирные, аминные и карбоксильные функциональные группы.

[0153] Пролекарства гидроксид-группы включают сложные эфиры, такие как, но не ограничиваясь ими, ацилоксиалкиловые (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилоксиалкиловые сложные эфиры,

алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, фосфатные сложные эфиры, сульфонатные сложные эфиры, сульфатные сложные эфиры и дисульфид-содержащие сложные эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, гемисукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, описанные в Fleisher, D. et al., "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1996, 19, 115-130.

[0154] Пролекарства аминогруппы включают, но не ограничиваясь ими, следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

Фармацевтические композиции

[0155] В различных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) вводят в виде чистого химического соединения. В различных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем документе как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель, выбранный на основе выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики, описанной, например, в Gennaro, A. R., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21e изд., Истон: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0156] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), описанное в настоящем документе, вводят в виде чистого химического соединения. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминаемым в настоящем документе как фармацевтически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, физиологически подходящее (или приемлемое) вспомогательное вещество, или физиологически подходящий (или приемлемый) носитель, выбранный на основе выбранного способа введения и стандартной фармацевтической практики, описанной, например, в Gennaro, A. R., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 21e изд., Истон: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

[0157] Соответственно, в настоящем документе предложена фармацевтическая

композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) указанной композиции.

[0158] Соответственно, в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или вспомогательное вещество(а)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (т.е. субъекта) указанной композиции.

[0159] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IA-1) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0160] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IB-1) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0161] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0162] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0163] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0164] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0165] В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0166] В различных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение, выбранное из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0167] В различных вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) является по существу чистым в том отношении, что оно содержит менее примерно 5%, или менее

примерно 1%, или менее примерно 0,1% других органических низкомолекулярных соединений, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, образованные, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

[0168] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), описанное в настоящем документе, является по существу чистым в том отношении, что оно содержит менее примерно 5%, или менее примерно 1%, или менее примерно 0,1% других органических низкомолекулярных соединений, таких как загрязняющие промежуточные соединения или побочные продукты, образованные, например, на одной или более стадиях способа синтеза.

[0169] Указанные фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, местного, трансбуккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения.

[0170] Примеры фармацевтических композиций применяют в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая содержит одно или более описанных соединений в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или вспомогательным веществом, пригодным для наружного, энтерального или парентерального применения. В некоторых вариантах реализации пктивный ингредиент смешан, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, пригодных для применения. Активное соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения требуемого эффекта в отношении развития или состояния заболевания.

[0171] В некоторых вариантах реализации для получения твердых композиций, таких как таблетки, принципиальный активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например, с обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например, с водой, с получением твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь описанного соединения или его нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. Упоминание таких предварительно составленных гомогенных композиций, означает, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что указанная композиция может быть без труда разделена на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0172] В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и т.п.) рассматриваемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с любыми из следующих: (1) наполнители или

сухие разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силикатированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) агенты для улучшения распадаемости таблеток, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) ингибиторы растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, докузат натрия, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) окрашивающие агенты. В случае капсул, таблеток и пиллюль, в некоторых вариантах реализации композиции содержат буферные агенты. В некоторых вариантах реализации твердые композиции подобного типа также используют в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[0173] В некоторых вариантах реализации таблетку получают прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах реализации прессованные таблетки получают с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, средства для улучшения распадаемости таблеток (например, крахмалгликолята натрия или поперечно-сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. В некоторых вариантах реализации формованные таблетки получают посредством формования в соответствующем автомате смеси рассматриваемой композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пиллюли и гранулы, имеют насечку или получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

[0174] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо рассматриваемой композиции, в некоторых вариантах реализации жидкие лекарственные формы содержат инертные разбавители, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое,

кукурузное масло, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, циклодекстрины и их смеси.

[0175] В некоторых вариантах реализации суспензии, помимо рассматриваемой композиции, содержат суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

[0176] В некоторых вариантах реализации композиции для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который может быть получен смешиванием рассматриваемой композиции с одним или более не раздражающими вспомогательными веществами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, плавится в полости тела и высвобождает активный агент.

[0177] Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах реализации активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, по необходимости.

[0178] В некоторых вариантах реализации мази, пасты, кремы и гели содержат, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

[0179] В некоторых вариантах реализации порошки и спреи содержат, помимо рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид, или смеси указанных веществ. В некоторых вариантах реализации спреи дополнительно содержат обычные газы-вытеснители, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

[0180] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, составлены в форму глазных капель для офтальмологического введения.

[0181] Альтернативно, композиции и соединения, описанные в настоящем документе, вводят в форме аэрозоля. Это осуществляют посредством получения водного аэрозоля, липосомного препарата или твердых частиц, содержащих указанное соединение. В некоторых вариантах реализации используют неводную суспензию (например, с фторуглеродным газом-вытеснителем). В некоторых вариантах реализации используют ультразвуковые небулайзеры, поскольку они минимизирует сдвиговое воздействие на агент, которое приводит к разрушению соединений, содержащихся в рассматриваемых

композициях. Как правило, водный аэрозоль может быть получен смешиванием водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований к конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неводные поверхностно-активные вещества (например, твины, плуроники или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбита, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

[0182] Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые разводят до стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением, которые, в некоторых вариантах реализации, содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность композиции с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

[0183] Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используют в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их соответствующие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Необходимую текучесть поддерживают, например, с помощью материалов для покрытий, таких как лецитин, посредством сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий, а также с помощью поверхностно-активных веществ.

[0184] Также предусмотрены энтеральные фармацевтические композиции, содержащие описанное соединение и энтеросолубильный материал; и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Энтеросолубильные материалы относятся к полимерам, которые практически нерастворимы в кислотной среде желудка, и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных pH. Тонкий кишечник представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстым кишечником, и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, pH тощей кишки составляет около 6,7, и pH подвздошной кишки составляет около 7,5. Соответственно, энтеросолубильные материалы нерастворимы, например, до pH примерно 5,0, примерно 5,2, примерно 5,4, примерно 5,6, примерно 5,8, примерно 6,0, примерно 6,2, примерно 6,4, примерно 6,6, примерно 6,8, примерно 7,0, примерно 7,2, примерно 7,4, примерно 7,6, примерно 7,8, примерно 8,0, примерно 8,2, примерно 8,4, примерно 8,6, примерно 8,8, примерно 9,0, примерно 9,2, примерно 9,4, примерно 9,6, примерно 9,8 или

примерно 10,0. Примеры энтеросолюбильных материалов включают ацетат-фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат-тримеллитат целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат целлюлозы, ацетат-гексагидрофталат целлюлозы, пропионат-фталат целлюлозы, ацетат-малеат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, ацетат-пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES), сополимер этилметакрилата-метилметакрилата-хлортриметиламмония-этилакрилата, природные смолы, такие как зеин, шеллак и копаловая канифоль, а также некоторые имеющиеся в продаже энтеросолюбильные дисперсионные системы (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из представленных выше материалов известна или может быть без труда определена *in vitro*.

[0185] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), варьируется в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть от состояния заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[0186] Доза композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), описанное в настоящем документе, варьируется в зависимости от состояния пациента (например, человека), то есть от состояния заболевания, общего состояния здоровья, возраста и других факторов.

[0187] Фармацевтические композиции вводят способом, подходящим для заболевания, подлежащего лечению (или предупреждению). Подходящая доза и подходящая продолжительность и частота введения определяются такими факторами как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Обычно подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшения клинического исхода, такого как более частая полная или частичная ремиссия, или более продолжительная выживаемость без заболевания и/или общая выживаемость, или ослабление тяжести симптомов). Оптимальные дозы обычно определяют с помощью экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах реализации оптимальная доза зависит от массы тела, массы или объема крови пациента.

[0188] Пероральные дозы обычно составляют от примерно 1,0 мг до примерно 1000 мг, от одного до четырех раз в сутки или более.

[0189] Описанные соединения вводят субъектам или пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые обеспечивают оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для

использования в любом конкретном применении, варьируется от пациента к пациенту, не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или композиции, но и в зависимости от способа введения, природы патологического состояния, подлежащего лечению, возраста и состояния пациента, сопутствующего лечения или специальных диет, которых должен придерживаться пациент, а также других факторов, причем соответствующую дозу, в конечном итоге, определяет лечащий врач. Для лечения клинических состояний и заболеваний, указанных выше, предложенное соединение, описанное в настоящем документе, вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, ингаляцией спреями или ректально, в композициях единичных доз, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и жидкие среды. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или инфузионные приемы.

Способы применения соединений и композиций

[0190] Антагонисты mAChR M1

[0191] Ацетилхолиновый мускариновый рецептор mAChR M1 (mAChR M1) обнаружен как в центральной, так и в периферической нервной системе, в частности, в коре головного мозга и симпатических ганглиях. Следует отметить, что M1 экспрессируется на клетках-предшественниках олигодендроцитов (OPC) в центральной нервной системе. Со временем OPC дифференцируются в олигодендроциты, вырабатывающие миелин. Миелин необходим для проведения потенциала вдоль аксона, и его потерю связывают с нейродегенеративными расстройствами, в частности, с рассеянным склерозом. В некоторых вариантах реализации селективные антагонисты mAChR M1 ускоряют дифференцировку OPC на олигодендроциты. В некоторых вариантах реализации селективные антагонисты mAChR M1 пригодны для лечения демиелинизирующих расстройств, таких как рассеянный склероз. В некоторых вариантах реализации селективные антагонисты mAChR M1 пригодны для лечения эпилептических расстройств и некоторых двигательных нарушений, включая болезнь Паркинсона, дистонию и синдром ломкой X-хромосомы.

[0192] В одном аспекте соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными антагонистами ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, являются селективными антагонистами ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 (mAChR M1) по сравнению с одним или более из рецепторов mAChR M2, M3, M4 или M5. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, демонстрирует значение IC₅₀ для обеспечения ответа mAChR M1, которое примерно в 5 раз меньше, примерно в 10 раз меньше, примерно в 20 раз меньше, примерно в 30 раз меньше, примерно в 50 раз меньше, примерно в 100 раз меньше или в >100 раз меньше, чем для mAChR M2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, демонстрирует значение IC₅₀ для обеспечения ответа mAChR M1, которое примерно в 5 раз меньше, примерно в 10 раз меньше, примерно в 20 раз меньше, примерно

в 30 раз меньше, примерно в 50 раз меньше, примерно в 100 раз меньше или в >100 раз меньше, чем для mAChR M3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, демонстрирует значение IC₅₀ для обеспечения ответа mAChR M1, которое примерно в 5 раз меньше, примерно в 10 раз меньше, примерно в 20 раз меньше, примерно в 30 раз меньше, примерно в 50 раз меньше, примерно в 100 раз меньше или в >100 раз меньше, чем для mAChR M4. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, демонстрирует значение IC₅₀ для обеспечения ответа mAChR M1, которое примерно в 5 раз меньше, примерно в 10 раз меньше, примерно в 20 раз меньше, примерно в 30 раз меньше, примерно в 50 раз меньше, примерно в 100 раз меньше или в >100 раз меньше, чем для mAChR M5. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, демонстрирует значение IC₅₀ для обеспечения ответа mAChR M1, которое примерно в 5 раз меньше, примерно в 10 раз меньше, примерно в 20 раз меньше, примерно в 30 раз меньше, примерно в 50 раз меньше, примерно в 100 раз меньше или в >100 раз меньше, чем для mAChR M2, M3, M4 или M2, или их комбинаций.

[0193] Способы лечения

[0194] Соединения, описанные в настоящем документе, пригодны для лечения, предупреждения, облегчения, сдерживания или снижения риска различных расстройств, при которых антагонизм рецептора ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 будет оказывать пользу для пациента или субъекта.

[0195] В одном аспекте лечение может включать селективный антагонизм рецептора M1 до степени, эффективной для изменения холинергической активности. Так, расстройства, при которых применимы соединения, описанные в настоящем документе, могут быть связаны с холинергической активностью, например, с холинергической гиперфункцией. В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения или предупреждения расстройства у субъекта, включающий стадию введения субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в дозе и количестве, эффективном для лечения данного расстройства у субъекта.

[0196] В настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или более расстройств, при которых ингибирование ацетилхолинового мускаринового рецептора предположительно будет оказывать положительный эффект, включающий стадию введения субъекту соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, в дозе и количестве, эффективном для лечения данного расстройства у субъекта.

[0197] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения,

описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0198] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0199] В различных вариантах реализации способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение эффективного количества соединения, выбранного из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0200] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой периферическую невропатию. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

[0201] В некоторых вариантах реализации в настоящем описании предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой периферическую невропатию. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения невропатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем невропатия представляет собой диабетическую невропатию.

[0202] В различных вариантах реализации способ лечения невропатии у субъекта,

нуждающегося в этом, включает введение эффективного количества соединения, выбранного из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0203] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0204] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз. В некоторых

вариантах реализации предложен способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, причем демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0205] В различных вариантах реализации способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включает введение эффективного количества соединения, выбранного из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0206] В некоторых вариантах реализации предложен способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе (например, формулы (IA-1), (IB-1), (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III)), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват действует как селективный антагонист M1.

[0207] В некоторых вариантах реализации предложен способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IA), (IB), (IIA), (IIB) или (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват действует как селективный антагонист M1.

[0208] В различных вариантах реализации способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта включает введение соединения, выбранного из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Комбинированная терапия

[0209] В настоящем описании также предусмотрена комбинированная терапия, например, совместное введение описанного соединения и дополнительного активного агента в составе специальной терапевтической схемы, предназначенной для обеспечения положительного эффекта, обусловленного совместным действием указанных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более иммуномодулирующими агентами. В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящем документе, вводят в комбинации с одним или более иммуномодулирующими агентами, причем иммуномодулирующие агенты выбраны из молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрин альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-

субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алектумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой молекулу IFN- β 1. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой кортикостероид. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой полимер глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамер. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело или его фрагмент против интегрина альфа-4 или натализумаб. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой молекулу антрацендиона или митоксантрон. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой финголимод или другой функциональный модулятор S1P1. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой диметилфумарат или другой функциональный модулятор NRF2. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаб. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело против CD52 или алектумаб. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой антитело против CD20 или окрелизумаб. В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой ингибитор дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномид.

[0210] Преимущественный эффект указанной комбинации включает, но не ограничиваясь ими, фармакокинетическое или фармакодинамическое совместное действие, обусловленное комбинацией терапевтических агентов. Введение указанных терапевтических агентов в комбинации обычно осуществляют в течение определенного периода времени (обычно несколько недель, месяцев или лет, в зависимости от выбранной комбинации). Предусмотрено, что комбинированная терапия включает введение нескольких терапевтических агентов последовательно, то есть каждый терапевтический агент вводят в разное время, а также по существу одновременное введение указанных терапевтических агентов или по меньшей мере двух терапевтических агентов.

[0211] По существу одновременное введение осуществляют, например, посредством введения субъекту единой лекарственной формы или композиции (например, таблетки или капсулы, имеющей фиксированное соотношение каждого терапевтического агента), или нескольких отдельных лекарственных форм (например, капсул) для каждого терапевтического агента. Последовательное или по существу одновременное введение каждого терапевтического агента осуществляют любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими, пероральные способы, внутривенные способы, внутримышечные способы и прямую абсорбцию через ткани слизистых оболочек. Терапевтические агенты вводят одним и тем же или разными способами введения. Например, первый выбранный терапевтический агент комбинации вводят посредством внутривенной инъекции, а другие

терапевтические агенты комбинации вводят перорально. Альтернативно, например, все терапевтические агенты вводят перорально, или все терапевтические агенты вводят посредством внутривенной инъекции.

[0212] Комбинированная терапия также включает введение терапевтических агентов, описанных выше, в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами и немедикаментозными способами лечения. Если комбинированная терапия дополнительно включает немедикаментозное лечение, то немедикаментозное лечение осуществляют в любое удобное время, при условии, что достигается преимущественный эффект, обусловленный совместным действием указанной комбинации терапевтических агентов и немедикаментозного лечения. Например, в соответствующих случаях преимущественный эффект достигается даже при временном исключении немедикаментозного лечения из схемы введения терапевтических агентов, возможно на несколько дней или даже недель.

[0213] Компоненты комбинации вводят пациенту одновременно или последовательно. Следует понимать, что указанные компоненты присутствуют в одном и том же фармацевтически приемлемом носителе и, следовательно, их введение происходит одновременно. Альтернативно, активные ингредиенты находятся в разных фармацевтических носителях, как в обычных пероральных лекарственных формах, которые вводят одновременно или последовательно.

[0214] Следующие примеры приведены лишь в качестве иллюстрации различных вариантов реализации, и их никоим образом не следует толковать как ограничение настоящего изобретения.

[0215] Следует понимать, что примеры и варианты реализации, описанные в настоящем документе, представлены лишь в иллюстративных целях, и что, принимая их во внимание, специалисты в данной области техники могут предположить различные модификации или изменения, и они входят в объем и сущность настоящей заявки, а также в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

Получение соединений

[0216] Соединения, использованные для реакций, описанных в настоящем документе, получали в соответствии с известными технологиями органического синтеза, исходя из доступных в продаже химических реагентов и/или из соединений, описанных в химической литературе. «Доступные в продаже химические реагенты» приобретали у известных коммерческих поставщиков, включая Acros Organics (Гел, Бельгия), Aldrich Chemical (Милуоки, штат Висконсин, включая Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Милтон Парк, Великобритания), Ark Pharm, Inc. (Либертивилл, штат Иллинойс), Avocado Research (Ланкашир, Великобритания), BDH Inc. (Торонто, Канада), Bionet (Корнуолл, Великобритания), Chemservice Inc. (Уэст-Честер, штат Пенсильвания), Combi-blocks (Сан-Диего, штат Калифорния), Crescent Chemical Co. (Хаапподж, штат Нью-Йорк),

eMolecules (Сан-Диего, штат Калифорния), Fisher Scientific Co. (Питтсбург, штат Пенсильвания), Fisons Chemicals (Лестершир, Великобритания), Frontier Scientific (Логан, штат Юта), ICN Biomedicals, Inc. (Коста-Меса, штат Калифорния), Key Organics (Корнуолл, Великобритания), Lancaster Synthesis (Виндхэм, штат Нью-Гэмпшир), Matrix Scientific (Колумбия, штат Южная Каролина), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Корнуолл, Великобритания), Parish Chemical Co. (Орем, штат Юта), Pfaltz & Bauer, Inc. (Уотербери, штат Коннектикут), Polyorganix (Хьюстон, штат Техас), Pierce Chemical Co. (Рокфорд, штат Иллинойс), Riedel de Haen AG (Ганновер, Германия), Ryan Scientific, Inc. (Маунт-Плизант, штат Южная Каролина), Spectrum Chemicals (Гардина, штат Калифорния), Sundia Meditech (Шанхай, Китай), TCI America (Портланд, штат Орегон), Trans World Chemicals, Inc. (Роквилл, штат Мэриленд) и WuXi (Шанхай, Китай).

[0217] Подходящие справочники и монографии, в которых подробно описан синтез реагентов, подходящих для получения соединений, описанных в настоящем документе, или в которых представлены ссылки на статьи с описанием такого получения, включают, например, “Synthetic Organic Chemistry”, Нью-Йорк: John Wiley & Sons, Inc., 1982; Sandler S. R. et al., “Organic Functional Group Preparations”, 2е изд., Нью-Йорк: Academic Press, 1983; House, H. O., “Modern Synthetic Reactions”, 2е изд., Menlo Park: W. A. Benjamin, Inc., 1972; Gilchrist, T.L., “Heterocyclic Chemistry”, 2е изд., Нью-Йорк: Wiley, 1992; March, J., “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4е изд., Нью-Йорк: Wiley, 1992. Дополнительные подходящие справочники и монографии, в которых подробно описан синтез реагентов, подходящих для получения соединений, описанных в настоящем документе, или в которых представлены ссылки на статьи с описанием такого получения, включают, например, Fuhrhop, J., Penzlin, G., “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 2е изд., Нью-Йорк: Wiley, 1994; Hoffman, R.V., “Organic Chemistry, An Intermediate Text”, Оксфорд: Oxford University Press, 1996; Larock, R. C., “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations”, 2е изд., Нью-Йорк: Wiley, 1999; Otera, J., “Modern Carbonyl Chemistry”, Нью-Йорк: Wiley, 2000; Solomons, T. W. G., “Organic Chemistry”, 7е изд., Нью-Йорк: Wiley, 2000; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry”, 2е изд., Нью-Йорк: Wiley, 1993; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia”, Нью-Йорк: Wiley, в 8 томах; “Organic Reactions”, Нью-Йорк: Wiley, в 55 томах; и “Chemistry of Functional Groups”, Нью-Йорк: Wiley, в 73 томах.

[0218] Конкретные и аналогичные реагенты также обозначены номерами известных химических соединений, указанных в справочнике, составленном Химической реферативной службой Американского химического общества, которые доступны в большинстве общественных и университетских библиотек, а также в базах данных, представленных в интернете (для получения дополнительной информации можно связаться с компанией American Chemical Society, Вашингтон, округ Колумбия). Химические реагенты, которые являются известными, но не доступными в каталогах продаж, необязательно были получены в специализированных лабораториях химического синтеза,

в которых многие известные поставщики химических реагентов (например, перечисленные выше) предоставляют услуги синтеза под заказ. Ссылка на получение и выбор фармацевтических солей соединений, описанных в настоящем документе: Stahl, P. H., Wermuth, C. G., “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Цюрих: Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[0219] Список сокращений

[0220] Следует понимать, что следующие сокращения, использованные в описании настоящего изобретения, если не указано иное, имеют следующие значения:

ACN или MeCN ацетонитрил

водн. водный

Bn бензил

Bu бутил

Boc или Boc трет-бутилкарбамат

BrettPhos 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил

BSA альбумин бычьей сыворотки

CDI 1,1'-карбонилдиимидазол

CHO яичник китайского хомячка

Cy циклогексил

dba дибензилиденацетон

DAST диэтиламиносеры трифторид

DCC N, N'-дициклогексилкарбодиимид

ДХЭ дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl)

ДХМ дихлорметан (CH₂Cl₂)

DIPEA или DIEA диизопропилэтиламин

DMAP 4-(N, N-диметиламино)пиридин

ДМЭ 1,2-диметоксиэтан

DMEM среда Игла в модификации Дульбекко

ДМФА N, N-диметилформамид

ДМА N, N-диметилацетамид

ДМСО диметилсульфоксид

EDC N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид

экв. эквивалент(ы)

Et этил

EtOH этанол

EtOAc этилацетат

FBS эмбриональная бычья сыворотка

ч час(ы)

HATU 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат

HEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
 Нех гексаны
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
 ЛАН алюмогидрид лития
 ЖХМС или ЖХ-МС жидкостная хроматомасс-спектрометрия
 LG уходящая группа
 М молярный
 mCPBA мета-хлорпероксибензойная кислота
 Me метил
 MeOH метанол
 мин минута(ы)
 МС масс-спектрометрия
 NMM N-метилморфолин
 NMP N-метил-2-пирролидон
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 Pd/C палладий на углеороде
 PG защитная группа
 PMB пара-метоксибензил
 комн. т-ра комнатная температура
 RuPhos Pd G3 (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат
 с секунды
 ТЗР пропилфосфоновый ангидрид
 tBuXPhos Pd G3 [(2-ди-трет-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат
 TBAF тетрабутиламмония фторид
 ТЭА триэтиламин
 ТФК трифторуксусная кислота
 ТГФ тетрагидрофуран
 ТСХ тонкослойная хроматография
 XantPhos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
 XPhos 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
 XtalFluor-E® Тетрафторборат (диэтиламино)дифторсуфония
 [0221] Общая схема синтеза
 [0222] Соединения формулы (IA) или (IB) согласно настоящему описанию могут быть получены, например, из амина (1a) или (1b), или его соответствующей аммониевой соли и карбоновой кислоты (2) в присутствии соответствующего связующего реагента, такого как NATU, CDI, ТЗР или т.п., и соответствующего основания, такого как ТЭА, DIEA или т.п. (схема 1). Альтернативно, кислоту можно предварительно активировать посредством ее превращения в соответствующий хлорангидрид кислоты с использованием

такого агента как тионилхлорид, оксалилхлорид или т.п. Полученный амид (3a) или (3b), который сам по себе может быть соединением формулы (IA) или (IB), можно дополнительно функционализировать с применением методик синтеза, известных специалистам в данной области техники, с получением другого соединения формулы (IA) или (IB). Примеры таких преобразований включают, но не ограничиваясь ими:

(а) восстановление алкена или алкина в присутствии катализатора, такого как Pd/C, Pd(OH)₂ или т.п., и восстановительного агента, такого как газообразный водород, газообразный дейтерий или т.п.

(b) циклопропанирование алкена в присутствии источника метилена, такого как иодид триметилсульфония, диазометан или т.п., и промотора, такого как трет-бутоксид калия, ацетат палладия (II) или т.п.

(с) окисление сульфида в присутствии окислителя, такого как оксон, mCPBA или т.п.

(d) превращение соответствующим образом функционализированного 2- или 4-метоксипиридина в его соответствующий 1-метилпиридин-2(1H)-он или 1-метилпиридин-4(1H)-он в присутствии источника метила, такого как иодметан, диметилсульфат или т.п., и промотора, такого как иодад натрия, иодид калия или т.п.

(е) превращение соответствующим образом функционализированного (гетеро)арилгалогенида в его соответствующий (гетеро)арилцианид в присутствии подходящего комплекса палладия с лигандом в качестве катализатора и цианида цинка в качестве источника цианида, или т.п.

(f) разделение смеси стереоизомеров на стереомерно обогащенные составляющие с применением подходящей хиральной колонки, такой как ChiralPAK OD, ChiralPAK AD или т.п.

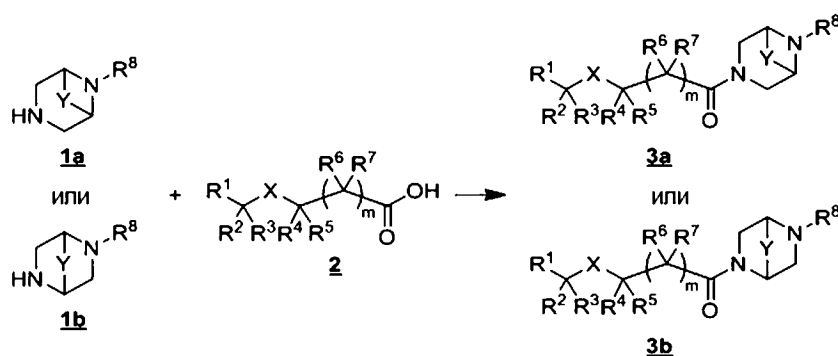
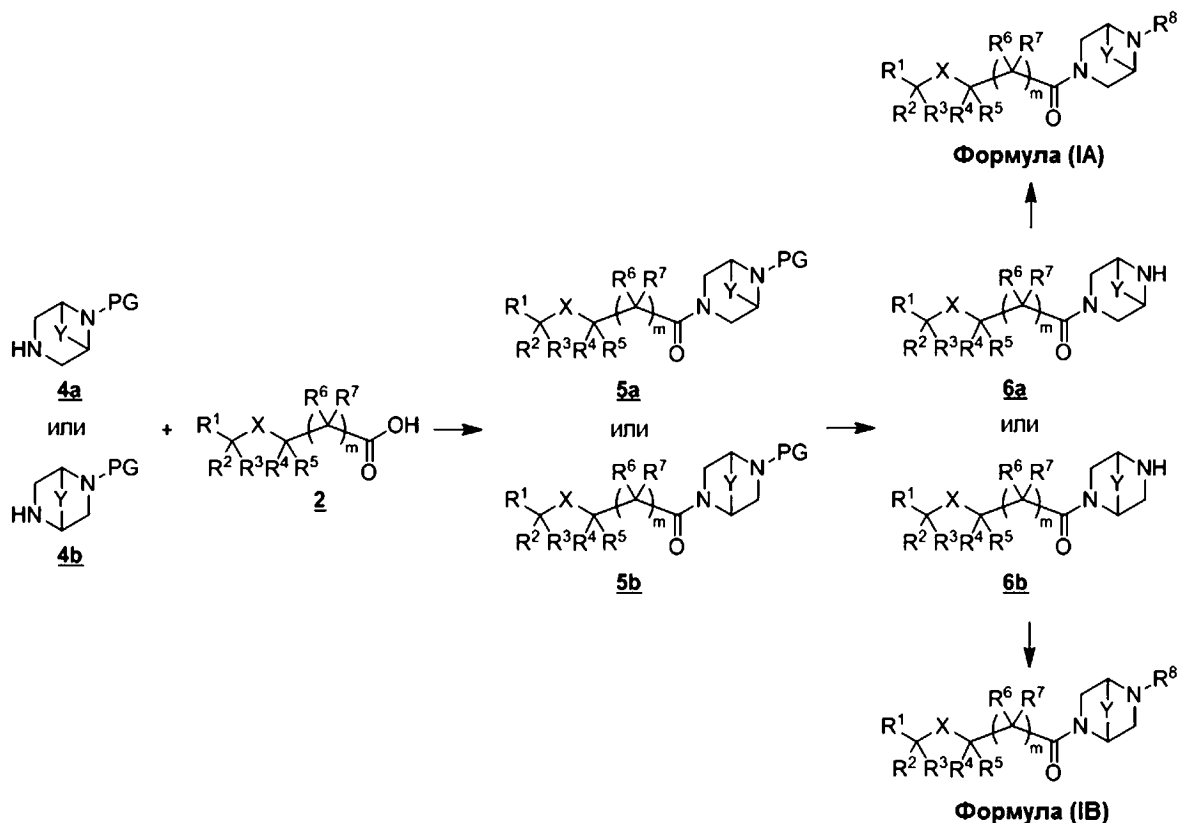


Схема 1

[0223] Альтернативно, более эффективным может быть получение соединений формулы (IA) или (IB) по трехстадийной последовательности (схема 2), включающей первоначальное связывание соответствующим образом защищенного амина (4a) или (4b) с карбоновой кислотой (2), с последующим удалением защитной группы (PG) в амиде (5a) или (5b) в условиях, известных специалистам в данной области техники (например, посредством обработки HCl, ТФК или т.п., если N-PG представляет собой трет-бутилкарбамат), и, наконец, с приведением во взаимодействие полученного амина (6a) или (6b) с соответствующим образом функционализированным (гетеро)арилгалогенидом с

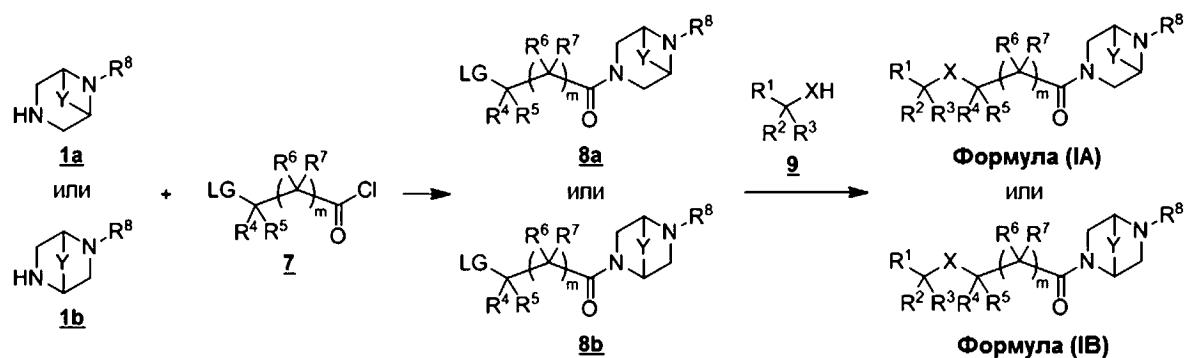
использованием, например, стандартных условий нуклеофильного замещения в ароматическом ядре (т.е. посредством нагревания реагентов в полярном, апротонном растворителе в присутствии соответствующего основания) или условий сочетания Бухвальда-Хартвига (т.е. посредством связывания в присутствии подходящего комплекса палладия с лигандом в качестве катализатора и алкоксида металла в качестве основания), или т.п.

Схема 2



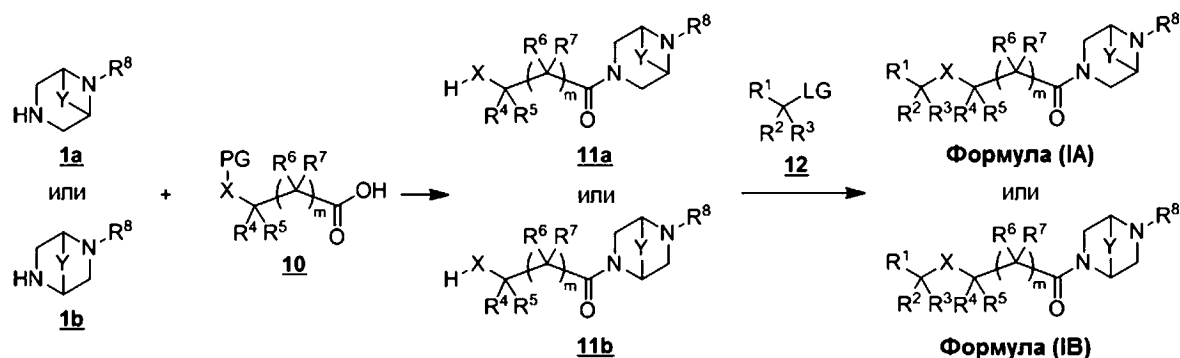
[0224] Для некоторых вариантов реализации специалисты в данной области техники также могут получать соединения формулы (IA) или (IB) посредством связывания нуклеофила (9) с электрофилом (8a) или (8b) в результате непосредственного нуклеофильного вытеснения уходящей группы (LG) в (8a) или (8b) в условиях, описанных в справочниках и монографиях, указанных ранее (схема 3). В некоторых случаях, особенно если нуклеофил (9) является амином, может быть уместно, если (9) сначала активируют посредством предварительной обработки таким агентом как комплекс хлорида лития с изопропилмагнийхлоридом, или т.п. Сам электрофил (8a) или (8b) может быть без труда синтезирован, например, из амина (1a) или (1b) и хлорангидрида кислоты (7) в присутствии подходящего основания, такого как ТЭА, DIEA или т.п.

Схема 3



[0225] Для некоторых вариантов реализации вышеупомянутое прямое нуклеофильное вытеснение может быть более эффективно осуществлено с использованием амида (**11a**) или (**11b**) в качестве нуклеофила, который может быть без труда получен из амина (**1a**) или (**1b**) и кислоты (**10**), посредством, например, двухстадийной последовательности связывания амида и снятия защиты, и соответствующим образом функционализирован (**12**) как электрофил (схема 4).

Схема 4



[0226] Для некоторых вариантов реализации, в которых X в формуле (IA) или (IB) представляет собой NH, может быть более эффективно образование необходимых связей с использованием кетона (**14**) и амина (**13a**) или (**13b**) в условиях дегидратации, известных специалистам в данной области техники (схема 5). Полученное основание Шиффа (**15a**) или (**15b**) может быть либо восстановлено с помощью такого реагента как боргидрид лития, цианоборгидрид натрия ил ит.п., либо связано с металлорганическим соединением, таким как реагент Гриньяра, реагент на основе (гетеро)ариллития или т.п. В тех случаях, когда металлорганическое соединение представляет собой кремнийорганический реагент, может быть эффективно добавление фторидного активатора, такого как TBAF, фторид цезия или т.п.

Схема 5



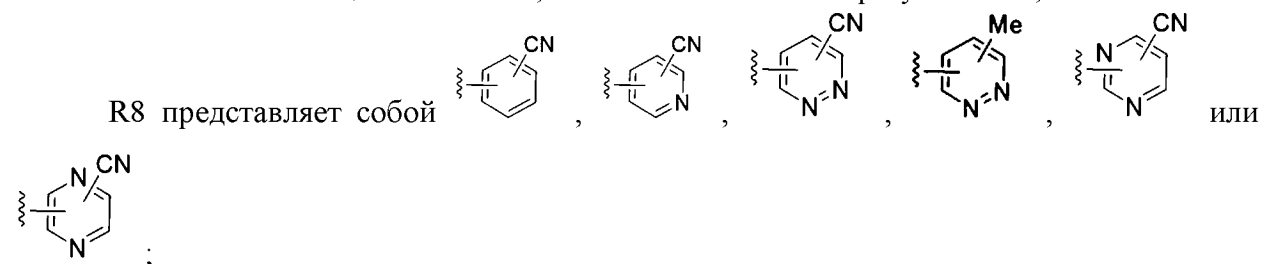
, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R¹⁴)(R¹⁵), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)_n(R¹⁶) или SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R² представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R³ представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R² и R³ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R³ и R⁴ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R⁴ и R⁵ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R⁶ и R⁷ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R³ и R⁷ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R⁴ и R⁶ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R⁵ и R⁷ вместе образуют связь;



R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или

гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

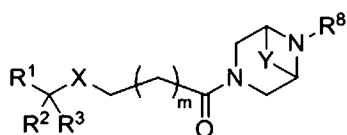
R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

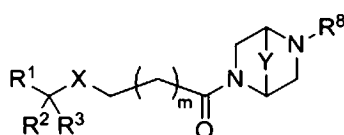
n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0229] Вариант реализации P2. Соединение по варианту реализации P1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IIA) или (IIB):



Формула (IIA)

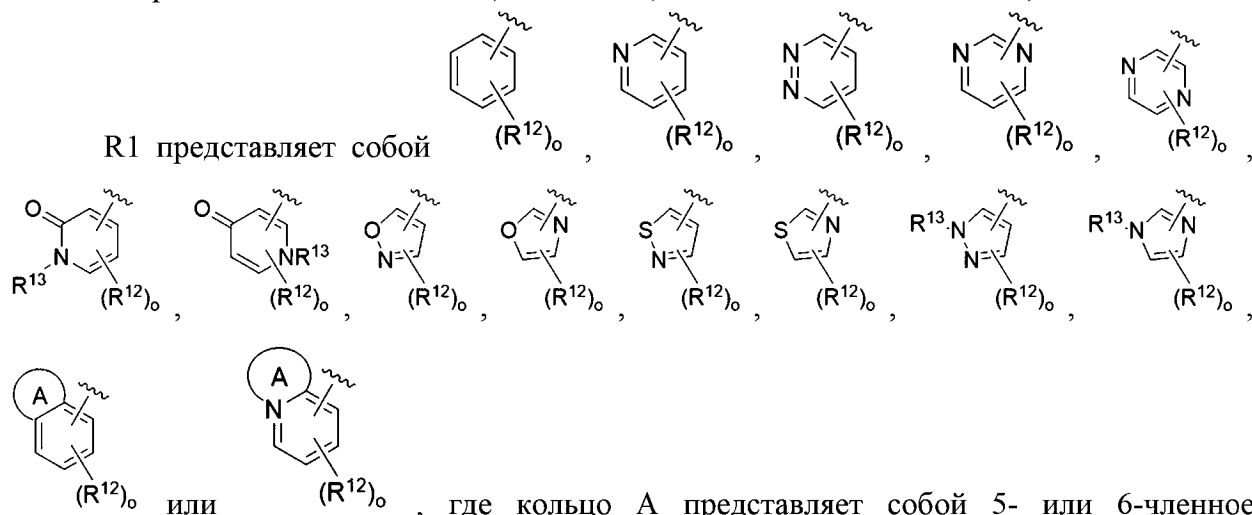


Формула (IIB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;

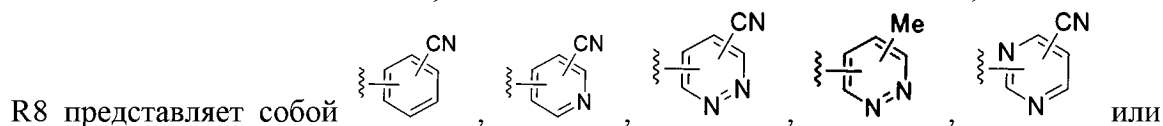
Y представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH₂OCH₂-;

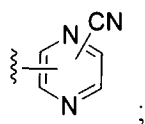


гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R₁₄)(R₁₅), C₁-6 алкилом, C₁-6 алкокси, C₁-6 галогеналкилом, C₁-6 галогеналкокси, C₃-6 циклоалкилом, C₃-6 циклоалкокси, C₃-6 галогенциклоалкилом, C₃-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)_n(R₁₆) или SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R₂ представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C₁-6 алкил, C₁-6 алкокси, C₁-6 галогеналкил, C₁-6 галогеналкокси, C₃-6 циклоалкил, C₃-6 циклоалкокси, C₃-6 галогенциклоалкил, C₃-6 галогенциклоалкокси, C₁-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R₃ представляет собой галоген, C₁-6 алкил, C₁-6 алкокси, C₁-6 галогеналкил, C₁-6 галогеналкокси, C₃-6 циклоалкил, C₃-6 циклоалкокси, C₃-6 галогенциклоалкил, C₃-6 галогенциклоалкокси, C₁-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R₂ и R₃ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C₁-6 алкилом или C₃-6 циклоалкилом;





R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

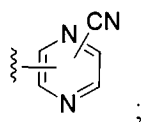
R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0230] Вариант реализации P3. Соединение по варианту реализации P1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (III):



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0231] Вариант реализации P4. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой связь.

[0232] Вариант реализации P5. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X

представляет собой $-C(R_9)(R_{10})-$.

[0233] Вариант реализации P6. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-N(R_{11})-$.

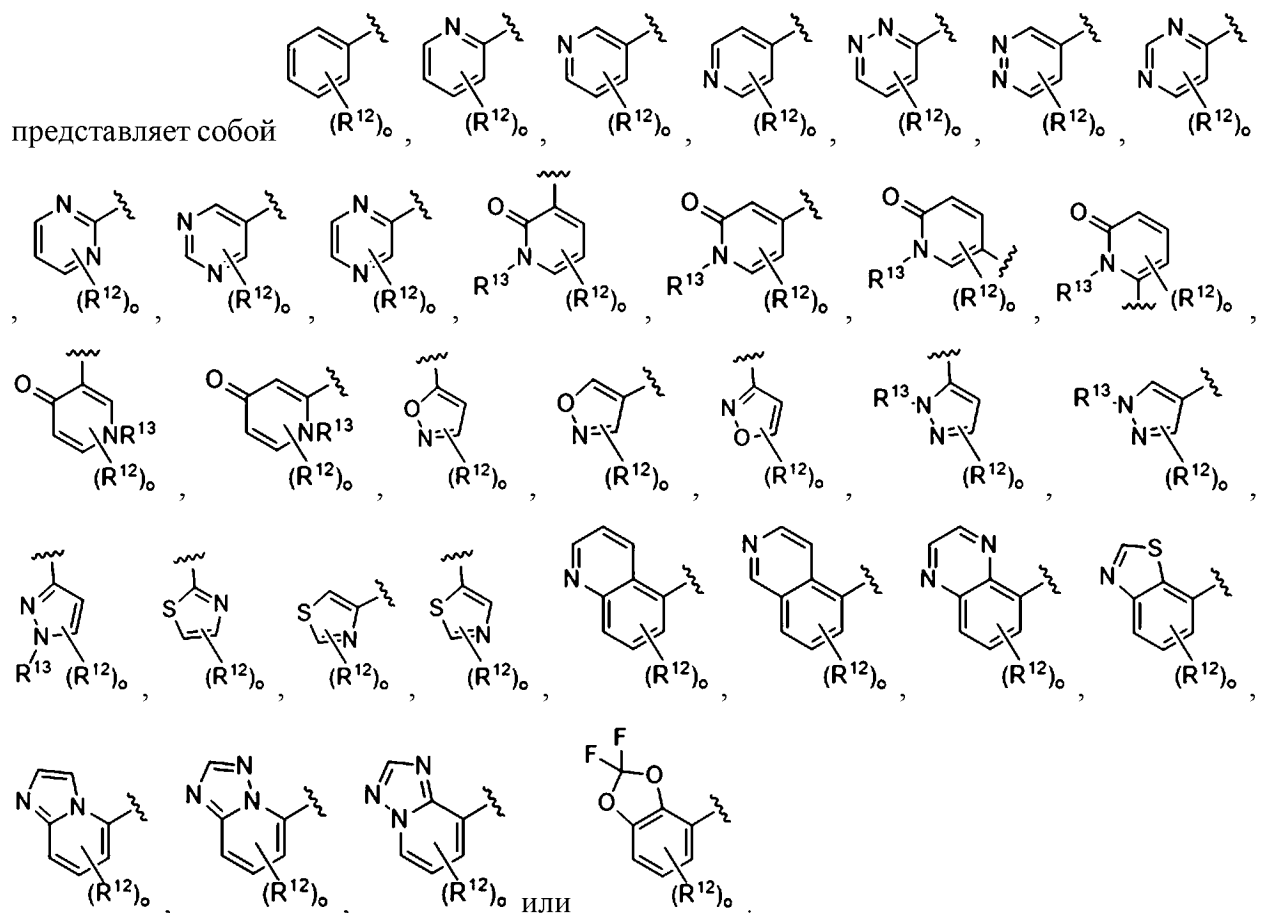
[0234] Вариант реализации P7. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-O-$.

[0235] Вариант реализации P8. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S-$.

[0236] Вариант реализации P9. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)-$.

[0237] Вариант реализации P10. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)_2-$.

[0238] Вариант реализации P11. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R1



[0239] Вариант реализации P12. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P11, отличающееся тем, что R2 представляет собой водород, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_2H$, $-$

CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

[0240] Вариант реализации P13. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P12, отличающееся тем, что R₃ представляет собой -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂H, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

[0241] Вариант реализации P14. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P11, отличающееся тем, что R₂ и R₃ вместе образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо.

[0242] Вариант реализации P15. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P11, отличающееся тем, что R₂ и R₃ вместе образуют оксетанильное или тетрагидрофуранильное кольцо.

[0243] Вариант реализации P16. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 0.

[0244] Вариант реализации P17. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 1.

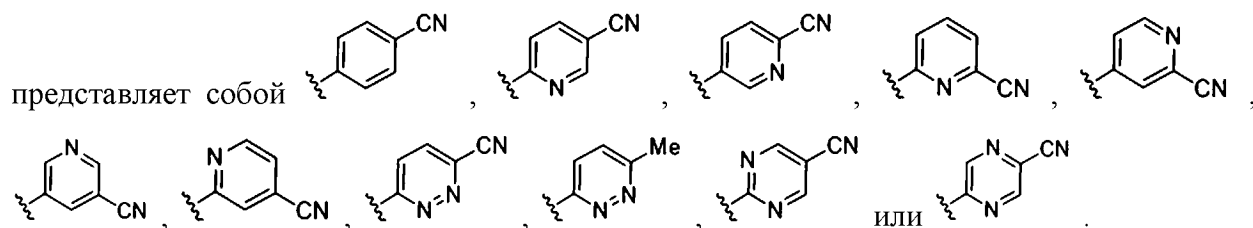
[0245] Вариант реализации P18. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 0.

[0246] Вариант реализации P19. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 1.

[0247] Вариант реализации P20. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 2.

[0248] Вариант реализации P21. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 3.

[0249] Вариант реализации P22. Соединение по любому из вариантов реализации P1-P21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R₈



[0250] Вариант реализации P23. Соединение, выбранное из списка соединений 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0251] Вариант реализации P24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации P1-P23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое

вспомогательное вещество.

[0252] Вариант реализации P25. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации P1-P23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0253] Вариант реализации P26. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации P1-P23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0254] Вариант реализации P27. Способ по варианту реализации P26, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

[0255] Вариант реализации P28. Способ по варианту реализации P27, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0256] Вариант реализации P29. Способ по варианту реализации P26, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0257] Вариант реализации P30. Способ лечения невропатического заболевания, необязательно периферической невропатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации P1-P23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0258] Вариант реализации P31. Способ по варианту реализации P30, отличающийся тем, что невропатическое заболевание представляет собой диабетическую невропатию.

[0259] Вариант реализации P32. Способ по любому из вариантов реализации P25-P31, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

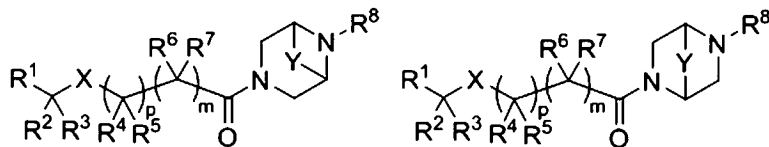
[0260] Вариант реализации P33. Способ по варианту реализации P32, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алемтузумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

[0261] Вариант реализации P34. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов реализации P1-P23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0262] Вариант реализации Р35. Способ по варианту реализации Р34, отличающийся тем, что указанное соединение действует как селективный антагонист М1.

Дополнительные варианты реализации

[0263] Вариант реализации PP1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IA-1) или (IB-1):



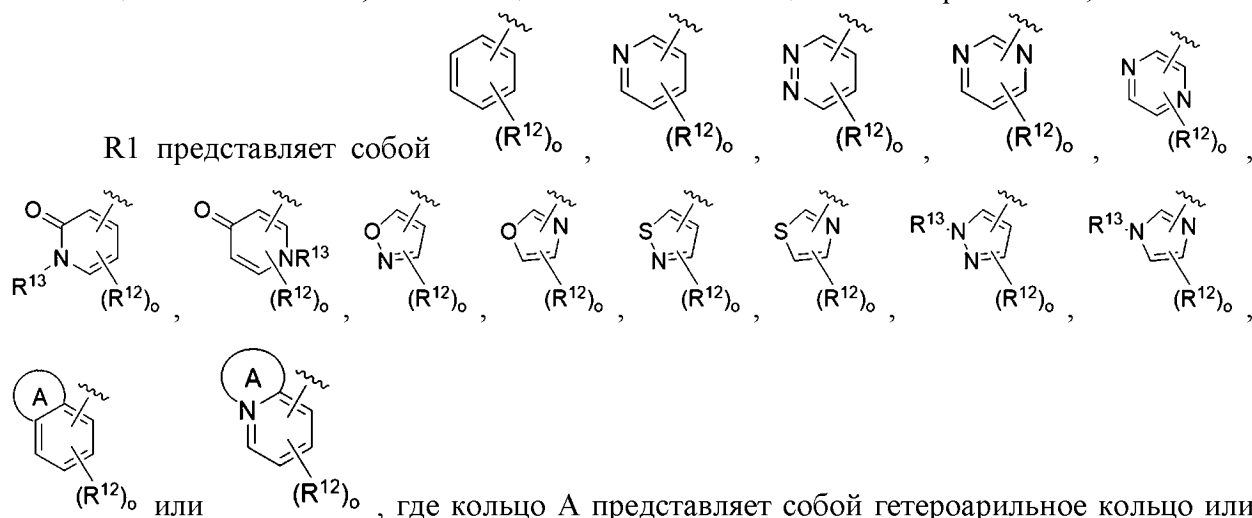
Формула (IA-1)

Формула (ІВ-1)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)-, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, замещенный или незамещенный алкинилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный гетероалкенилен, или замещенный или незамещенный гетероалкинилен;

Y представляет собой замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный алкенилен, или замещенный или незамещенный гетероалкилен;



(R¹²)_n или (R¹²)_m, где кольцо А представляет собой гетероарильное кольцо или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное гидроксильной группой, галогеном, циано, -N(R¹⁴)(R¹⁵), замещенным или незамещенным алкилом, замещенным или незамещенным алкокси, замещенным или незамещенным галогеналкилом, замещенным или незамещенным галогеналкокси, замещенным или незамещенным циклоалкилом, замещенным или незамещенным циклоалкокси, замещенным или незамещенным галогенциклоалкилом, замещенным или незамещенным галогенциклоалкокси, замещенным или незамещенным гетероциклоалкилом, замещенным или незамещенным арилом, замещенным или незамещенным гетероарилом, -S(O)_n(R¹⁶) или -SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3

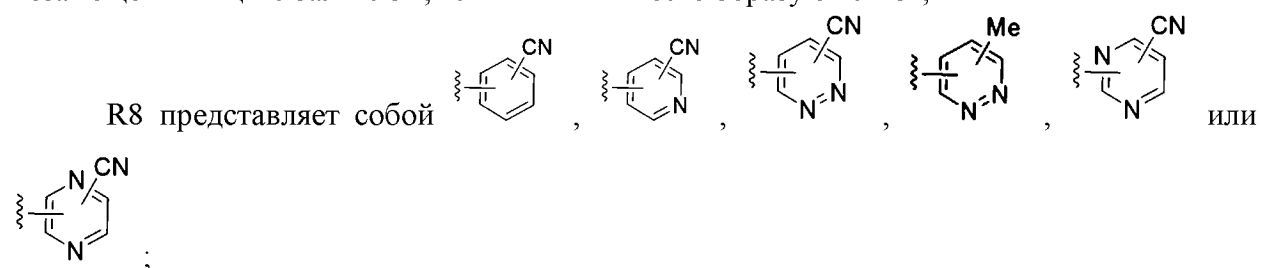
гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный галогеналкокси, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкокси, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси, замещенный или незамещенный алкилгидроксил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

R3 представляет собой галоген, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный алкокси, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный галогеналкокси, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкокси, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкокси, замещенный или незамещенный алкилгидроксил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и замещенного или незамещенного алкила; или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и замещенного или незамещенного алкила; или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, замещенного или

циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного галогеналкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного галогенциклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила, или замещенного или незамещенного гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, замещенным или незамещенным алкилом, или замещенным или незамещенным циклоалкилом;

R16 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный галогеналкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, галогенциклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил;

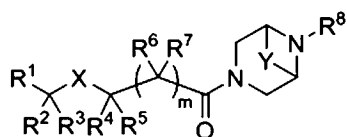
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

o равен 0, 1, 2 или 3; и

p равен 0 или 1.

[0264] Вариант реализации PP2. Соединение по варианту реализации PP1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IA) или (IB):



Формула (IA)

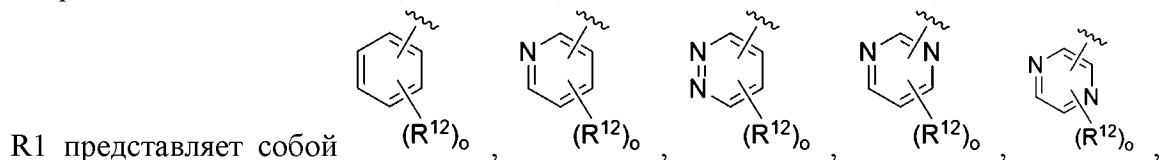


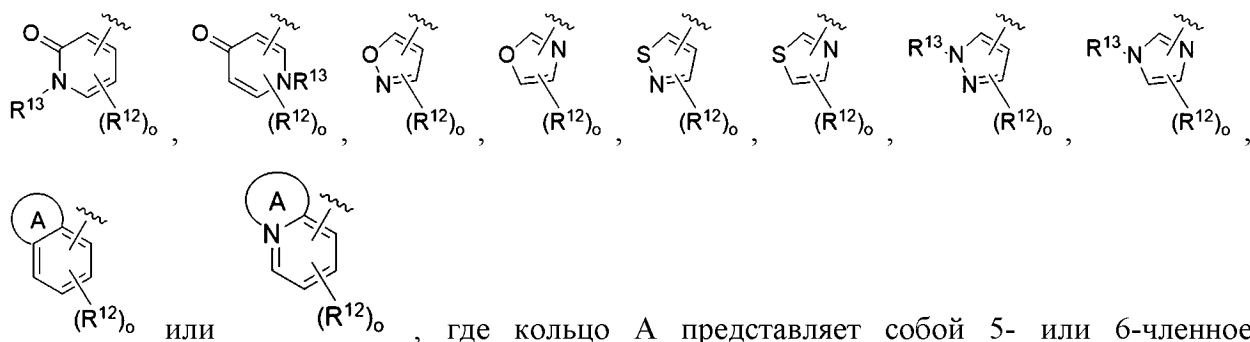
Формула (IB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;

Y представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH₂OCH₂-;





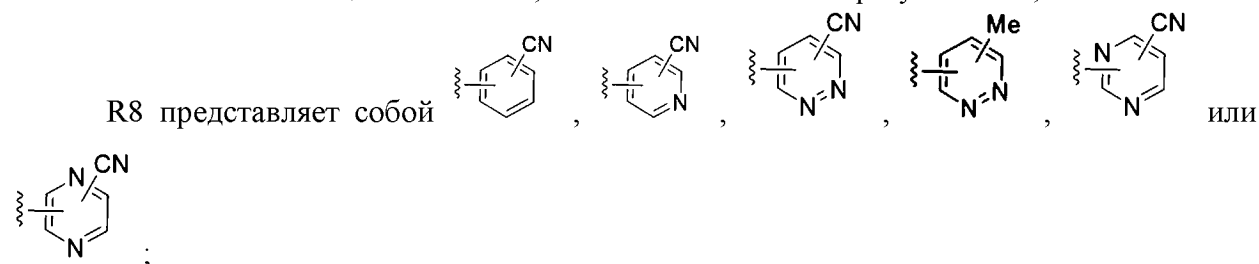
, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R_{14})(R_{15})$, C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $S(O)_n(R_{16})$ или SF_5 , причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

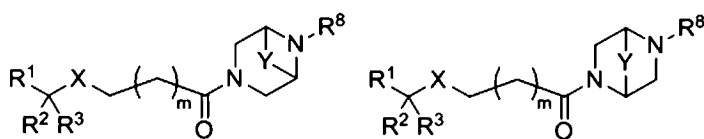
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0265] Вариант реализации PP3. Соединение по любому из вариантов реализации

Pr1-PP2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IIA) или (IIB):



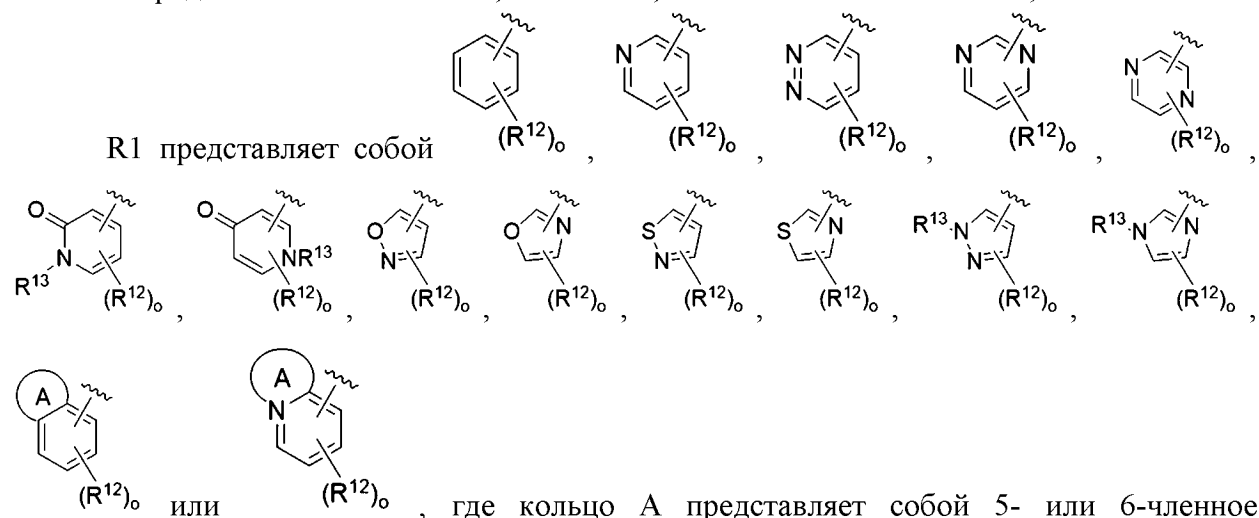
Формула (IIA)

Формула (IIB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;

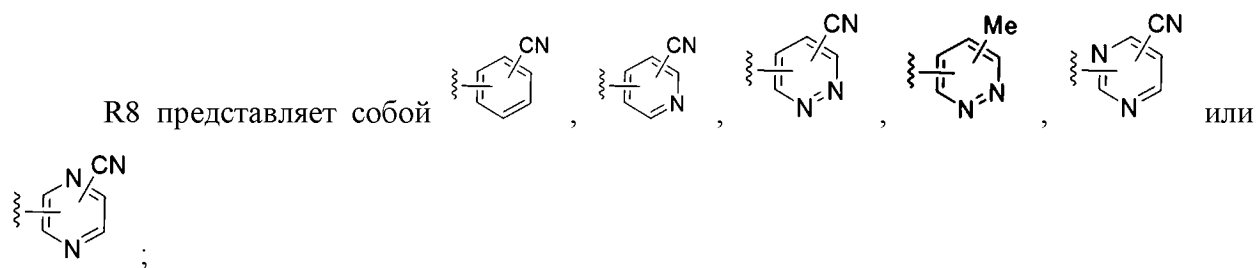
Y представляет собой -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH=CH- или -CH₂OCH₂-;



, где кольцо A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)_n(R16) или SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

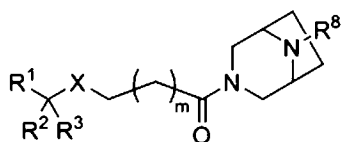
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0266] Вариант реализации PP4. Соединение по любому из вариантов реализации Pp1-PP2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру

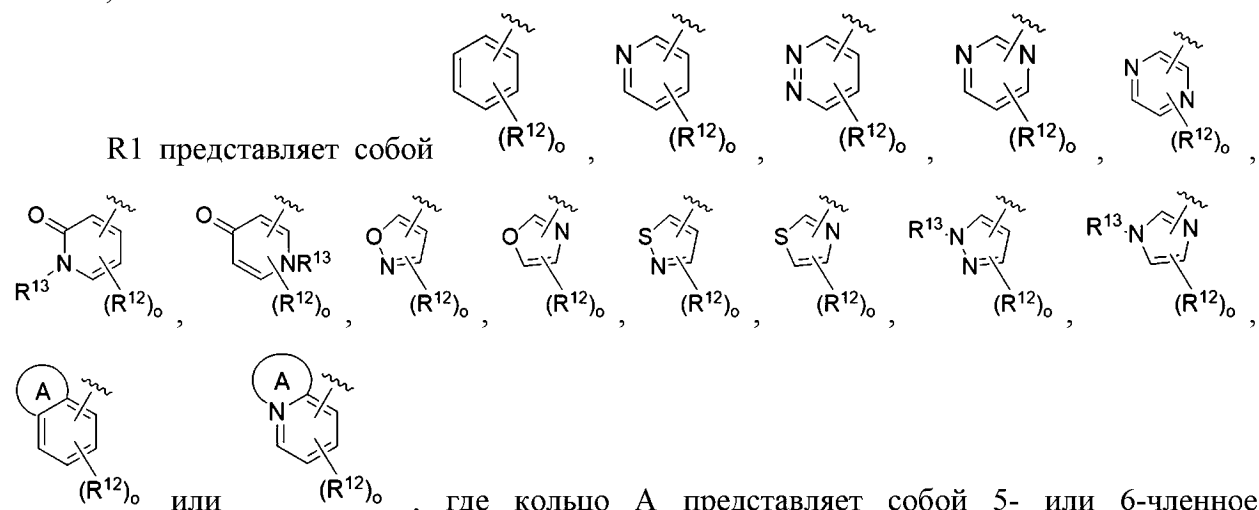
формулы (III):



Формула (III)

где:

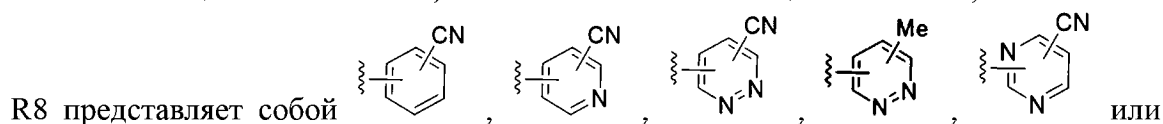
X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)_n-, -CH₂N(R11)- или -CH₂O-;

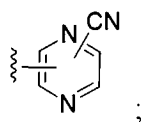


, где кольцо A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, S(O)_n(R16) или SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;





R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, S(O)_n(R16) или SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0267] Вариант реализации PP5. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой связь.

[0268] Вариант реализации PP6. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X

представляет собой $-C(R^9)(R^{10})-$.

[0269] Вариант реализации PP7. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-N(R^{11})-$.

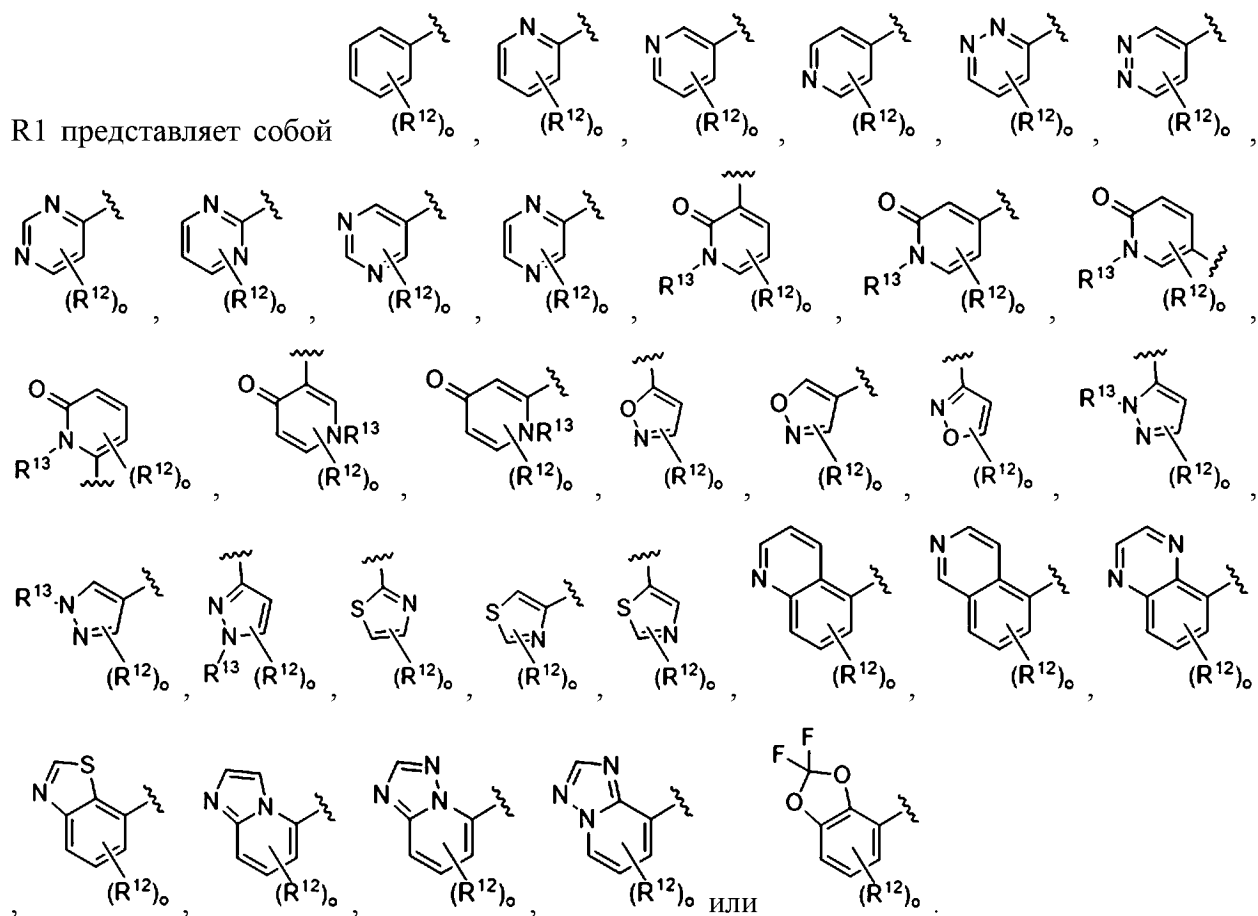
[0270] Вариант реализации PP8. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-O-$.

[0271] Вариант реализации PP9. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S-$.

[0272] Вариант реализации PP10. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)-$.

[0273] Вариант реализации PP11. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)_2-$.

[0274] Вариант реализации PP12. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что



[0275] Вариант реализации PP13. Соединение по любому из вариантов реализации PP1-PP12, отличающееся тем, что R2 представляет собой водород, $-F$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-$

вспомогательное вещество.

[0288] Вариант реализации PP26. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации PP1-PP24 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0289] Вариант реализации PP27. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации PP1-PP24 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0290] Вариант реализации PP28. Способ по варианту реализации PP27, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

[0291] Вариант реализации PP29. Способ по варианту реализации PP28, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

[0292] Вариант реализации PP30. Способ по варианту реализации PP27, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

[0293] Вариант реализации PP31. Способ лечения невропатического заболевания, необязательно периферической невропатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации PP1-PP24 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0294] Вариант реализации PP32. Способ по варианту реализации PP31, отличающийся тем, что невропатическое заболевание представляет собой диабетическую невропатию.

[0295] Вариант реализации PP33. Способ по любому из вариантов реализации PP26-PP32, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0296] Вариант реализации PP34. Способ по варианту реализации PP33, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алемтузумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

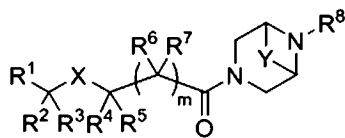
[0297] Вариант реализации PP35. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов реализации PP1-PP24 или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

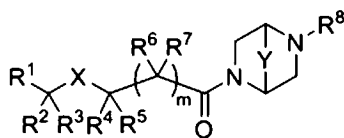
[0298] Вариант реализации PP36. Способ по варианту реализации PP35, отличающийся тем, что указанное соединение действует как селективный антагонист M1.

Дополнительные варианты реализации

[0299] Вариант реализации 1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IA) или (IB):



Формула (IA)

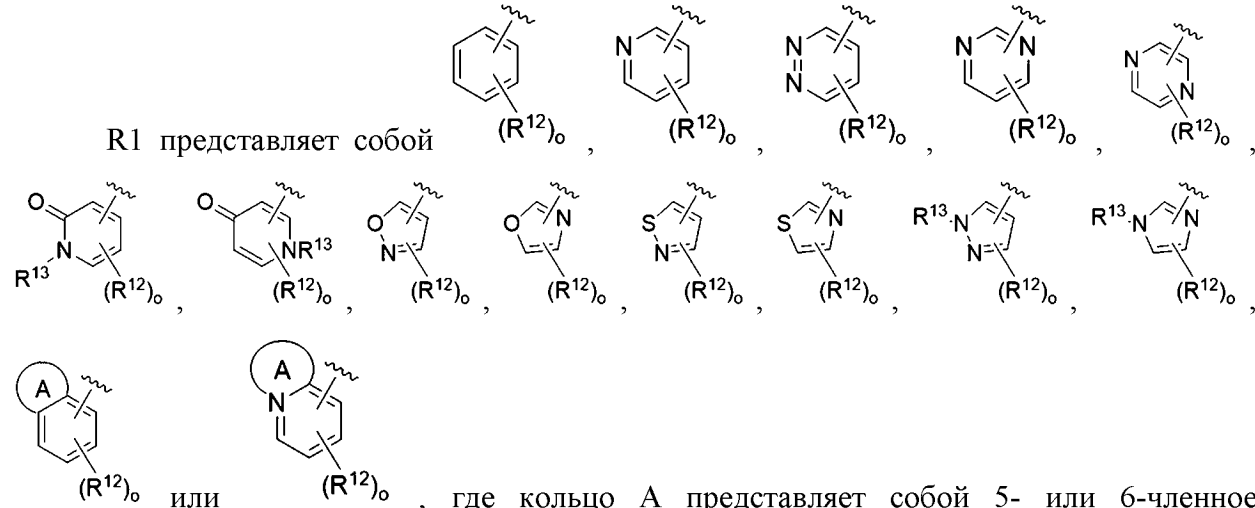


Формула (IB)

где:

X представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

Y представляет собой -CH2-, -CH2CH2-, -CH=CH- или -CH2OCH2-;



где кольцо A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, -S(O)n(R16) или -SF5, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

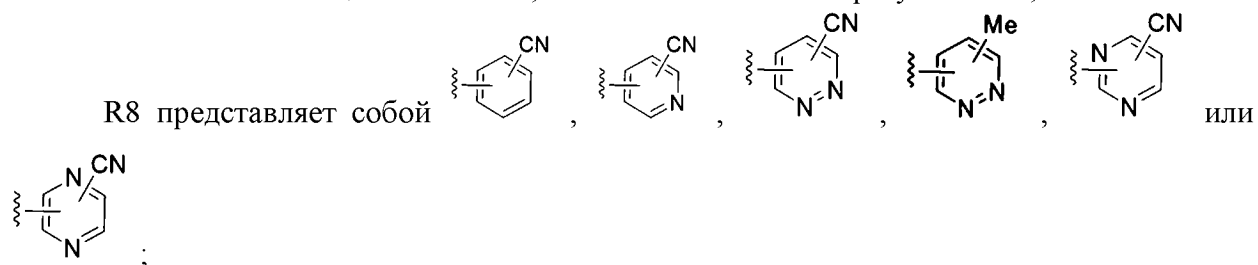
R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6

галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R4 и R5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R6 и R7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C1-3 алкила; или R3 и R7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R5 и R7 вместе образуют связь;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R4 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R6 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R14)(R15), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6

алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, -S(O)_n(R16) или -SF₅; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

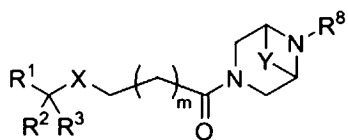
R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

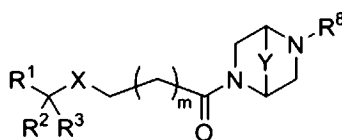
n равен 0, 1 или 2; и

о равен 0, 1, 2 или 3.

[0300] Вариант реализации 2. Соединение по варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (IIA) или (IIB):



Формула (IIA)

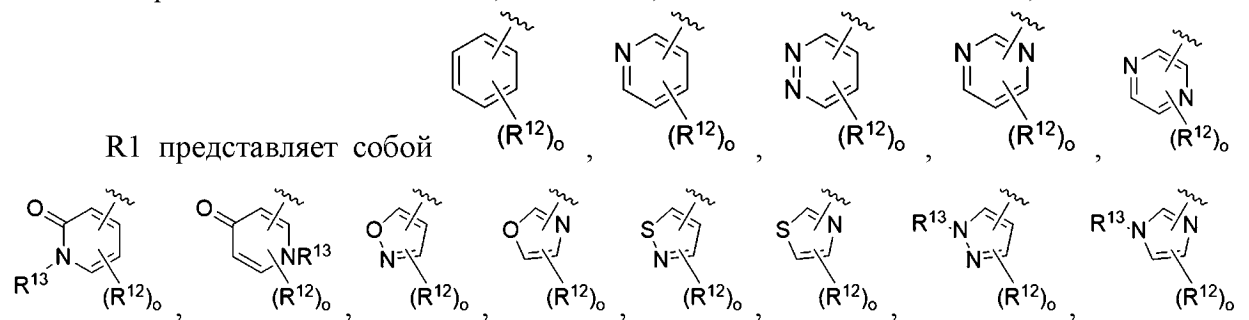


Формула (IIB)

где:

Х представляет собой связь, -C(R9)(R10)-, -N(R11)-, -O-, -S(O)n-, -CH2N(R11)- или -CH2O-;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;

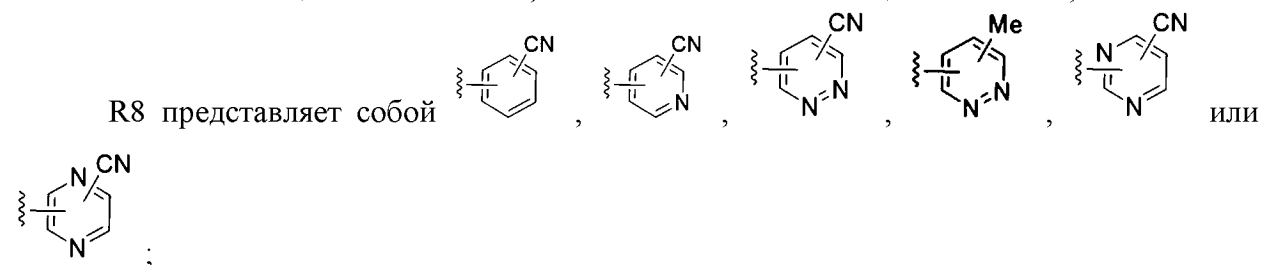




, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, -N(R₁₄)(R₁₅), C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, -S(O)_n(R₁₆) или -SF₅, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R₂ представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R₃ представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R₂ и R₃ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;



R₉ и R₁₀ независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R₃ и R₁₀ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R₉ и R₁₀ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R₁₁ представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R₃ и R₁₁ вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R₁₂ независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, -N(R₁₄)(R₁₅), C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6

циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-S(O)_n(R16)$ или $-SF_5$; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

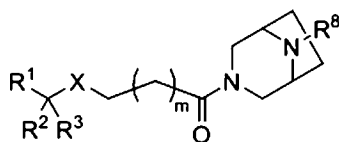
R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

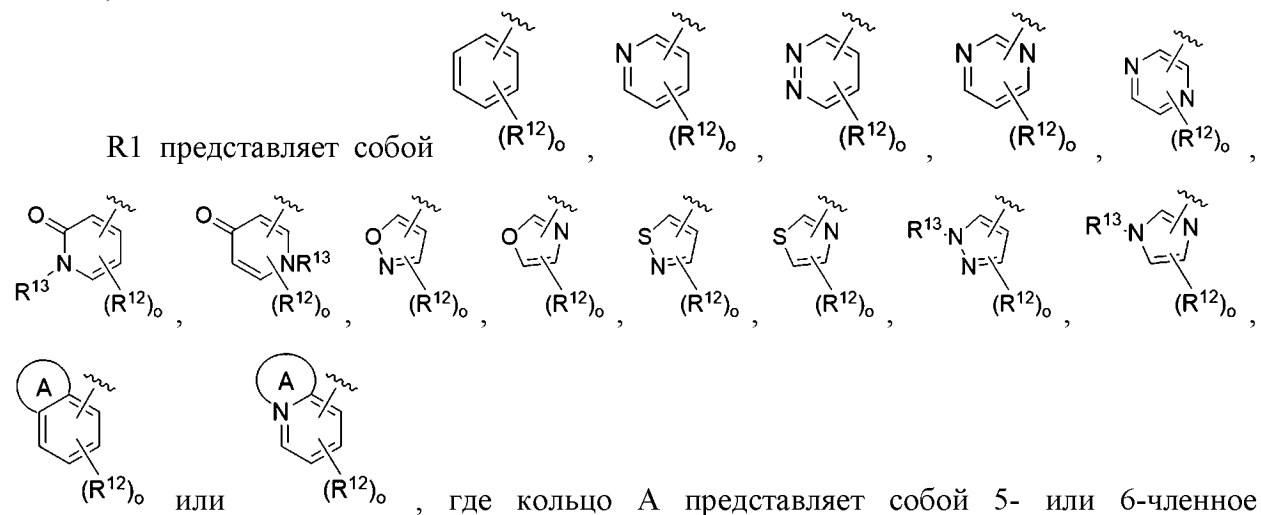
[0301] Вариант реализации 3. Соединение по варианту реализации 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру формулы (III):



Формула (III)

где:

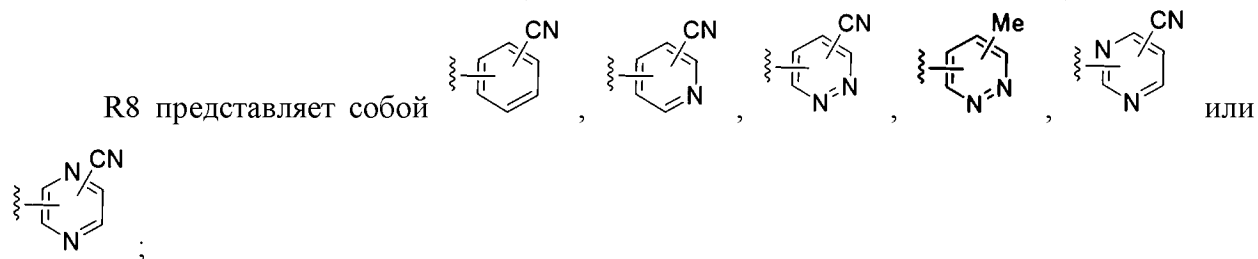
X представляет собой связь, $-C(R9)(R10)-$, $-N(R11)-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CH_2N(R11)-$ или $-CH_2O-$;



гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R_{14})(R_{15})$, C1-6 алкилом, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкилом, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкилом, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкилом, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $-S(O)_n(R_{16})$ или $-SF_5$, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R3 представляет собой галоген, C1-6 алкил, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкил, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкил, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкил, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R2 и R3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;



R9 и R10 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R3 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R9 и R10 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R11 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R3 и R11 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

каждый R12 независимо выбран из гидроксид, галогена, циано, $-N(R_{14})(R_{15})$, C1-6 алкила, C1-6 алкокси, C1-6 галогеналкила, C1-6 галогеналкокси, C3-6 циклоалкила, C3-6 циклоалкокси, C3-6 галогенциклоалкила, C3-6 галогенциклоалкокси, C1-6 алкилгидроксид, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-S(O)_n(R_{16})$ или $-SF_5$; или R3 и один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R10 и

один R12 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом; или R11 и один R12 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R13 представляет собой водород, C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R14 и R15 независимо выбраны из водорода, C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C3-6 циклоалкила, C3-6 галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R14 и R15 вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C1-6 алкилом или C3-6 циклоалкилом;

R16 представляет собой C1-6 алкил, C1-6 галогеналкил, C3-6 циклоалкил, C3-6 галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

[0302] Вариант реализации 4. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой связь.

[0303] Вариант реализации 5. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -C(R9)(R10)-.

[0304] Вариант реализации 6. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -N(R11)-.

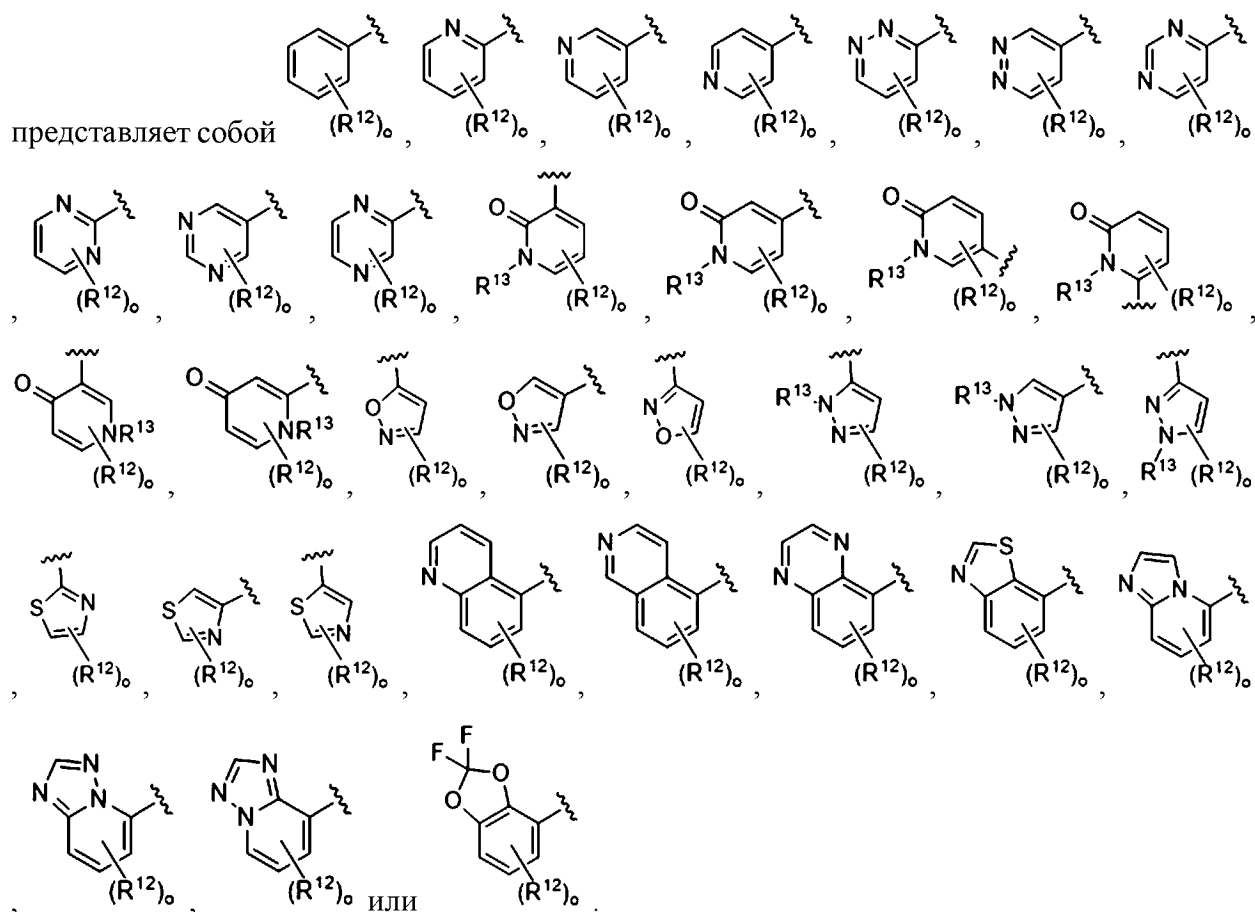
[0305] Вариант реализации 7. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -O-.

[0306] Вариант реализации 8. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -S-.

[0307] Вариант реализации 9. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -S(O)-.

[0308] Вариант реализации 10. Соединение по любому из вариантов реализации 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой -S(O)₂-.

[0309] Вариант реализации 11. Соединение по любому из вариантов реализации 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R1



[0310] Вариант реализации 12. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R2 представляет собой водород, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂H, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

[0311] Вариант реализации 13. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R3 представляет собой -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂H, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

[0312] Вариант реализации 14. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R2 и R3 вместе образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо.

[0313] Вариант реализации 15. Соединение по любому из вариантов реализации 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R2 и R3 вместе образуют оксетанильное или тетрагидрофуранильное кольцо.

[0314] Вариант реализации 16. Соединение по любому из вариантов реализации 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 0.

[0315] Вариант реализации 17. Соединение по любому из вариантов реализации 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 1.

[0316] Вариант реализации 18. Соединение по любому из вариантов реализации 1-

[0328] Вариант реализации 30. Способ лечения невропатического заболевания, необязательно периферической невропатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов реализации 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0329] Вариант реализации 31. Способ по варианту реализации 30, отличающийся тем, что невропатическое заболевание представляет собой диабетическую невропатию.

[0330] Вариант реализации 32. Способ по любому из вариантов реализации 25-31, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

[0331] Вариант реализации 33. Способ по варианту реализации 32, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алектумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

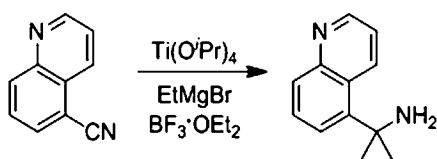
[0332] Вариант реализации 34. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов реализации 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0333] Вариант реализации 35. Способ по варианту реализации 34, отличающийся тем, что указанное соединение действует как селективный антагонист M1.

ПРИМЕРЫ

[0334] Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в таком виде, в котором они были приобретены у коммерческих поставщиков. Для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду, использовали безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду. Выход продукта не оптимизировали. Время реакции было приблизительным и неоптимизированным. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле, если не указано иное.

[0335] Промежуточный амин 1: Получение 1-(хинолин-5-ил)циклопропан-1-амина

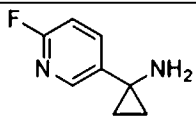
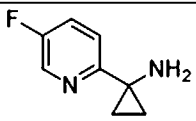
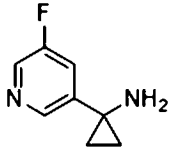
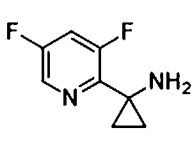
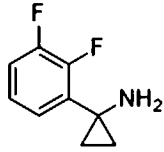
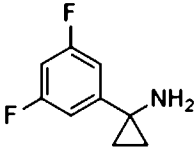
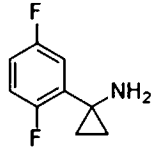
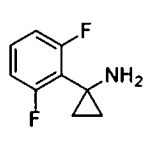
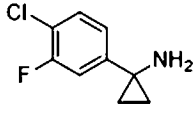
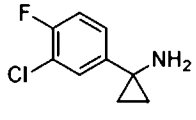
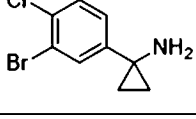
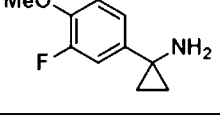


Промежуточный амин 1

[0336] В высушенной круглодонной колбе, оснащенную магнитной мешалкой, растворяли хинолин-5-карбонитрил (1 экв., Combi-Blocks) и изопропоксид титана (IV) (1,1

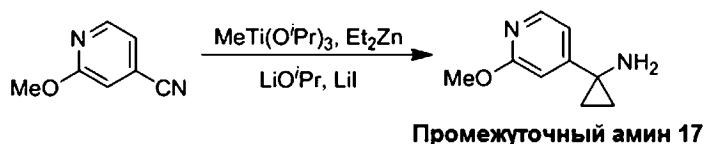
экв., Combi-Blocks) в диэтиловом эфире (0,2 М). Затем к полученной смеси по каплям добавляли этилмагнийбромид (2 экв., 3 М раствор в эфире, Sigma-Aldrich) при -78°C в течение 5 минут. Полученную коричневую суспензию перемешивали при -78°C еще 10 минут и затем оставляли нагреваться до комнатной температуры на 1 час. Наконец, к реакционной смеси по каплям добавляли неразбавленный диэтилэфират трифторида бора (2 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную коричнево-черную суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре еще на 2 часа. Затем реакцию гасили, добавляя 1 М водный раствор HCl , и выливали полученную двухфазную смесь в делительную воронку. Отделяли золотистый водный слой, дополнительно промывали диэтиловым эфиром (3х) и осторожно подщелачивали, добавляя 1 М водный раствор NaOH . Затем экстрагировали полученную суспензию EtOAc (3х). Объединенные EtOAc экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением вязкого маслянистого вещества золотистого цвета. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: EtOAc □ 9:1 (об./об.) $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии (выход 44%).

[0337] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 1, но используя вместо хинолин-5-карбонитрила соответствующий карбонитрил:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный амин 2		Промежуточный амин 3	
Промежуточный амин 4		Промежуточный амин 5	
Промежуточный амин 6		Промежуточный амин 7	
Промежуточный амин 8		Промежуточный амин 9	
Промежуточный амин 10		Промежуточный амин 11	
Промежуточный амин 12		Промежуточный амин 13	

Промежуточный амин 14		Промежуточный амин 15	
Промежуточный амин 16			

[0338] Промежуточный амин 17: Получение 1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклопропан-1-амина



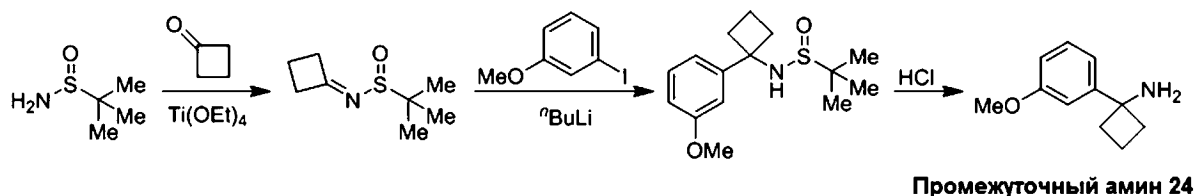
[0339] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли изопропоксид лития (2,5 экв., 3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и иодид лития (2,5 экв., Sigma-Aldrich) в ТГФ (0,31 М). Затем к полученной смеси осторожно, по каплям добавляли триизопропоксид метилтитана (IV) (1,2 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и 4-циано-2-метоксипиридин (1 экв., 1,9 М раствор в ТГФ, Combi-Blocks) в течение 15 минут. Наконец, по каплям добавляли диэтилцинк (1,2 экв., 1 М раствор в толуоле, Sigma-Aldrich) в течение 60 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили реакцию, осторожно добавляя воду. Полученную суспензию перемешивали до изменения цвета на желтый, и удаляли осадок фильтрованием. Нерастворимые вещества дополнительно промывали диэтиловым эфиром. Объединенные фильтраты последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты), после превращения в свободное основание, получали указанное в заголовке соединение (выход 14%).

[0340] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 17, но используя вместо 4-циано-2-метоксипиридина соответствующий карбонитрил:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный амин 18		Промежуточный амин 19	
Промежуточный амин 20		Промежуточный амин 21	

Промежуточный амин 22		Промежуточный амин 23	
--------------------------	--	--------------------------	--

[0341] Промежуточный амин 24: Получение 1-(3-метоксифенил)циклобутан-1-амина



[0342] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли циклобутанон (1,2 экв., Combi-Blocks) в ТГФ (0,5 М). Затем к полученной смеси последовательно добавляли этоксид титана (IV) (1,8 экв., Acros) и 2-метилпропан-2-сульфинамид (1 экв., Combi-Blocks). Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Затем фильтровали полученную суспензию через слой целита и дополнительно промывали нерастворимое вещество EtOAc. Затем выливали фильтрат в делительную воронку. Отделяли органический слой, дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: Hex $\square$ EtOAc) получали N-циклобутилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде желтого маслянистого вещества (выход 64%).

[0343] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-иод-3-метоксибензол (1 экв., Acros) в диэтиловом эфире (0,43 М). Затем полученный раствор охлаждали до -78°C , после чего по каплям добавляли $n\text{BuLi}$ (1,1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением ярко-желтого раствора. Через 30 минут перемешивания при -78°C добавляли N-циклобутилиден-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,1 экв.), полученный на предыдущей стадии. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 30 минут, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl . Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: Hex $\square$ EtOAc) получали N-(1-(3-метоксифенил)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 39%).

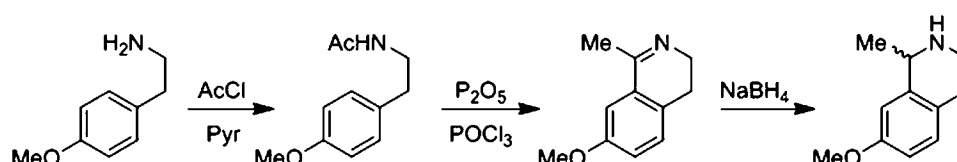
[0344] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной

мешалкой, растворяли N-(1-(3-метоксифенил)циклобутил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в метаноле (0,83 M). Затем в смесь добавляли HCl (3 экв., 4 M раствор в диоксане, Sigma-Aldrich) и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут. Затем гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение (выход неочищенного продукта 45%).

[0345] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 24, но используя на стадии 2 вместо 1-иод-3-метоксибензола соответствующий (гетеро)арилгалогенид:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный амин 25		Промежуточный амин 26	
Промежуточный амин 27		Промежуточный амин 28	
Промежуточный амин 29		Промежуточный амин 30	

[0346] Промежуточный амин 31: Получение 7-метокси-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина



Промежуточный амин 31

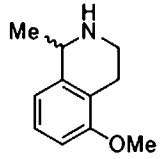
[0347] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 4-метоксифенэтиламин (1 экв., Combi-Blocks) и пиридин (2,5 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,34 M). Затем в смесь по каплям добавляли неразбавленный ацетилхлорид (2 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 3 часа. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением N-(4-метоксифенэтил)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества (выход 63%).

[0348] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли N-(4-метоксифенэтил)ацетамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, пентоксид фосфора (2 экв., Sigma-Aldrich) и оксихлорид фосфора (V) (2 экв., Sigma-Aldrich) в толуоле (0,21 M). Полученный раствор нагревали при 110 °C в

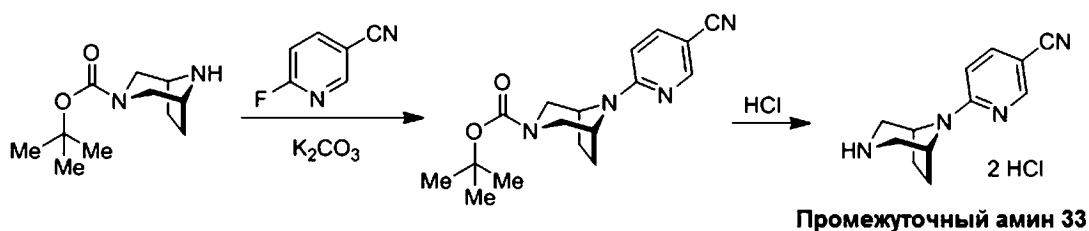
течение 2 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 10:1 (об./об.) H₂O:MeCN □ MeCN) с получением 7-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолина в виде желтого маслянистого вещества (выход 77%).

[0349] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 7-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в метаноле (0,32 M). Затем в смесь при 0 °C по частям добавляли боргидрид натрия (4 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при 0 °C на 2 часа. Затем гасили реакцию водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 10:1 (об./об.) H₂O:MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 74%).

[0350] Следующий амин получали аналогично промежуточному амину 31, но используя на стадии 1 вместо 4-метоксифенэтиламина 2-(2-метоксифенил)этиламин (ТСИ):

Название	Структура
Промежуточный амин 32	

[0351] Промежуточный амин 33: Получение 6-(3,8-диазабисцикло[3.2.1]октар-8-ил)никотинитрила, бис-гидрохлорида

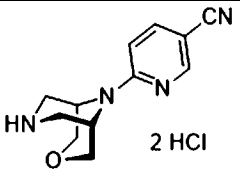
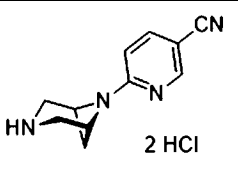


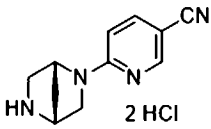
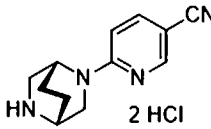
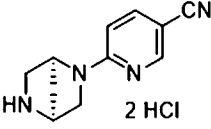
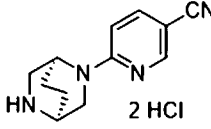
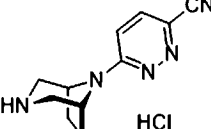
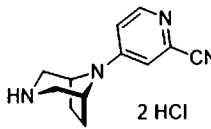
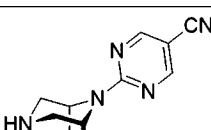
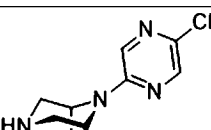
[0352] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворяли трет-бутил-3,8-дизабисцикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв., PharmaBlock, Inc.) и 5-циано-2-фторпиридин (1,2 экв., Combi-Blocks) в ацетонитриле (0,45 M). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли карбонат калия (2 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную суспензию при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем охлаждали реакционную суспензию до комнатной температуры и фильтровали. Нерастворимое вещество дополнительно промывали ацетонитрилом и концентрировали фильтрат в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между EtOAc и водой. Отделяли органический слой и дополнительно промывали водой (2x) и насыщенным соевым

раствором. Объединенные водные промывочные растворы снова экстрагировали EtOAc (2х). Затем объединяли EtOAc экстракты, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученное маслянистое вещество, которое затвердевало при стоянии, растворяли в теплом EtOAc и затем добавляли равный объем гексанов. После охлаждения до комнатной температуры наблюдали выпадение в осадок белого кристаллического вещества. Полученную твердую примесь удаляли фильтрованием и отбрасывали. Затем концентрировали фильтрат в вакууме и дополнительно очищали продукт, полученный таким образом, методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc) с получением трет-бутил-8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде белого кристаллического вещества (выход 94%).

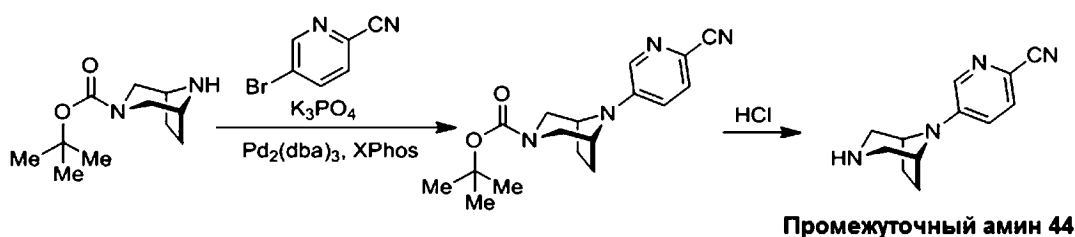
[0353] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-(8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,42 М). Затем в смесь при 0 °С тремя порциями добавляли HCl (4 экв., 4 М раствор в диоксане, Sigma-Aldrich) в течение 30 минут. Полученную суспензию перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и затем оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры на 16 часов. В реакционную смесь добавляли метил-трет-бутиловый эфир и энергично перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Наконец, фильтровали суспензию, промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (выход 96%).

[0354] Следующие амины получали аналогично промежуточному амину 33, но используя на стадии 1 вместо трет-бутил-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата соответствующий амин. Для синтеза промежуточного амина 34, промежуточного амина 40, промежуточного амина 42 и промежуточного амина 43 также вместо карбоната калия использовали DIPEA (Sigma-Aldrich) в качестве основания, а ацетонитрил заменяли на NMP в качестве растворителя на стадии 1. Кроме того, для синтеза промежуточного амина 42 и промежуточного амина 43 снятие защиты осуществляли с помощью ТФК (Fisher Scientific) вместо HCl, а также превращали полученный продукт в форму свободного основания. Для синтеза промежуточного амина 35, промежуточного амина 36, промежуточного амина 37, промежуточного амина 38 и промежуточного амина 39 также заменяли карбонат калия на карбонат цезия (Sigma-Aldrich) в качестве основания на стадии 1.

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный амин 34		Промежуточный амин 35	

Промежуточный амин 36		Промежуточный амин 37	
Промежуточный амин 38		Промежуточный амин 39	
Промежуточный амин 40		Промежуточный амин 41	
Промежуточный амин 42		Промежуточный амин 43	

[0355] Промежуточный амин 44: Получение 5-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиколинонитрила

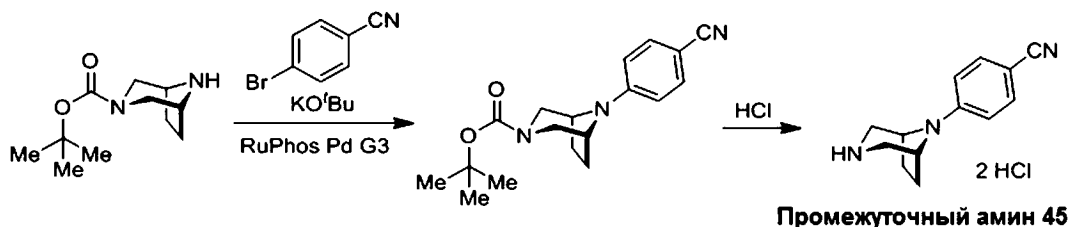


[0356] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв., PharmaBlock, Inc.), 3-бромпиридин-2-карбонитрил (1,2 экв., Combi-Blocks), K₃PO₄ (2,5 экв., Sigma-Aldrich), Pd₂(dba)₃ (0,2 экв., Sigma-Aldrich) и XPhos (0,4 экв., Strem) в ДМЭ (0,29 М). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 10 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 90 °С в течение 3 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, изократическое элюирование: 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc) получали трет-бутил-8-(6-цианопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (выход 49%).

[0357] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-8-(6-цианопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,076 М). Затем в смесь добавляли ТФК (45 экв., Fisher Scientific) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем доводили pH реакционного

раствора до 8~9 с помощью аммиака (7 М раствор в метаноле, Sigma-Aldrich), затем удаляли летучие вещества в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: EtOAc □ 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 65%).

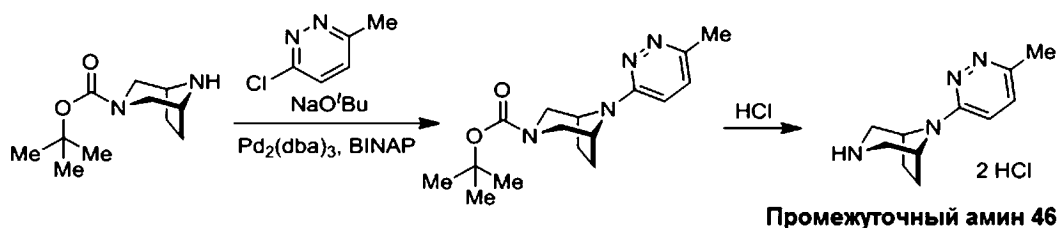
[0358] Промежуточный амин 45: Получение 4-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)бензонитрила, бис-гидрохлорида



[0359] Стадия 1: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тefлоновой винтовой крышкой, объединяли трет-бутил-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв., PharmaBlock, Inc.), 4-бромбензонитрил (1,1 экв., Combi-Blocks) и трет-бутоксид калия (2 экв., Sigma-Aldrich) в диоксане (0,33 М). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 10 минут. Наконец, одной порцией быстро добавляли RuPhos Pd G3 (0,05 экв., Sigma-Aldrich) и плотно закрывали реакционную емкость, и нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали трет-бутил-8-(4-цианофенил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 29%).

[0360] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-8-(4-цианофенил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,2 М). Затем в смесь добавляли HCl (4 экв., 4 М раствор в диоксане, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли метил-трет-бутиловый эфир и энергично перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Наконец, фильтровали суспензию, дополнительно промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (выход 91%).

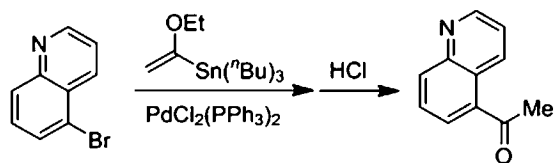
[0361] Промежуточный амин 46: Получение 8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октана, бис-гидрохлорида



[0362] Стадия 1: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1,2 экв., PharmaBlock, Inc.), 3-хлор-6-метилпиридазин (1 экв., Combi-Blocks), трет-бутоксид натрия (1,2 экв., Sigma-Aldrich), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,02 экв., Sigma-Aldrich) и BINAP (0,04 экв., Ark Pharm) в толуоле (0,68 М). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N_2 в течение 10 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc} \rightarrow 10:1$ (об./об.) $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$) получали трет-бутил-8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат в виде почти белого твердого вещества (выход 69%).

[0363] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,25 М). Затем в смесь добавляли HCl (8 экв., 4 М раствор в диоксане, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 8 часов. В реакционную смесь добавляли метил-трет-бутиловый эфир и энергично перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Наконец, фильтровали суспензию, дополнительно промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (выход 83%).

[0364] Промежуточный кетон 1: Получение 1-(хинолин-5-ил)этан-1-она

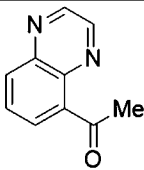
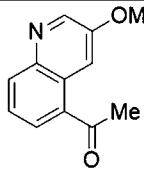


Промежуточный кетон 1

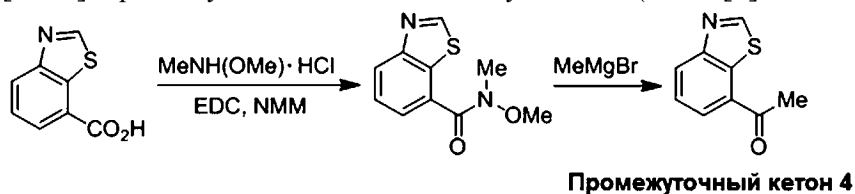
[0365] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли 5-бромхинолин (1 экв., Enamine),

трибутил(1-этоксивинил)олово (1 экв., Sigma-Aldrich) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,05 экв., Sigma-Aldrich) в диоксане (0,61 М). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 5 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и добавляли HCl (8 экв., 8 М раствор в воде). Полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем ее pH доводили до ~10, добавляя 1 М водный раствор NaOH. Затем отделяли водный слой и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (выход 84%).

[0366] Следующие кетоны получали аналогично промежуточному кетону 1, но используя вместо 5-бромхинолина соответствующий гетероарилгалогенид:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный кетон 2		Промежуточный кетон 3	

[0367] Промежуточный кетон 4: Получение 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)этан-1-она

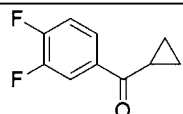


[0368] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли бензо[d]тиазол-7-карбоновую кислоту (1 экв., AstaTech), гидрохлорид N, O-диметилгидроксиламина (1,2 экв., Combi-Blocks) и EDC (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,28 М). Затем в реакционную смесь добавляли NMM (3 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением N-метокси-N-метилбензо[d]тиазол-7-карбоксиамида в виде желтого маслянистого вещества (выход 64%).

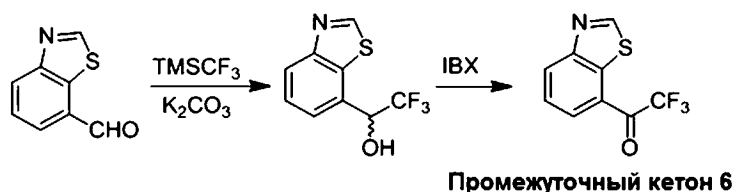
[0369] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли N-метокси-N-метилбензо[d]тиазол-7-карбоксиамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,17 М). Затем в смесь при -78 °С по каплям добавляли метилмагнийбромид (1,1 экв., 1 М раствор в дибутиловом эфире, Sigma-Aldrich)

в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 5 часов и затем осторожно гасили 1 М водным раствором HCl. Отделяли водный слой и снова экстрагировали EtOAc. Затем объединяли органические экстракты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (выход 88%).

[0370] Следующий кетон получали аналогично промежуточному кетону 4, но используя на стадии 1 вместо бензо[d]тиазол-7-карбоновой кислоты 3,4-дифторбензойную кислоту (Combi-Blocks) и на стадии 2 вместо метилмагнийбромида циклопропилмагнийбромид (Sigma-Aldrich):

Название	Структура
Промежуточный кетон 5	

[0371] Промежуточный кетон 6: Получение 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она

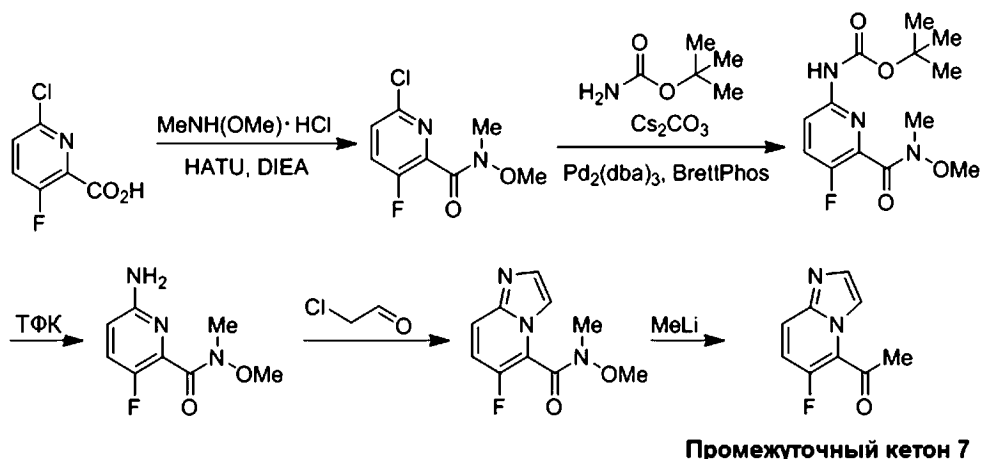


[0372] Стадия 1: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли бензо[d]тиазол-7-карбальдегид (1 экв., AstaTech), триметил(трифторметил)силан (1,5 экв., Sigma-Aldrich) и карбонат калия (2 экв., Sigma-Aldrich) в ДМФА (0,17 М). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 5 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 80 °С в течение 2 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола в виде желтого твердого вещества (выход 76%).

[0373] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в EtOAc (0,11 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (2 экв., Matrix Scientific) и нагревали полученный раствор при 80 °С в течение 12 часов. Удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 76%).

[0374] Промежуточный кетон 7: Получение 1-(6-фторимидазол[1,2-а]пиридин-5-

ил)этан-1-она



[0375] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 6-хлор-3-фторпиколиновую кислоту (1 экв., AstaTech), гидроклорид N, O-диметилгидроксиламина (1,2 экв., Combi-Blocks) и HATU (1,5 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,85 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (3 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, изократическое элюирование: 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc) с получением 6-хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамида в виде желтого твердого вещества (выход 80%).

[0376] Стадия 2: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, растворяли 6-хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в диоксане (0,34 М). Затем в смесь добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв., Sigma-Aldrich), BrettPhos (0,4 экв., Sigma-Aldrich), карбонат цезия (3 экв., Sigma-Aldrich) и трет-бутилкарбамат (5 экв., AstaTech). Затем очищали реакционную суспензию от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 5 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 90 °С в течение 2 часов. Полученную черную реакционную суспензию оставляли остывать до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Затем концентрировали фильтрат в вакууме с получением черного смолистого вещества. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, изократическое элюирование: 2:1 (об./об.) Нех:EtOAc) получали трет-бутил-(5-фтор-6-(метокси(метил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат в виде коричневого маслянистого вещества (выход 68%).

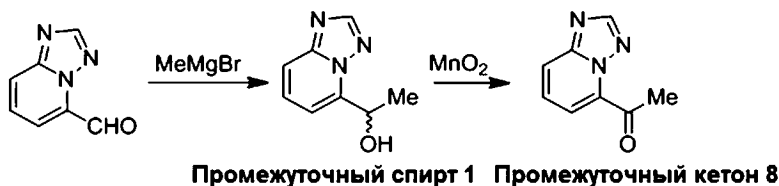
[0377] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-(5-фтор-6-(метокси(метил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,47 М). Затем в смесь добавляли ТФК (7 экв., Fisher Scientific) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Затем доводили pH реакционного раствора до

8~9 с помощью аммиака (7 М раствор в метаноле, Sigma-Aldrich), затем удаляли летучие вещества в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 10:1 (об./об.) H₂O:MeCN □ MeCN) получали 6-амино-3-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамид в виде желтого маслянистого вещества (выход 97%).

[0378] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 6-амино-3-фтор-N-метокси-N-метилпиколинамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в этаноле (0,47 М). Затем в смесь добавляли хлорацетальдегид (6 экв., Enamine) и нагревали полученный раствор при 80 °С в течение 2,5 часа. Затем удаляли летучие вещества в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали 6-фтор-N-метокси-N-метилимидазол[1,2-а]пиридин-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (выход 97%).

[0379] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 6-фтор-N-метокси-N-метилимидазол[1,2-а]пиридин-5-карбоксамид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,067 М). Затем в смесь при -70 °С по каплям добавляли метиллитий (1,2 экв., 1,6 М раствор в диэтиловом эфире, Sigma-Aldrich) в течение 10 минут. Полученную смесь оставляли перемешиваться при -70 °С на 1 час, и затем при 0 °С еще на 45 минут. Наконец, реакцию гасили, осторожно добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl при 0 °С. Отделяли водный слой и снова экстрагировали EtOAc. Затем объединяли органические экстракты и концентрировали в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 21%).

[0380] Промежуточный кетон 8: Получение 1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)этан-1-она

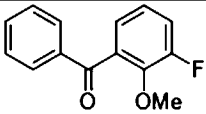


[0381] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-карбальдегид (1 экв., Enamine) в ТГФ (0,5 М). Затем в смесь при -78 °С по каплям добавляли метилмагнийбромид (2 экв., 1 М раствор в дибутиловом эфире, Sigma-Aldrich) в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при -50 °С в течение 1 часа и затем осторожно гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Отделяли водный слой и снова экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3х) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной

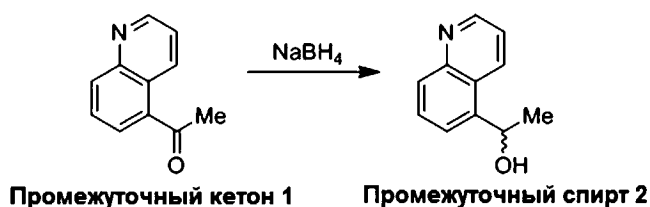
хроматографии (SiO₂, изократическое элюирование: 95:5 (об./об.) CHCl₃:MeOH) с получением 1-([1,2,4]триазоло[1,4-а]пиридин-5-ил)этан-1-ола (промежуточный спирт 1) в виде почти белого твердого вещества (выход 78%).

[0382] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой и обратным холодильником, растворяли промежуточный спирт 1 (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в CCl₄ (0,12 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли оксид марганца (IV) (5 экв., Sigma-Aldrich) и нагревали полученную суспензию при 70 °С в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 67%).

[0383] Следующий кетон получали аналогично промежуточному кетону 8, но используя вместо [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-карбальдегида 3-фтор-2-метоксибензальдегид (AstaTech) и вместо метилмагнийбромида фениллитий (1,9 М раствор в дибутиловом эфире, Sigma-Aldrich) на стадии 1, а также используя вместо оксида марганца (IV) периодинан Десс-Мартина (2 экв., Sigma-Aldrich) и вместо CCl₄ дихлорметан (0,26 М) на стадии 2:

Название	Структура
Промежуточный кетон 9	

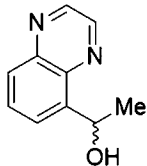
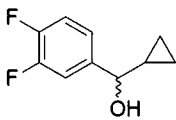
[0384] Промежуточный спирт 2: Получение 1-(хинолин-5-ил)этан-1-ола



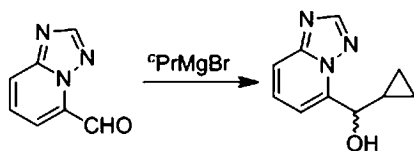
[0385] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный кетон 1 (1 экв.) в метаноле (0,1 М). Затем в смесь по частям добавляли боргидрид натрия (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в течение 2 минут. После первоначального выделения газа перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 10 минут. Непрореагировавший боргидрид сначала гасили, добавляя 1 М водный раствор HCl, и затем доводили pH полученной смеси до ~10, добавляя 1 М водный раствор NaOH. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и экстрагировали полученную водную суспензию EtOAc (3х). Объединенные EtOAc экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 77%).

[0386] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 2, но

используя вместо промежуточного кетона 1 соответствующий кетон:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 3		Промежуточный спирт 4	

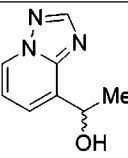
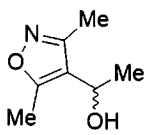
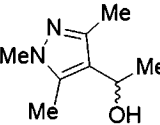
[0387] Промежуточный спирт 5: Получение [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил(циклопропил)метанола



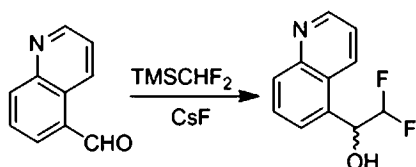
Промежуточный спирт 5

[0388] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-карбальдегид (1 экв., Enamine) в ТГФ (0,35 М). Затем в смесь при -78 °С по каплям добавляли циклопропилмагнийбромид (2 экв., 0,5 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 10 минут. Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться на 1 час при -78 °С и затем на 1 час при 0 °С, затем осторожно гасили реакцию насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой отделяли и снова экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3х) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: ДХМ □ 90:10 (об./об.) ДХМ:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 38%).

[0389] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 5, но используя вместо [1,2,4]триазоло-[1,5-а]пиридин-5-карбальдегида соответствующий альдегид на стадии 1 и вместо циклопропилмагнийбромида метилмагнийбромид на стадии 2:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 6		Промежуточный спирт 7	
Промежуточный спирт 8			

[0390] Промежуточный спирт 9: Получение 2,2-дифтор-1-(хинолин-5-ил)этан-1-ола



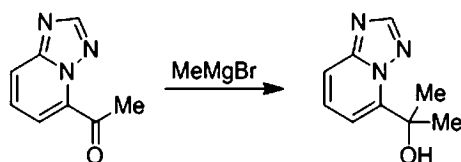
Промежуточный спирт 9

[0391] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли -5-хинолин-5-карбальдегид (1 экв., Combi-Blocks) и фторид цезия (0,5 экв., Sigma-Aldrich) в ДМФА (0,25 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли диметил(дифторметил)силан (1,5 экв., Sigma-Aldrich). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 15 минут и затем добавляли ТВАФ (1 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich). Еще через 15 минут перемешивания при комнатной температуре разбавляли реакционную смесь, используя 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc, и промывали насыщенным солевым раствором. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 4:1 (об./об.) EtOAc: Нех) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 47%).

[0392] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 9, но используя вместо хинолин-5-карбальдегида соответствующий альдегид:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 10		Промежуточный спирт 11	
Промежуточный спирт 12			

[0393] Промежуточный спирт 13: Получение 2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пропан-2-ола



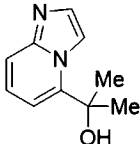
Промежуточный кетон 8

Промежуточный спирт 13

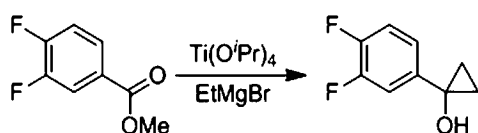
[0394] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный кетон 8 (1 экв.) в ТГФ (0,18 М). Затем в смесь при -78 °С по каплям добавляли метилмагнийбромид (2 экв., 1 М раствор в дибутиловом эфире, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 часа и затем осторожно гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой отделяли и снова экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3х) и насыщенным солевым раствором, сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом колоночной хроматографии (SiO₂, изократическое элюирование: 5:1 (об./об.) CH₂Cl₂:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 91%).

[0395] Следующий спирт получали аналогично промежуточному спирту 13, но используя вместо промежуточного кетона 8 метилимидазол[1,2-а]пиридин-5-карбоксилат (AstaTech):

Название	Структура
Промежуточный спирт 14	

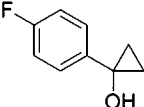
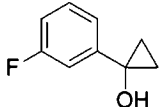
[0396] Промежуточный спирт 15: Получение 1-(3,4-дифторфенил)циклопропан-1-ола



Промежуточный спирт 15

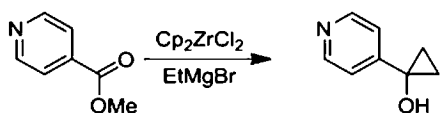
[0397] В высушенной круглодонной колбе, оснащенную магнитной мешалкой, растворяли метил-3,4-дифторбензоат (1 экв., Combi-Blocks) и изопропоксид титана (IV) (1,4 экв., Combi-Blocks) в ТГФ (0,3 М). Затем в смесь по каплям добавляли этилмагнийбромид (2 экв., 3 М раствор в эфире, Sigma-Aldrich) при 0 °С в течение 5 минут. Затем реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Наконец, гасили реакцию, добавляя 1 М водный раствор HCl, и дополнительно разбавляли EtOAc. Затем фильтровали полученную эмульсию через слой целита и дополнительно промывали нерастворимое вещество EtOAc. Затем выливали двухфазный фильтрат в делительную воронку. Органический слой отделяли, дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ 1:1 (об./об.) Hex:EtOAc) получали указанное в заголовке соединение, которое хранили при -20 °С в морозильной камере до использования (выход 41%).

[0398] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 15, но используя вместо метил-3,4-дифторбензола соответствующий сложный эфир:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 16		Промежуточный спирт 17	

Промежуточный спирт 18		Промежуточный спирт 19	
Промежуточный спирт 20		Промежуточный спирт 21	
Промежуточный спирт 22		Промежуточный спирт 23	
Промежуточный спирт 24		Промежуточный спирт 25	
Промежуточный спирт 26		Промежуточный спирт 27	
Промежуточный спирт 28		Промежуточный спирт 29	
Промежуточный спирт 30		Промежуточный спирт 31	
Промежуточный спирт 32		Промежуточный спирт 33	
Промежуточный спирт 34		Промежуточный спирт 35	
Промежуточный спирт 36		Промежуточный спирт 37	

[0399] Промежуточный спирт 38: Получение 1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-ола



Промежуточный спирт 38

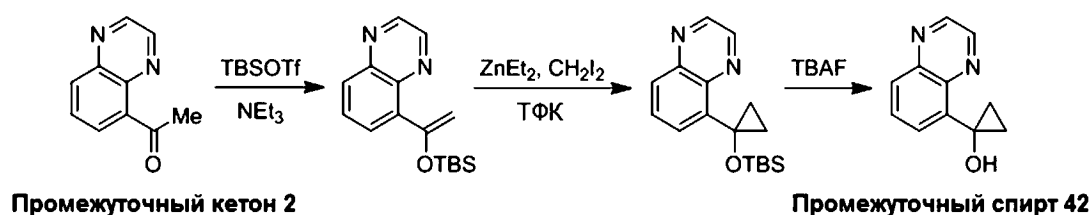
[0400] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли дихлорид бис(циклопентадиенил)циркония 2(IV) (2 экв., Sigma-Aldrich) в толуоле (0,14 М). Затем в смесь по каплям добавляли этилмагнийбромид (4 экв., 3 М

раствор в эфире, Sigma-Aldrich) при 0 °С в течение 5 минут и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 1 часа. Наконец, в реакционную смесь по каплям добавляли метилизоникотинат (1 экв., Combi-Blocks) при 0 °С в виде раствора в толуоле (0,36 М). Затем оставляли реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор HCl, и дополнительно разбавляли ДХМ. Затем полученную оранжевую суспензию фильтровали через слой целита и выливали двухфазный фильтрат в делительную воронку. Отделяли водный слой и снова экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном (3х). Затем объединенные 2-метилтетрагидрофурановые экстракты дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученное таким образом неочищенное указанное в заголовке соединение (выход 22%) напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0401] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 38, но используя вместо метилизоникотината соответствующий сложный эфир:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 39		Промежуточный спирт 40	
Промежуточный спирт 41			

[0402] Промежуточный спирт 42: Получение 1-(хиноксалин-5-ил)циклопропан-1-ола



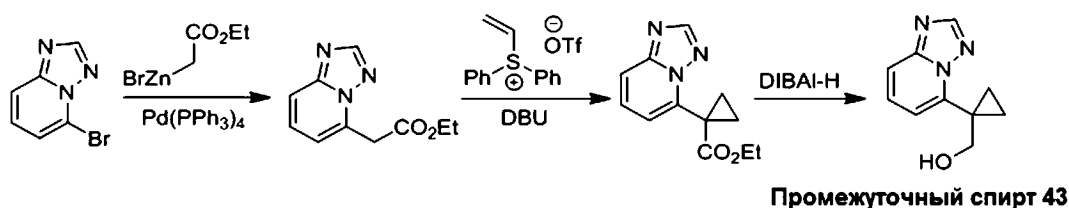
[0403] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный кетон 2 (1 экв.) и трет-бутилдиметилсилiltrифлат (2 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,21 М). Затем в реакционную смесь добавляли ТЭА (3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой (5х), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)хиноксалина, который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0404] Стадия 2: В высушенной колбе, оснащенной магнитной мешалкой,

объединяли диэтилцинк (2 экв., Sigma-Aldrich) и ТФК (2 экв., Sigma-Aldrich) при 0 °С в дихлорметане (0,11 М). Затем в смесь при 0 °С осторожно, по каплям добавляли диiodметан (2 экв., 1 М раствор в дихлорметане, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0 °С еще 20 минут, затем по каплям добавляли 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)винил)хиноксалин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в виде раствора в дихлорметане (0,42 М) в течение 5 минут. Затем убирали охлаждающую баню и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре на 12 часов. Наконец, гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали ДХМ (6х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , изократическое элюирование: 14:1 (об./об.) Hex:EtOAc) получали 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)хиноксалин в виде желтого маслянистого вещества (выход за две стадии 24%).

[0405] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)хиноксалин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,06 М). Затем в смесь добавляли TBAF (3 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. Затем гасили реакцию, добавляя воду, и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (6х) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение, которое использовали неочищенным, без дополнительной очистки.

[0406] Промежуточный спирт 43: Получение (1-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-5-ил)циклопропил)метанола



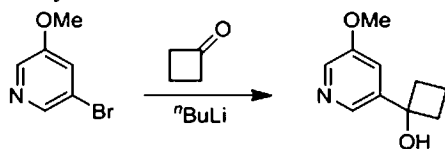
[0407] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (1 экв., Sigma-Aldrich), бромид 2-этокси-2-оксоэтилцинка (1,5 экв., 0,5 М раствор в ТГФ, Rieke Metals) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 экв., Sigma-Aldrich) в ТГФ (0,21 М). Затем очищали полученный раствор от кислорода, пропуская под его поверхность N_2 в течение 10 минут. Наконец, плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры и удаляли летучие вещества в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , изократическое элюирование: 4:1 (об./об.) Hex:EtOAc) получали

этил-2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)ацетат в виде почти белого твердого вещества (выход 55%).

[0408] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли этил-2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и трифлат дифенилвинилсульфония (1,2 экв., Combi-Blocks) в ДМСО (0,23 М). Затем в смесь добавляли DBU (3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем напрямую очищали реакционную смесь методом колоночной хроматографии (C18, изократическое элюирование: 3:1 (об./об.) H₂O:MeCN) с получением этил-1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилата в виде желтого маслянистого вещества (выход 57%).

[0409] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)циклопропан-1-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,13 М). Затем в смесь при 0 °С добавляли гидрид диизобутилалюминия (3 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали сначала при 0 °С в течение 30 минут и затем при комнатной температуре еще 45 минут. Затем осторожно гасили реакцию насыщенным водным раствором NH₄Cl и экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3х), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 10:1 (об./об.) H₂O:MeCN □ MeCN) получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (выход 54%).

[0410] Промежуточный спирт 44: Получение 1-(5-метоксипиридин-3-ил)циклобутан-1-ола



Промежуточный спирт 44

[0411] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-бром-5-метоксипиридин (1 экв., Combi-Blocks) в ТГФ (0,25 М). Затем полученный раствор охлаждали до -78 °С, после чего по каплям добавляли nBuLi (1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением темно-пурпурного раствора. Через 20 минут перемешивания при -78 °С по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,1 экв., Combi-Blocks) в течение 5 минут. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 30 минут, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl. Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали

фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали указанное в заголовке соединение в виде вязкого маслянистого вещества, которое затвердевало при стоянии (выход 17%).

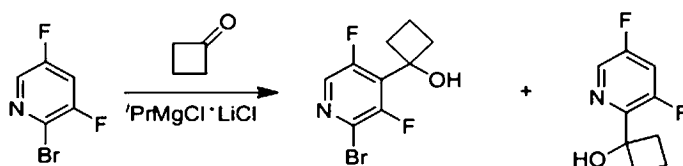
[0412] Следующие спирты получали аналогично промежуточному спирту 44, но используя вместо 3-бром-5-метоксипиридина соответствующий (гетеро)арилбромид или (гетеро)арилиодид. Для синтеза промежуточного спирта 45, промежуточного спирта 46, промежуточного спирта 47, промежуточного спирта 48, промежуточного спирта 55, промежуточного спирта 58, промежуточного спирта 59, промежуточного спирта 61, промежуточного спирта 63, промежуточного спирта 72, промежуточного спирта 74, промежуточного спирта 75, промежуточного спирта 78 и промежуточного спирта 79 также использовали вместо $n\text{BuLi}$ реагент Гриньяра Turbo (1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и проводили трансметаллирование при $-10\text{ }^\circ\text{C}$, а не при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Для синтеза промежуточного спирта 51, промежуточного спирта 52, промежуточного спирта 53, промежуточного спирта 54 и промежуточного спирта 55 также использовали вместо цикlobутанона 3-оксетанон (Combi-Blocks). Для синтеза промежуточного спирта 78 и промежуточного спирта 79 также использовали вместо цикlobутанона цикlopентанон (Combi-Blocks). Для синтеза промежуточного спирта 80 также использовали вместо цикlobутанона дигидрофуран-3(2H)-он (Combi-Blocks):

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный спирт 45		Промежуточный спирт 46	
Промежуточный спирт 47		Промежуточный спирт 48	
Промежуточный спирт 49		Промежуточный спирт 50	
Промежуточный спирт 51		Промежуточный спирт 52	
Промежуточный спирт 53		Промежуточный спирт 54	

Промежуточный спирт 55		Промежуточный спирт 56	
Промежуточный спирт 57		Промежуточный спирт 58	
Промежуточный спирт 59		Промежуточный спирт 60	
Промежуточный спирт 61		Промежуточный спирт 62	
Промежуточный спирт 63		Промежуточный спирт 64	
Промежуточный спирт 65		Промежуточный спирт 66	
Промежуточный спирт 67		Промежуточный спирт 68	
Промежуточный спирт 69		Промежуточный спирт 70	
Промежуточный спирт 71		Промежуточный спирт 72	
Промежуточный спирт 73		Промежуточный спирт 74	
Промежуточный спирт 75		Промежуточный спирт 76	

Промежуточный спирт 77		Промежуточный спирт 78	
Промежуточный спирт 79		Промежуточный спирт 80	

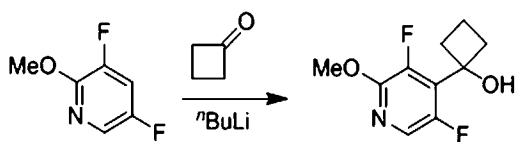
[0413] Промежуточный спирт 81 и промежуточный спирт 82: Получение 1-(2-бром-3,5-дифторпиридин-4-ил)циклобутан-1-ола и 1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклобутан-1-ола



Промежуточный спирт 81 Промежуточный спирт 82

[0414] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2-бром-3,5-дифторпиридин (1 экв., Combi-Blocks) в ТГФ (0,52 М). Затем охлаждали полученный раствор до -10°C , затем по каплям добавляли реагент Гриньяра Turbo (1,1 экв., 1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Через 15 минут перемешивания при -10°C по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,1 экв., Combi-Blocks) в течение 5 минут. Затем убирали охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Наконец, гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали неразделимую 6:1 смесь промежуточного спирта 81 и промежуточного спирта 82. Ее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0415] Промежуточный спирт 83: Получение 1-(3,5-дифтор-2-метоксипиридин-4-ил)циклобутан-1-ола

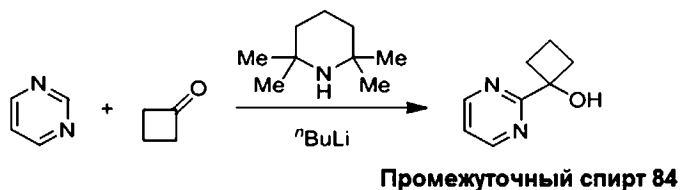


Промежуточный спирт 83

[0416] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3,5-дифтор-2-метоксипиридин (1 экв., Matrix Scientific) в ТГФ (0,70 М). Затем полученный раствор охлаждали до -78°C , после чего по каплям добавляли $n\text{BuLi}$ (1,1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением темно-пурпурного

раствора. Через 35 минут перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,1 экв., Combi-Blocks) в течение 5 минут. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры на 30 минут, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl . Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали указанное в заголовке соединения (выход 57%).

[0417] Промежуточный спирт 84: Получение 1-(пиримидин-2-ил)циклобутан-1-ола

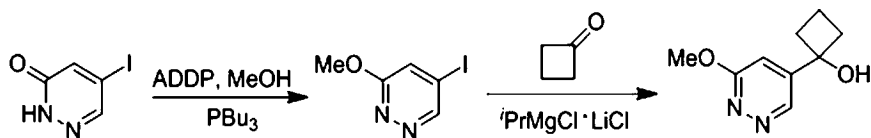


[0418] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в ТГФ (0,48 М). Затем полученный раствор охлаждали до $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего по каплям добавляли $n\text{BuLi}$ (1,1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 10 минут с получением желтого раствора. Еще через 30 минут перемешивания при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ дополнительно охлаждали реакционную смесь до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли пиримидин (1 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Наконец, в реакционную по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,1 экв., Combi-Blocks) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. Еще через 60 минут перемешивания при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl . Отделяли водную фазу и снова экстрагировали ДХМ (5х). Органические экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали указанного в заголовке соединения в виде желтого маслянистого вещества (выход 5%).

[0419] Следующий спирт получали аналогично промежуточному спирту 84, но используя вместо пиримидина пиридазин (Sigma-Aldrich):

Название	Структура
Промежуточный спирт 85	

[0420] Промежуточный спирт 86: Получение 1-(6-метоксипиридазин-4-ил)циклобутан-1-ола

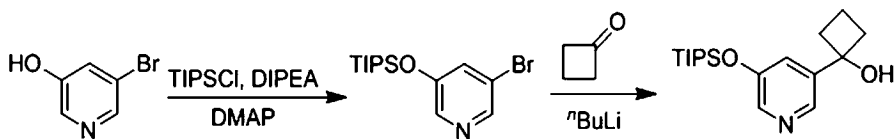


Промежуточный спирт 86

[0421] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-йодпиридазин-3(2H)-он (1 экв., Combi-Blocks), метанол (1,5 экв., EMD) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (2 экв., Sigma-Aldrich) в 1:1 (об./об.) растворе ТГФ и толуола (0,15 М). Затем охлаждали полученный оранжевый реакционный раствор до 0 °С, затем по каплям добавляли трибутилфосфин (2 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную густую бледно-желтую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем нагревали при 50 °С в течение 60 минут. Гасили реакцию, добавляя воду, и затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 3:7 (об./об.) Нех:EtOAc) получали 5-йод-3-метоксипиридазин (выход 82%).

[0422] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-йод-3-метоксипиридазин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,15 М). Затем охлаждали полученный раствор до -10 °С, затем по каплям добавляли реагент Гриньяра Turbo (1,1 экв., 1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Через 15 минут перемешивания при -10 °С по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,2 экв., Combi-Blocks) в течение 5 минут. Затем убирали охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Наконец, гасили реакцию, добавляя воду, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) получали указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 20%).

[0423] Промежуточный спирт 87: Получение 1-(5-((триизопропилсилил)окси)пиридин-3-ил)циклобутан-1-ола



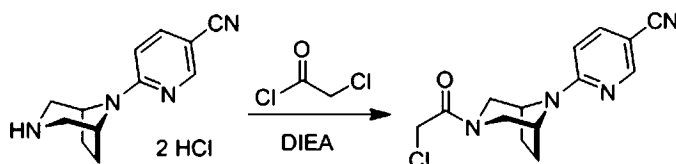
Промежуточный спирт 87

[0424] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-бромпиридин-3-ол (1 экв., Combi-Blocks),

триизопропилсилилхлорид (1,1 экв., Sigma-Aldrich), DIPEA (2 экв., Sigma-Aldrich) и DMAP (0,05 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,2 М). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 3:2 (об./об.) Нех:EtOAc) с получением 3-бром-5-((триизопропилсилил)окси)пиридина (выход >99%).

[0425] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-бром-5-((триизопропилсилил)окси)пиридин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,13 М). Затем полученный раствор охлаждали до -78 °С, после чего по каплям добавляли nBuLi (1,1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением желтого раствора. Через 30 минут перемешивания при -78 °С по каплям добавляли неразбавленный циклобутанон (1,1 экв., Combi-Blocks) в течение 3 минут. Полученную смесь оставляли нагреваться до 0 °С на 30 минут, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl. Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 68%).

[0426] Промежуточный амид 1: Получение 6-(3-(2-хлорацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



Промежуточный амин 33

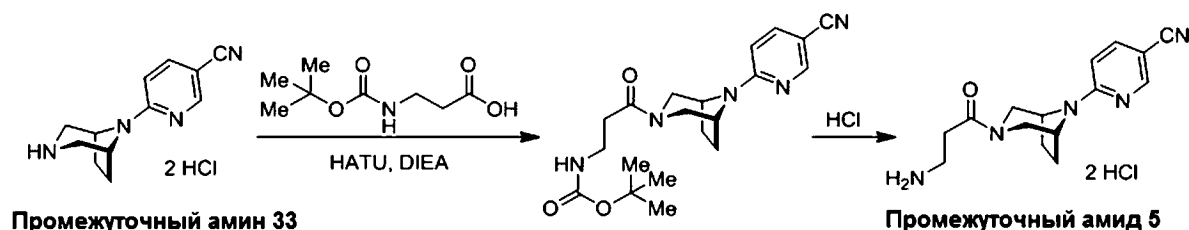
[0427] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный амин 33 (1 экв.) и DIEA (3,5 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,12 М). Затем в смесь по каплям добавляли неразбавленный хлорацетилхлорид (1,2 экв., Sigma-Aldrich) в течение 30 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 минут. Затем гасили реакцию водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (выход 69%).

[0428] Следующие амиды получали аналогично промежуточному амиду 1, но

используя вместо промежуточного амина 33 соответствующий амин:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточный амид 2		Промежуточный амид 3	
Промежуточный амид 4			

[0429] Промежуточный амид 5: Получение 6-(3-(3-аминопропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила, бис-гидрохлорида

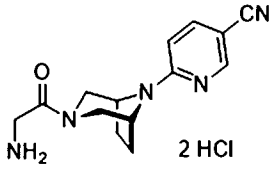


[0430] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 33 (1 экв.), 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановую кислоту (1,1 экв., Sigma-Aldrich) и HATU (1,1 экв., Combi-Blocks) в дихлорметане (0,1 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (3 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 20 минут. Затем разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением трет-бутил-(3-(8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-оксопропил)карбамата (выход >99%).

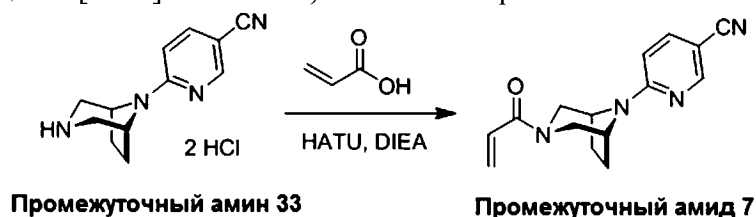
[0431] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-(3-(8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-оксопропил)карбамат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,2 М). Затем в смесь добавляли HCl (4 экв., 4 М раствор в диоксане, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 5 часов. В реакционную смесь добавляли метил-трет-бутиловый эфир и энергично перемешивали полученную густую суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Наконец, фильтровали суспензию, дополнительно промывали метил-трет-бутиловым эфиром и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического вещества (выход 93%).

[0432] Следующий амид получали аналогично промежуточному амиду 5, но используя вместо 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты N-(трет-

бутоксикарбонил)глицин (Sigma-Aldrich) на стадии 1:

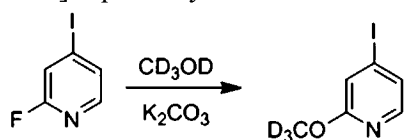
Название	Структура
Промежуточный амид 6	

[0433] Промежуточный амид 7: Получение 6-(3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0434] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный амин 33 (1 экв.), акриловую кислоту (1,1 экв., Alfa Aesar) и HATU (1,2 экв., Combi-Blocks) в дихлорметане (0,16 M). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Затем разбавляли реакционную смесь ДХМ и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 63%).

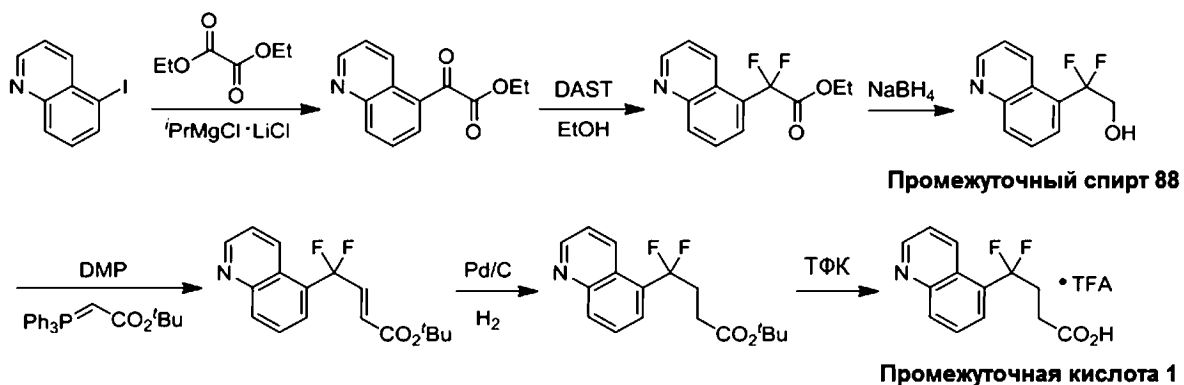
[0435] Промежуточный иодид 1: Получение 4-иод-2-(метокси-d₃)пиридина



Промежуточный иодид 1

[0436] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-фтор-4-иодпиридин (1 экв., Combi-Blocks) и карбонат калия (1,2 экв., Sigma-Aldrich) в метаноле-d₄ (1,3 M). Полученную суспензию нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 дней. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором. Затем сушили органический слой над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали неочищенное указанное в заголовке соединение в виде летучей жидкости (выход >99%).

[0437] Промежуточная кислота 1: Получение 4,4-дифтор-4-(хинолин-5-ил)бутановой кислоты, соли с трифторуксусной кислотой



[0438] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-йодхиолин (1 экв., Еlamine) в ТГФ (0,1 М). Затем охлаждали полученный раствор до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем по каплям добавляли реагент Гриньяра Turbo (1,1 экв., 1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 15 минут, соблюдая осторожность для поддержания внутренней температуры реакции ниже $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 60 минут перемешивания при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ полученную горчишно-желтую суспензию дополнительно охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и затем по каплям добавляли неразбавленный диэтилоксалат (1,1 экв., Sigma-Aldrich) в течение 10 минут. Затем убирали охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Наконец, гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc $\square$ 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) получали этил-2-оксо-2-(хиолин-5-ил)ацетат в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 41%).

[0439] Стадия 2: В колбе Nalgene®, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2-оксо-2-(хиолин-5-ил)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,1 М). Затем в смесь добавляли DAST (2,5 экв., Sigma-Aldrich) и две капли этанола и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем гасили реакционную смесь ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc $\square$ 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) получали этил-2,2-дифтор-2-(хиолин-5-ил)ацетат в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 82%).

[0440] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2,2-дифтор-2-(хиолин-5-ил)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в метаноле (0,22 М). Затем в смесь при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ одной порцией быстро добавляли боргидрид натрия (10 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученную суспензию медленно нагреваться до комнатной температуры на 2 часа. Затем выливали реакционную

смесь в насыщенный солевой раствор и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты последовательно промывали водой, 1 М водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc □ EtOAc) получали 2,2-дифтор-2-(хинолин-5-ил)этан-1-ол (промежуточный спирт 88) в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 98%).

[0441] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли Промежуточный спирт 88 (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,20 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли периодинан Десс-Мартина (1,5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученную суспензию перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут. Наконец, одной порцией быстро добавляли (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (1,5 экв., Acros) и перемешивали полученный однородный раствор при комнатной температуре еще 60 минут. Затем гасили реакцию, добавляя 1 М водный раствор NaOH, и экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (2х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc □ 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) получали трет-бутил-(Е)-4,4-дифтор-4-(хинолин-5-ил)бут-2-еноат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 36%).

[0442] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли трет-бутил-(Е)-4,4-дифтор-4-(хинолин-5-ил)бут-2-еноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и палладиевую чернь (0,2 экв., 10% (мас./мас.) на активированном угле, Sigma-Aldrich) в предварительно очищенном от кислорода EtOAc (0,20 М). Полученную суспензию вакуумировали и наполняли газообразным водородом (3х). После завершения процесса газообмена перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в статической атмосфере водорода в течение 3 часов. Затем гасили реакцию, добавляя хлороформ, фильтровали через слой смоченного хлороформом целита и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) Hex:EtOAc □ 3:7 (об./об.) Hex:EtOAc) получали трет-бутил-4,4-дифтор-4-(хинолин-5-ил)бутаноат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 69%).

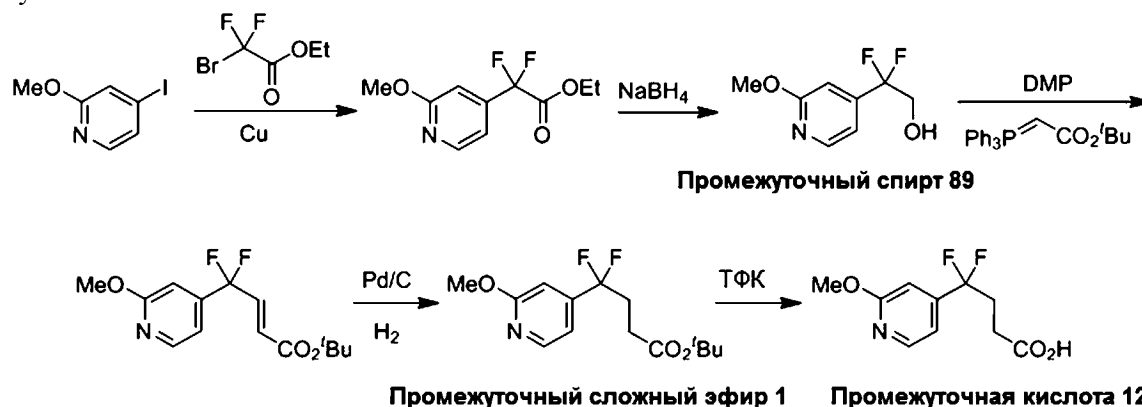
[0443] Стадия 6: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-4,4-дифтор-4-(хинолин-5-ил)бутаноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,08 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (50 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и

дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Полученное таким образом указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход >99%).

[0444] Следующие кислоты получали аналогично промежуточной кислоте 1, но используя вместо 5-иодхинолина соответствующий (гетеро)арилбромид или (гетеро)арилиодид на стадии 1. Для синтеза промежуточной кислоты 2, промежуточной кислоты 4, промежуточной кислоты 6, промежуточной кислоты 7, промежуточной кислоты 8, промежуточной кислоты 9 и промежуточной кислоты 11 пропускали стадию 5:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточная кислота 2		Промежуточная кислота 3	
Промежуточная кислота 4		Промежуточная кислота 5	
Промежуточная кислота 6		Промежуточная кислота 7	
Промежуточная кислота 8		Промежуточная кислота 9	
Промежуточная кислота 10		Промежуточная кислота 11	

[0445] Промежуточная кислота 12: Получение 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутановой кислоты



[0446] Стадия 1: В плотно закрываемой емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли 4-иод-2-метоксипиридин (1 экв., Combi-Blocks), этил-2-бром-2,2-дифторацетат (1,5 экв., Combi-Blocks) и порошкообразную медь (3 экв., 325 меш, Sigma-Aldrich) в ДМСО (0,27 М). Полученную суспензию очищали от

кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 5 минут, затем плотно закрывали реакционную емкость и нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную суспензию до комнатной температуры, фильтровали и дополнительно промывали нерастворимые вещества EtOAc. Затем дополнительно промывали органический фильтрат насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ 2:3 (об./об.) Hex:EtOAc) получали этил-2,2-дифтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетат (выход 41%).

[0447] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2,2-дифтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в метаноле (0,11 M). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли боргидрид натрия (1,4 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2x) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали 2,2-дифтор-2-(2-метоксипиридин-4-ил)этан-1-ол (промежуточный спирт 89) в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 83%).

[0448] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли Промежуточный спирт 89 (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,18 M). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли периодинан Десс-Мартина (1,2 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученную суспензию перемешиваться при комнатной температуре на 3 часа. Наконец, одной порцией быстро добавляли (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (1,2 экв., Acros) и перемешивали полученный однородный раствор при комнатной температуре еще 3 часа. Затем гасили реакцию водой и экстрагировали ДХМ (2x). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3x) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ 2:3 (об./об.) Hex:EtOAc) получали трет-бутил-(Е)-4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бут-2-еноат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 53%).

[0449] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли трет-бутил-(Е)-4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бут-2-еноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и палладиевую чернь (0,1 экв., 10% (мас./мас.) на активированном угле, Sigma-Aldrich) в предварительно очищенном от кислорода EtOAc (0,11 M). Полученную суспензию вакуумировали и наполняли газообразным

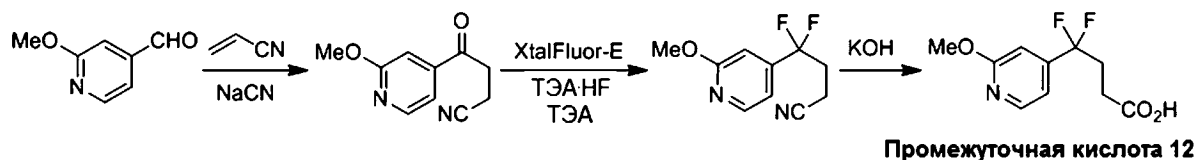
водородом (3х). После завершения процесса газообмена перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в статической атмосфере водорода в течение 4 часов. Затем гасили реакцию, добавляя хлороформ, фильтровали через слой смоченного хлороформом целита и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали трет-бутил-4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноат (промежуточный сложный эфир 1 в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 93%).

[0450] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный сложный эфир 1 (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,21 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (20 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Полученное таким образом указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход >99%).

[0451] Следующие кислоты получали аналогично промежуточной кислоте 12, но используя вместо 4-иод-2-метоксипиридина соответствующий гетероарилбромид или гетероарилиодид на стадии 1. Для синтеза промежуточной кислоты 14, промежуточной кислоты 15 и промежуточной кислоты 17 пропускали стадию 4. Для синтеза промежуточной кислоты 15 также использовали вместо порошкообразной меди иодид меди (0,1 экв., Sigma-Aldrich) и N, N, N',N'',N''-пентаметилдиэтилентриамин (1,5 экв., Sigma-Aldrich), вместо ДМСО использовали MeCN, и проводили реакцию при 80 °С, а не при 60 °С на стадии 1. Следующий спирт получали аналогично промежуточному спирт 89, но используя 4-иод-2-метоксипиридин вместо 8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина:

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточная кислота 13		Промежуточная кислота 14	
Промежуточная кислота 15		Промежуточная кислота 16	
Промежуточная кислота 17		Промежуточный спирт 90	

[0452] Промежуточная кислота 12: Альтернативное получение 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутановой кислоты

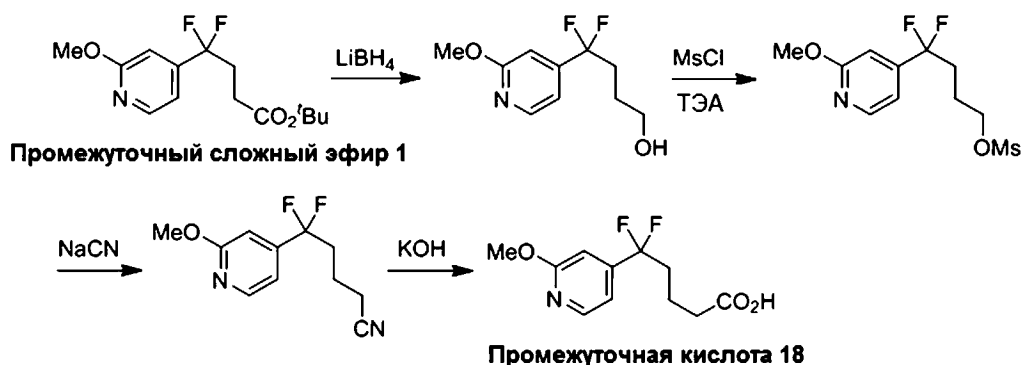


[0453] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-метоксиизоникотинальдегид (1 экв., PharmaBlock, Inc) и цианид натрия (0,25 экв., Sigma-Aldrich) в MeCN (0,3 M). Полученную суспензию очищали от кислорода, пропуская под ее поверхностью азот в течение 15 минут, затем по каплям добавляли акрилонитрил (0,95 экв., 14 M раствор в MeCN, Acros) в течение 5 минут. Через 3,5 часа перемешивания при комнатной температуре осторожно гасили реакцию ледяной уксусной кислотой (1 экв., Sigma-Aldrich), дополнительно разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали 4-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-оксобутаннитрил в виде твердого вещества (выход 92%).

[0454] Стадия 2: В колбе Nalgene®, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 4-(2-метоксипиридин-4-ил)-4-оксобутаннитрил (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,5 M). Затем в смесь последовательно добавляли тригидрофторид триэтиламина (5 экв., Sigma-Aldrich), триэтиламин (2,5 экв., Sigma-Aldrich) и, наконец, XtalFluor-E® (5 экв., Sigma-Aldrich). Полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 3 дней. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и затем осторожно добавляли в лед. Отделяли органический слой, последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: Hex $\square$ EtOAc) получали 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаннитрил в виде белого твердого вещества (выход 72%).

[0455] Стадия 3: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаннитрил (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и гидроксид калия (4 экв., Alfa Aesar) в 9:1 (об./об.) растворе воды и этанола (0,30 M). Полученный раствор нагревали при 80 °C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и промывали метил-трет-бутиловым эфиром. Отделяли водный слой, обрабатывали активированным углем и фильтровали через слой целита. Затем охлаждали фильтрат, полученный таким образом, до 0 °C и осторожно доводили pH до ~2, по каплям добавляя 3 M водный раствор HCl. Затем выделяли указанное в заголовке соединение методом вакуумной фильтрации, дополнительно промывали водой и гексанами и сушили в вакууме до постоянной массы (выход 80%).

[0456] Промежуточная кислота 18: Получение 5,5-дифтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пентановой кислоты



[0457] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли промежуточный сложный эфир 1 (1 экв.) в ТГФ (0,29 М). Затем в смесь добавляли боргидрид лития (10 экв., 2 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 70 часов. Затем осторожно гасили непрореагировавший боргидрид лития 1 М водным раствором HCl, что приводило к бурному выделению газа. Доводили pH полученной суспензии до ~7 с помощью 1 М водного раствора NaOH, а затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (3х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутан-1-ол в виде бесцветного сиропообразного вещества (выход 97%).

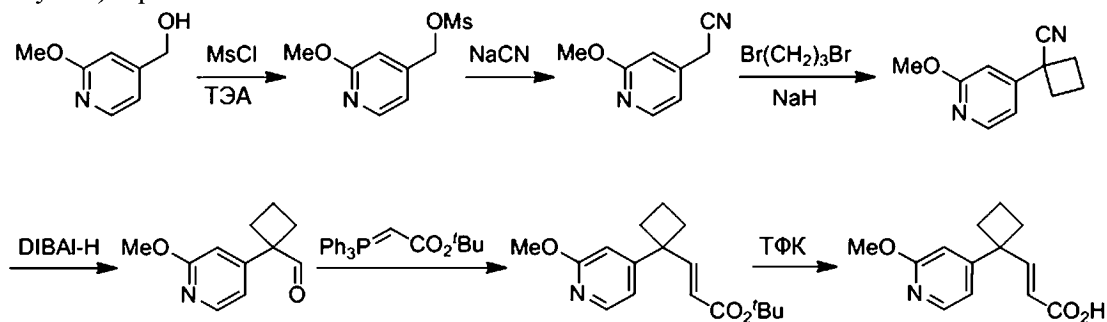
[0458] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутан-1-ол (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и триэтиламин (2,5 экв., Aldrich) в дихлорметане (0,14 М). Затем в смесь по каплям добавляли неразбавленный метансульфонилхлорид (1,2 экв., Sigma-Aldrich) при комнатной температуре и перемешивали полученный оранжевый раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутилметансульфонат в виде бледно-желтого маслянистого вещества (выход 88%).

[0459] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутилметансульфонат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ДМФА (0,21 М). Затем в смесь добавляли цианид натрия (1 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем разбавляли полученную желтую реакционную смесь водой и экстрагировали 1:1 (об./об.) раствором Нех и EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной

хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc) получали 5,5-дифтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пентаннитрил в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 61%).

[0460] Стадия 4: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5,5-дифтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пентаннитрил (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и гидроксид калия (4 экв., Alfa Aesar) в 1:1 (об./об.) растворе этиленгликоля и воды (0,14 М). Полученный раствор нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли водой и доводил pH до ~4 с помощью 1 М водного раствора HCl. Затем экстрагировали полученную суспензию EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход 93%).

[0461] Промежуточная кислота 19: Получение (Е)-3-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)акриловой кислоты



Промежуточная кислота 19

[0462] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли (2-метоксипиридин-4-ил)метанол (1 экв., Combi-Blocks) и триэтиламин (2,5 экв., Aldrich) в дихлорметане (0,25 М). Затем в смесь по каплям добавляли неразбавленный метансульфонилхлорид (1,2 экв., Sigma-Aldrich) при 0 °С и перемешивали полученный раствор при 0 °С в течение 2 часов. Затем выливали реакционную смесь в воду и экстрагировали ДХМ (2х). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали (2-метоксипиридин-4-ил)метилметансульфонат в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

[0463] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли (2-метоксипиридин-4-ил)метилметансульфонат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ДМФА (0,32 М). Затем в смесь добавляли цианид натрия (1,5 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем разбавляли полученную желтую реакционную смесь водой и экстрагировали 1:1 (об./об.) раствором Нех и EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (3х), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂,

градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) получали 2-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетонитрил в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 91% за две стадии).

[0464] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(2-метоксипиридин-4-ил)ацетонитрил (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и 1,3-дибромпропан (1,1 экв., Sigma-Aldrich) в ТГФ (0,1 М). Затем в смесь при 0 °С одной порцией быстро добавляли гидрид натрия (2,5 экв., 60% (мас./мас.) дисперсия в парафиновом масле, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь сначала при 0 °С в течение 30 минут и затем при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) получали 1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутан-1-карбонитрил в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 63%).

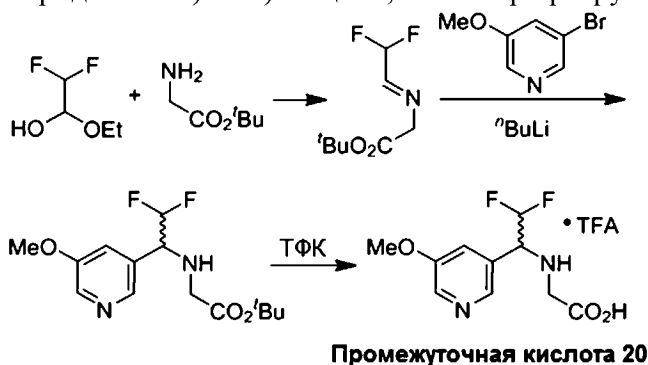
[0465] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутан-1-карбонитрил (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в толуоле (0,12 М). Затем в смесь при -78 °С добавляли гидрид диизобутилалюминия (2 экв., 1 М раствор в дихлорметане, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали сначала при -78 °С в течение 60 минут и затем при комнатной температуре еще 60 минут. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и разрушали полученную эмульсию, добавляя 2 М водный раствор H₂SO₄. Отделяли органический слой и подщелачивали водный слой, добавляя насыщенный водный раствор NaHCO₃. Затем полученную водную суспензию снова экстрагировали EtOAc (4х). Все органические экстракты объединяли, дополнительно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 1:1 (об./об.) Нех:EtOAc) получали 1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутан-1-карбальдегид в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 79%).

[0466] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутан-1-карбальдегид (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,04 М). Затем в смесь добавляли (трет-бутоксикарбонилметил)трифенилфосфоран (1 экв., Acros) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и очищали неочищенный продукт, полученный таким образом, методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 2:3 (об./об.) Нех:EtOAc) с получением трет-бутил-(Е)-3-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)акрилата (выход 51%).

[0467] Стадия 6: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной

мешалкой, растворяли трет-бутил-(E)-3-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)акрилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,06 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (80 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Полученное таким образом указанное в заголовке соединения использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход >99%).

[0468] Промежуточная кислота 20: Получение рацемического (2,2-дифтор-1-(5-метоксипиридин-3-ил)этил)глицина, соли с трифторуксусной кислотой

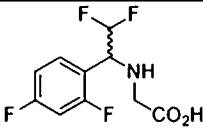


[0469] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли трет-бутилглицинат (1 экв., Combi-Blocks) и этилполуацеталь дифторацетальдегида (1,05 экв., AstaTech) в бензоле (0,13 М). Затем к реакционной емкости присоединяли аппарат Дина-Старка и нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме с получением трет-бутил-(E)-2-((2,2-дифторэтилиден)амино)ацетата в виде желтого маслянистого вещества (выход 93%).

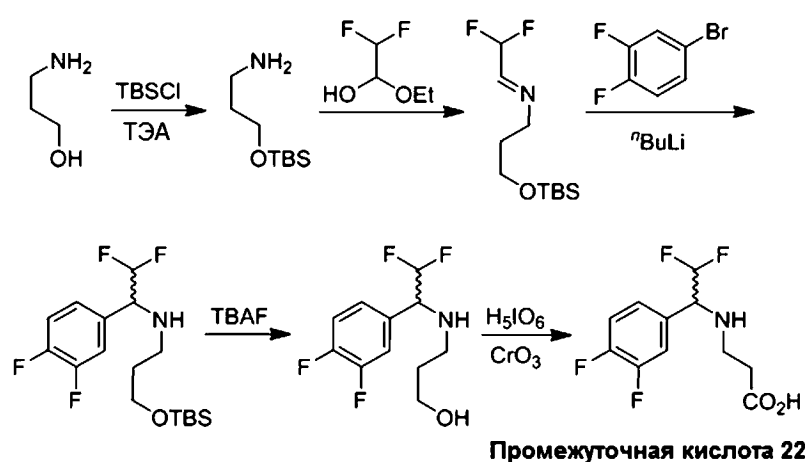
[0470] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-бром-5-метоксипиридин (1,1 экв., Combi-Blocks) в диэтиловом эфире (0,083 М). Затем полученный бледно-коричневый раствор охлаждали до -78 °С, после чего по каплям добавляли nBuLi (1,1 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением оранжевого раствора. Через 30 минут перемешивания при -78 °С по каплям добавляли трет-бутил-(E)-2-((2,2-дифторэтилиден)амино)ацетат (1 экв., 0,45 М раствор в эфире), полученный на предыдущей стадии, в течение 5 минут. Полученную темно-пурпурную смесь оставляли перемешиваться при -78 °С на 3 часа, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl. Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 2:3 (об./об.) EtOAc: Нех) получали трет-бутил-(2,2-дифтор-1-(5-метоксипиридин-3-ил)этил)глицинат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 10%).

[0471] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-(2,2-дифтор-1-(5-метоксипиридин-3-ил)этил)глицинат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,07 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (80 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Полученное таким образом указанное в заголовке соединения использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход >99%).

[0472] Следующую кислоту получали аналогично промежуточной кислоте 20, но используя вместо 3-бром-5-метоксипиридина 1-бром-2,4-дифторбензол (Combi-Blocks) на стадии 2:

Название	Структура
Промежуточная кислота 21	

[0473] Промежуточная кислота 22: Получение рацемической 3-((1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)пропановой кислоты



[0474] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-аминопропан-1-ол (1 экв., Combi-Blocks) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,05 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,5 М). Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (1,3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем гасили реакцию, добавляя воду, и разбавляли ДХМ. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амин в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 94%).

[0475] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-амин (1 экв.),

полученный на предыдущей стадии, и этилполуацеталь дифторацетальдегида (1,05 экв., AstaTech) в бензоле (0,26 М). Затем к реакционной емкости присоединяли аппарат Дина-Старка и нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме с получением (Е)-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2,2-дифторэтан-1-имина в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 94%).

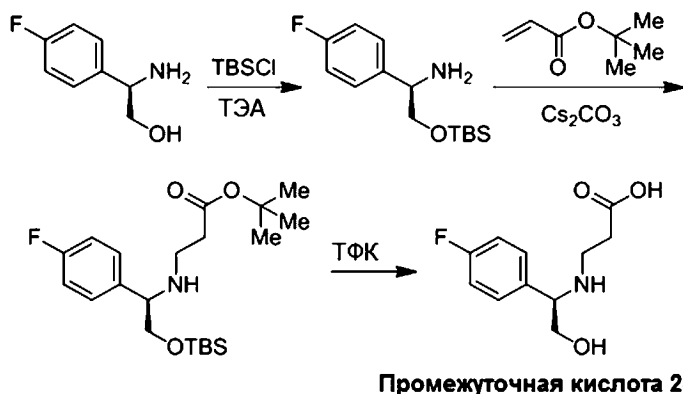
[0476] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 4-бром-1,2-дифторбензол (2 экв., Combi-Blocks) в диэтиловом эфире (0,13 М). Затем полученный бесцветный раствор охлаждали до -78 °С, после чего по каплям добавляли nBuLi (1,9 экв., 2,5 М раствор в гексанах, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут с получением бледно-желтого раствора. Через 10 минут перемешивания при -78 °С по каплям добавляли (Е)-N-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2,2-дифторэтан-1-имин (1 экв., 0,8 М раствор в эфире), полученный на предыдущей стадии, в течение 5 минут. Полученный ярко-желтый раствор оставляли перемешиваться при -78 °С на 3 часа, затем гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl. Отделяли водную фазу и снова экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 3:7 (об./об.) EtOAc: Нех) получали 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропан-1-амин в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 88%).

[0477] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)пропан-1-амин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в ТГФ (0,25 М). Затем к полученному раствору добавляли TBAF (1,2 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) с получением 3-((1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)пропан-1-ола в виде бесцветного маслянистого вещества (вход 91%).

[0478] Стадия 5: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 3-((1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)пропан-1-ол (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, и воду (2 экв.) в MeCN (0,25 М). Затем в реакционную смесь при 0 °С осторожно добавляли свежеполученный (см. Zhao, M. et al., Tetrahedron Lett. 1998, с. 5323-5326) влажный раствор в MeCN (0,44 М) периодной кислоты (4,5 экв., Sigma-Aldrich) и оксид хрома (III) (0,05 экв., Sigma-Aldrich) в течение 100 минут. По завершении добавления перемешивали полученную смесь при 0 °С еще 30 минут. Затем гасили реакцию, добавляя 2 М водный раствор Na₂HPO₄. Отделяли водную фазу и снова экстрагировали толуолом. Объединенные органические экстракты дополнительно

промывали водой (2х), насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. После концентрирования фильтрата в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного сиропообразного вещества (выход 49%).

[0479] Промежуточная кислота 23: Получение (R)-3-((1-(4-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)пропановой кислоты



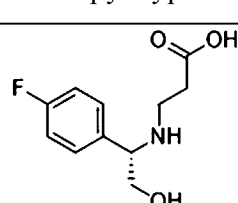
[0480] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли (R)-2-амино-1-(4-фторфенил)этан-1-ол (1 экв., AstaTech), DMAP (0,2 экв., Sigma-Aldrich) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (2 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,3 M). Затем в реакционную смесь добавляли триэтиламин (3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем гасили реакцию, добавляя воду, и разбавляли ДХМ. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , изократическое элюирование: 1:1 (об./об.) EtOAc : Hex) получали (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-фторфенил)этан-1-амин в виде желтого маслянистого вещества (выход 76%).

[0481] Стадия 2: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, суспендировали (R)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-фторфенил)этан-1-амин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, трет-бутилакрилат (6 экв., TCI) и карбонат цезия (2 экв., Sigma-Aldrich) в трет-бутаноле (0,085 M). Затем емкость плотно закрывали и нагревали при 120 °C в течение 3 дней. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между водой и метил-трет-бутиловым эфиром. Отделяли водный слой и снова экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , изократическое элюирование: 1:5 (об./об.) EtOAc : Hex) получали трет-бутил-(R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-фторфенил)этил)амино)пропаноат

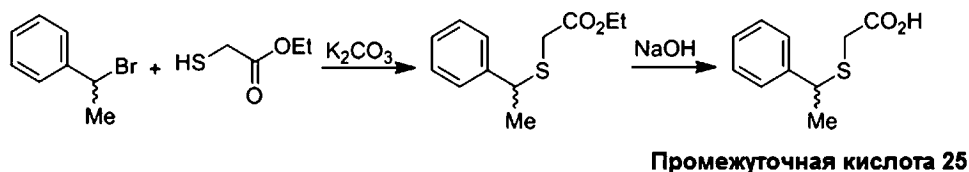
в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 39%).

[0482] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-(R)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(4-фторфенил)этил)амино)пропаноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,07 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (50 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Полученное таким образом указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (выход >99%).

[0483] Следующую кислоту получали аналогично промежуточной кислоте 23, но используя вместо (R)-2-амино-1-(4-фторфенил)этан-1-ола на стадии 1 (S)-2-амино-1-(4-фторфенил)этан-1-ол (Combi-Blocks):

Название	Структура
Промежуточная кислота 24	

[0484] Промежуточная кислота 25: Получение рацемической 2-((1-фенилэтил)тио)уксусной кислоты



[0485] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли (1-бромэтил)бензол (1 экв., Combi-Blocks) и этил-2-меркаптоацетат (1,2 экв., Sigma-Aldrich) в ДМСО (0,38 М). Затем в реакционную смесь по частям добавляли карбонат калия (1,2 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем гасили реакцию, добавляя воду, и разбавляли EtOAc. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ 1:1 (об./об.) EtOAc: Нех) получали этил-2-((1-фенилэтил)тио)ацетат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 85%).

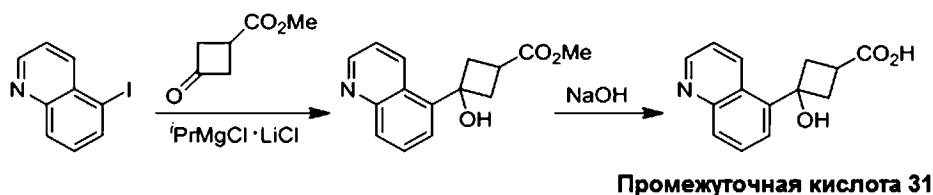
[0486] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2-((1-фенилэтил)тио)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в 1:1 (об./об.) растворе ТГФ и метанола (0,2 М). Затем к полученному раствору добавляли гидроксид натрия (3 экв., 1 М раствор в воде, Fisher Scientific) и перемешивали полученную

смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем доводили pH реакционной смеси до ~3 с помощью 1 М водного раствора HCl и удаляли летучие вещества в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между водой и EtOAc. Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрирования фильтрата, полученного таким образом, в вакууме получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного сиропообразного вещества (выход 89%).

[0487] Следующие кислоты получали аналогично промежуточной кислоте 25, но используя вместо (1-бромэтил)бензола соответствующий бензилгалогенид на стадии 1. Для синтеза промежуточной кислоты 27, промежуточной кислоты 28 и промежуточной кислоты 29 также использовали вместо этил-2-меркаптоацетата на стадии 1 метил-3-меркаптопропаноат (TCI). Для синтеза промежуточной кислоты 30 также использовали вместо этил-2-меркаптоацетата на стадии 1 этилазетидин-3-карбоксилат (Combi-Blocks):

Название	Структура	Название	Структура
Промежуточная кислота 26		Промежуточная кислота 27	
Промежуточная кислота 28		Промежуточная кислота 29	
Промежуточная кислота 30			

[0488] Промежуточная кислота 31: Получение 3-гидрокси-3-(хинолин-5-ил)циклобутан-1-карбоновой кислоты

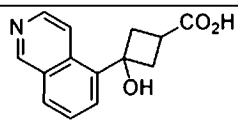


[0489] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-иодхинолин (1 экв., Enamine) в ТГФ (0,39 М). Затем охлаждали полученный раствор до -40 °С, затем по каплям добавляли реагент Гриньяра Turbo (1,1 экв., 1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 15 минут, соблюдая осторожность для поддержания внутренней температуры реакции ниже -15 °С. Через 60 минут перемешивания при -30 °С полученную горчишно-желтую суспензию дополнительно охлаждали до -78 °С и затем по каплям добавляли метил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (1,1 экв., 0,7 М раствор в ТГФ, PharmaBlock Inc.) в течение 10 минут. Затем убирали охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Наконец, гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH₄Cl, и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно

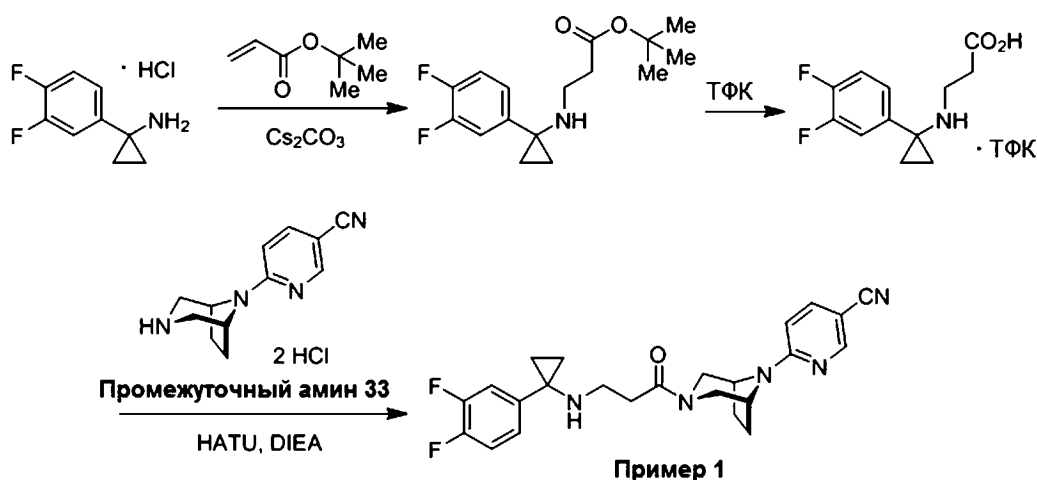
промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали метил-3-гидрокси-3-(хинолин-5-ил)циклобутан-1-карбоксилат в виде неразделимой смеси цис- и транс-изомеров (выход 21%).

[0490] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-3-гидрокси-3-(хинолин-5-ил)циклобутан-1-карбоксилат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в 1:1 (об./об.) растворе ТГФ и метанола (0,13 М). Затем к полученному раствору добавляли гидроксид натрия (3 экв., 1 М раствор в воде, Fisher Scientific) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем доводили pH реакционной смеси до ~3 с помощью 1 М водного раствора HCl и удаляли летучие вещества в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между водой и EtOAc . Отделяли органический слой, дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. После концентрирования в вакууме фильтрата, полученного таким образом, получали указанное в заголовке соединение в виде неразделимой смеси цис- и транс-изомеров (выход 91%).

[0491] Следующую кислоту получали аналогично промежуточной кислоте 31, но используя вместо 5-иодхинолина на стадии 1 5-иодизохинолин (AstaTech):

Название	Структура
Промежуточная кислота 32	

[0492] Пример 1: Получение 6-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0493] Стадия 1: В плотно закрываемой емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, суспендировали гидрохлорид 1-(3,4-дифторфенил)циклопропиламина (1 экв., Combi-Blocks), трет-бутилакрилат (6 экв., Combi-Blocks) и карбонат цезия (2 экв., Sigma-Aldrich) в трет-бутаноле (0,15 М). Затем емкость

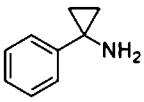
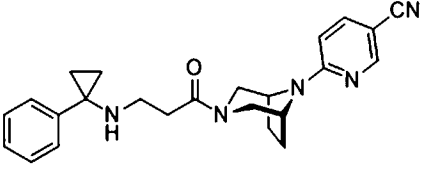
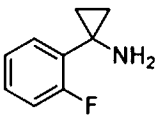
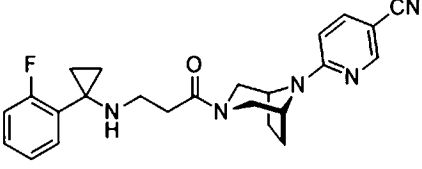
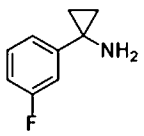
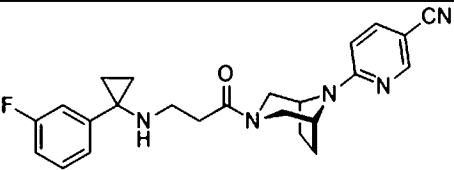
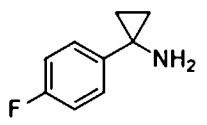
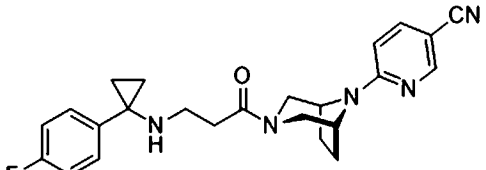
плотно закрывали и нагревали при 120 °С в течение 3 дней. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между водой и метил-трет-бутиловым эфиром. Отделяли водный слой и снова экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали трет-бутил-3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 39%).

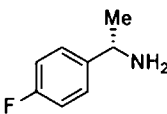
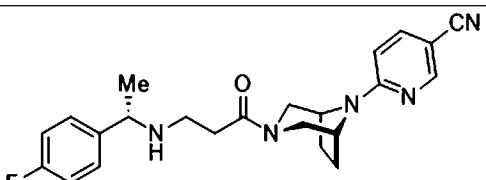
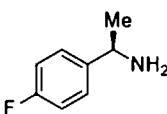
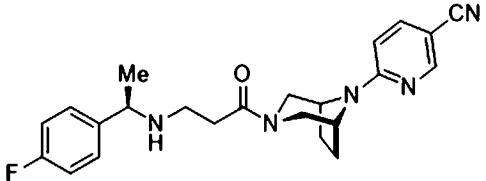
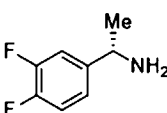
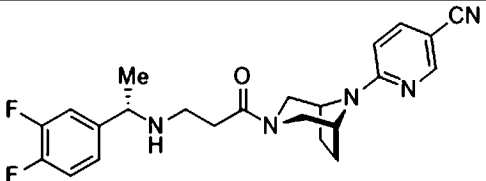
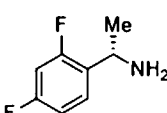
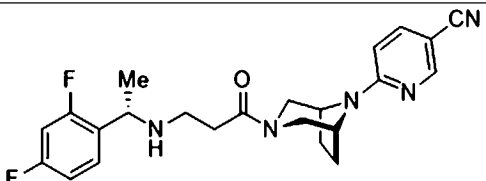
[0494] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,07 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (30 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). 3-((1-(3,4-Дифторфенил)циклопропил)амино)пропановую кислоту, полученную таким образом, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

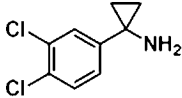
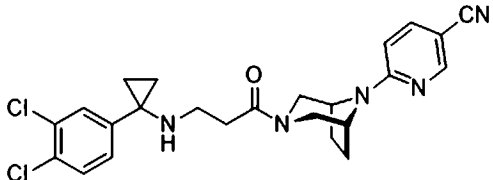
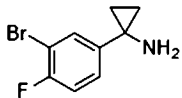
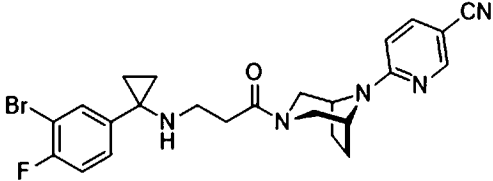
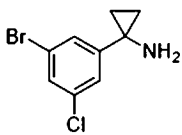
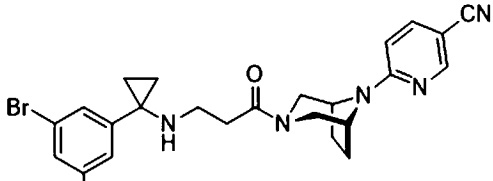
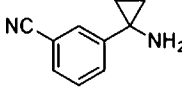
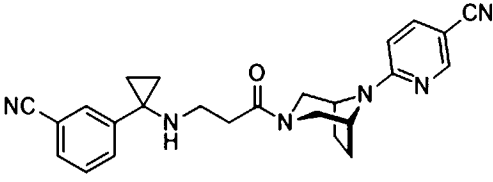
[0495] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропановую кислоту (1 экв.), полученную на предыдущей стадии, промежуточный амин 33 (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,39 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 20 минут. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc} \rightarrow 10:1$ (об./об.) EtOAc:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 83%). ЖХМС: $m/z=438,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMFSO}-d_6$): $\delta=8,51 \sim 8,50$ (м, 1H), 7,98 (дд, $J=9,0, 4,6$ Гц, 1H), 7,40 (шс, 1H), 7,32 (шс, 1H), 7,12 (шс, 1H), 6,94 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,13 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,61 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,17 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 2,75 $\sim$ 2,73 (м, 1H), 2,64 $\sim$ 2,61 (м, 1H), 2,32 $\sim$ 2,29 (м, 1H), 1,91 $\sim$ 1,86 (м, 3H), 1,80 $\sim$ 1,76 (м, 1H), 1,62 $\sim$ 1,59 (м, 1H), 0,92 (шс, 4H).

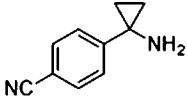
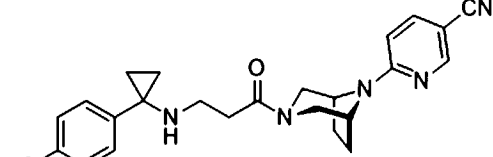
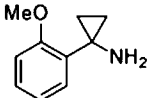
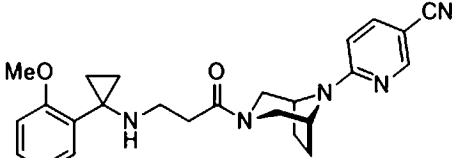
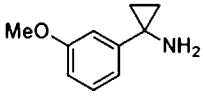
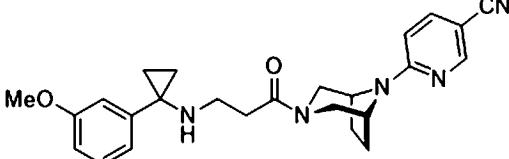
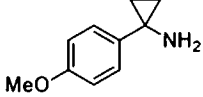
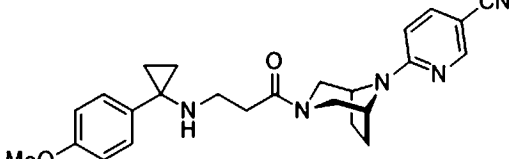
[0496] Следующие примеры получали аналогично примеру 1, но используя вместо гидрохлорида 1-(3,4-дифторфенил)циклопропиламина соответствующий амин на стадии 1:

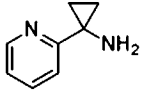
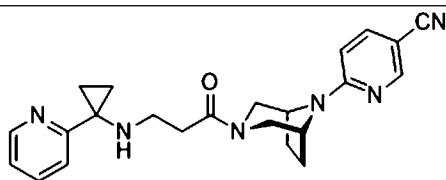
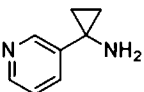
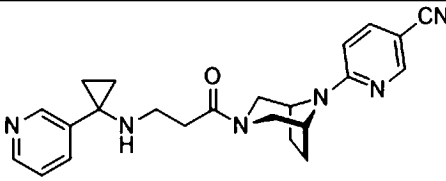
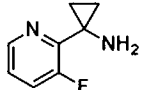
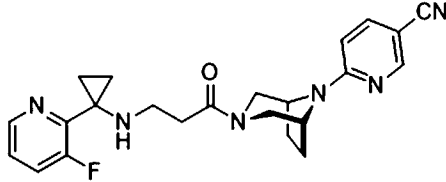
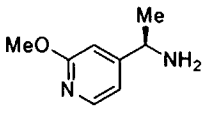
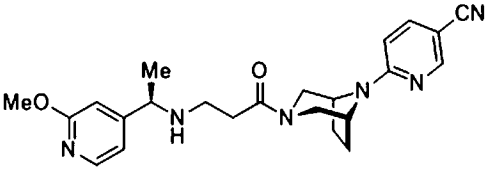
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)

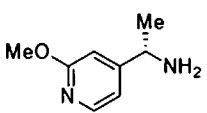
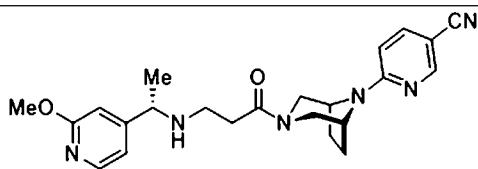
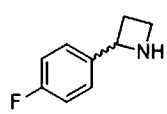
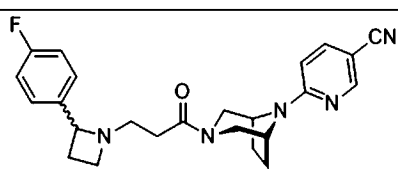
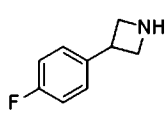
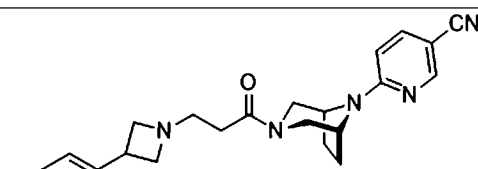
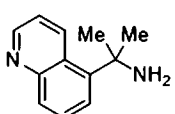
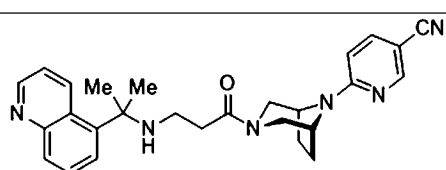
2	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-фенилциклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	402,2 [M+H] ⁺
3	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(2-фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,2 [M+H] ⁺
4	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(3-фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,2 [M+H] ⁺
5	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(4-фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,2 [M+H] ⁺

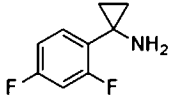
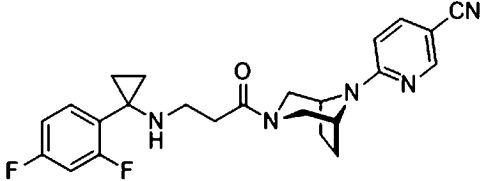
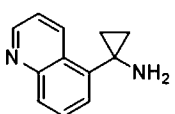
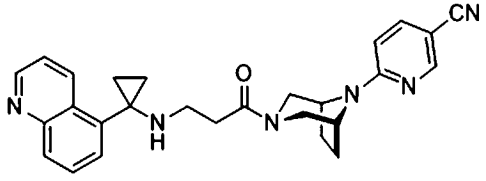
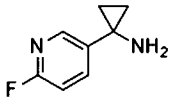
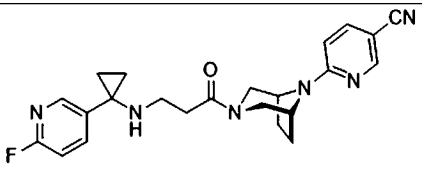
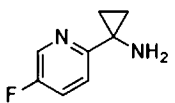
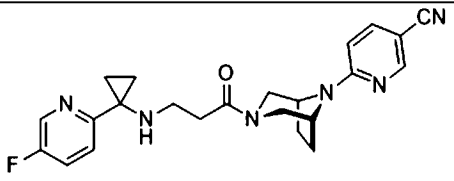
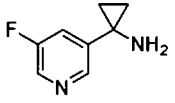
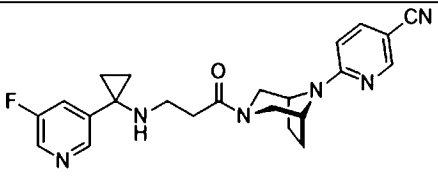
6	 (Enamine)	 6-(3-(3-(((S)-1-(4-фторфенил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	408,2 [M+H] ⁺
7	 (Enamine)	 6-(3-(3-(((R)-1-(4-фторфенил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	408,2 [M+H] ⁺
8	 (AstaTech)	 6-(3-(3-(((S)-1-(3,4-дифторфенил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺
9	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-(((S)-1-(2,4-дифторфенил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺

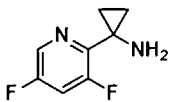
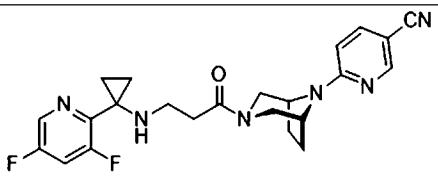
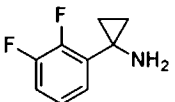
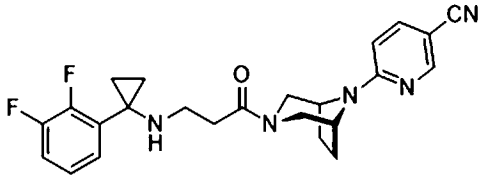
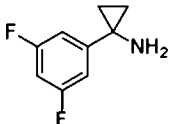
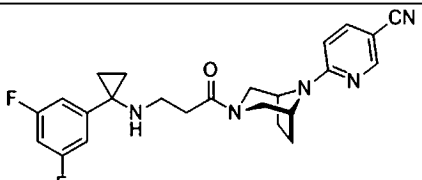
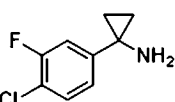
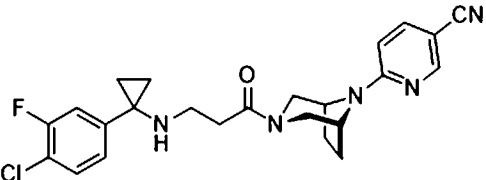
10	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3,4- дихлорфенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	470,0, 472,0 [M+H]⁺
11	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3-бром-4- фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	498,0, 500,0 [M+H]⁺
12	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3-бром-5- хлорфенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	514,0, 516,0 [M+H]⁺
13	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3- цианофенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	427,2 [M+H]⁺

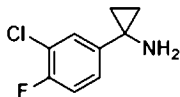
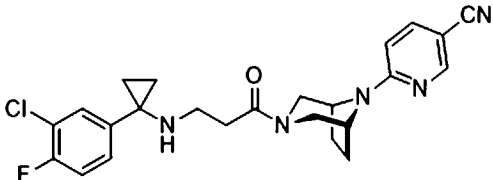
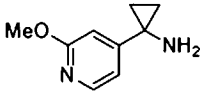
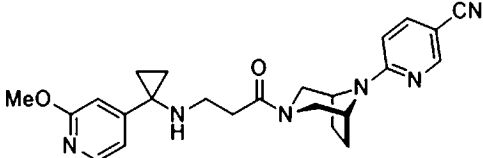
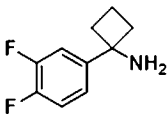
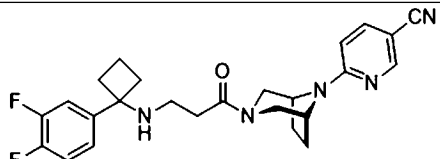
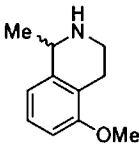
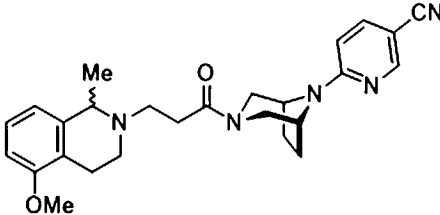
14	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(4- цианофенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	427,2 [M+H] ⁺
15	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(2- метоксифенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
16	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3- метоксифенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
17	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(4- метоксифенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺

18	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(пиридин-2-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	403,2 [M+H] ⁺
19	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(пиридин-3-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	403,2 [M+H] ⁺
20	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1-(3-фторпиридин-2-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	421,1 [M+H] ⁺
21	 (ArkPharm)	 6-(3-(3-(((R)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	421,2 [M+H] ⁺

22	 (ArkPharm)	 6-(3-(3-(((S)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	421,2 [M+H] ⁺
23	 (Enamine)	 Рацемический 6-(3-(3-(2-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,2 [M+H] ⁺
24	 (AstaTech)	 6-(3-(3-(4-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,2 [M+H] ⁺
25	 (Enamine)	 6-(3-(3-((2-(хинолин-5-ил)пропан-2-ил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	455,4 [M+H] ⁺

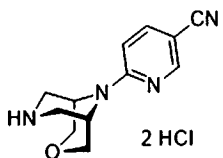
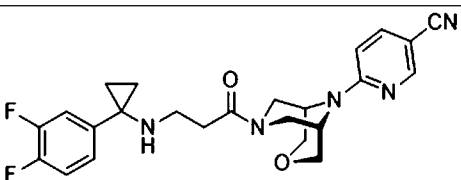
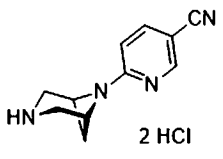
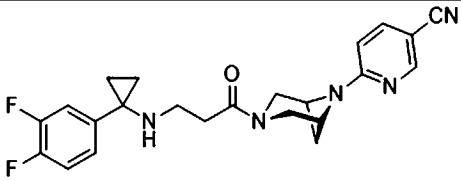
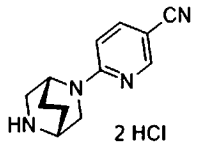
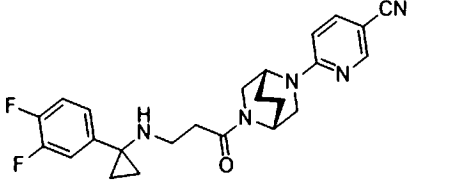
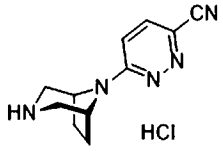
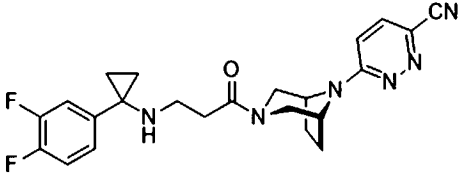
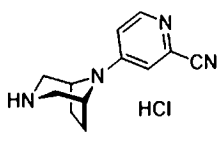
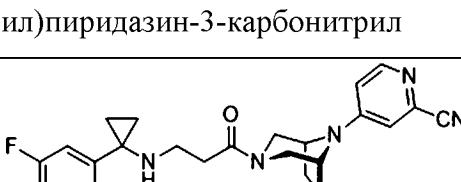
26	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	438,1 [M+H] ⁺
27	 Промежуточный амин 1	 6-(3-(3-((1-(хинолин-5-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	453,1 [M+H] ⁺
28	 Промежуточный амин 2	 6-(3-(3-((1-(6-фторпиридин-3-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	421,2 [M+H] ⁺
29	 Промежуточный амин 3	 6-(3-(3-((1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	421,2 [M+H] ⁺
30	 Промежуточный амин 4	 6-(3-(3-((1-(5-фторпиридин-3-	421,2 [M+H] ⁺

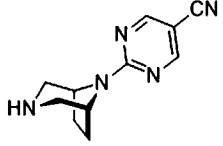
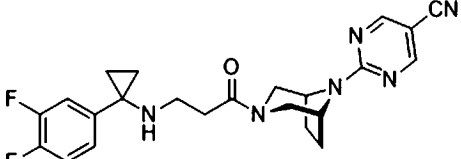
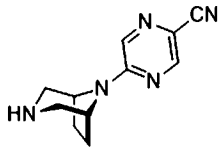
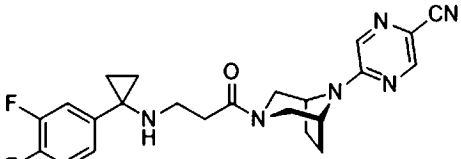
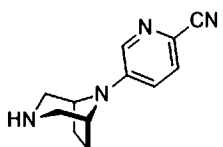
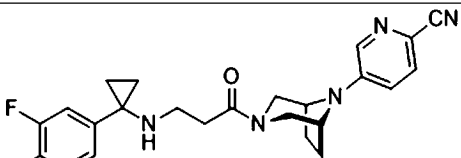
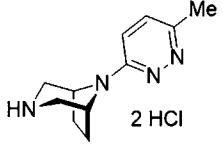
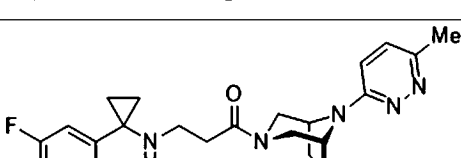
		ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
31	 Промежуточный амин 5	 6-(3-(3-((1-(3,5-дифторпиридин-2- ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	439,1 [M+H] ⁺
32	 Промежуточный амин 6	 6-(3-(3-((1-(2,3- дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	438,1 [M+H] ⁺
33	 Промежуточный амин 7	 6-(3-(3-((1-(3,5- дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	438,1 [M+H] ⁺
34	 Промежуточный амин 10	 6-(3-(3-((1-(4-хлор-3- фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	454,0 456,0 [M+H] ⁺

35	 Промежуточный амин 11	 6-(3-(3-((1-(3-хлор-4-фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	454,0 456,0 [M+H]⁺
36	 Промежуточный амин 17	 6-(3-(3-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	433,1 [M+H]⁺
37	 Промежуточный амин 26	 6-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклобутил)амино)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	452,2 [M+H]⁺
38	 Промежуточный амин 32	 Рацемический 6-(3-(3-(5-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропаноил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	446,2 [M+H]⁺

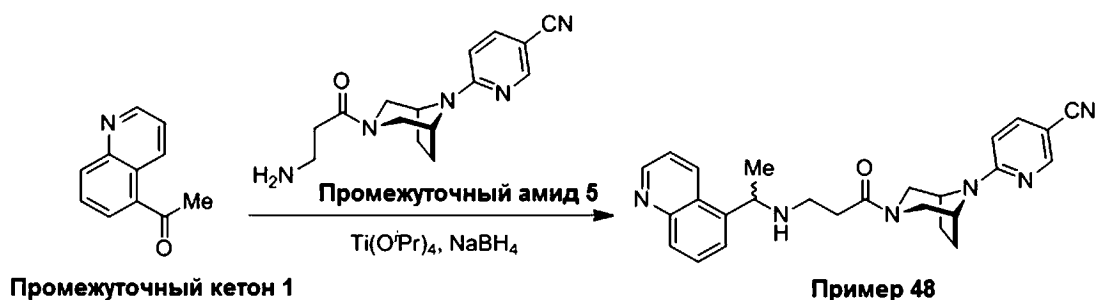
[0497] Следующие примеры получали аналогично примеру 1, но используя вместо промежуточного амина 33 соответствующий амин на стадии 3:

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
--------	---------------	-----------	---------------

39	 Промежуточный амин 34	 6-(7-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинитрил	454,1 [M+H] ⁺
40	 Промежуточный амин 35	 6-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)никотинитрил	424,1 [M+H] ⁺
41	 Промежуточный амин 37	 6-((1R,4R)-5-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)никотинитрил	438,1 [M+H] ⁺
42	 Промежуточный амин 40	 6-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-карбонитрил	439,2 [M+H] ⁺
43	 Промежуточный амин 43	 4-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)никотинитрил	438,2 [M+H] ⁺

	амин 41	дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)пиколинонитрил	
44	 Промежуточный амин 42	 2-(3-(3-((1-(3,4- дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)пиримидин-5-карбонитрил	439,2 [M+H] ⁺
45	 Промежуточный амин 43	 5-(3-(3-((1-(3,4- дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиразин-2- карбонитрил	439,3 [M+H] ⁺
46	 Промежуточный амин 44	 5-(3-(3-((1-(3,4- дифторфенил)циклопропил)амино)пропаноил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)пиколинонитрил	438,3 [M+H] ⁺
47	 Промежуточный амин 46	 3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)амино)- 1-(8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропан-1-он	428,5 [M+H] ⁺

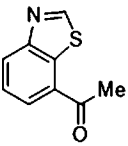
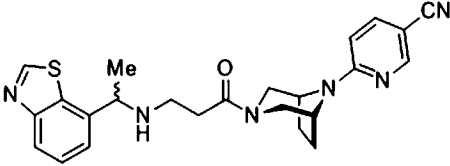
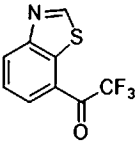
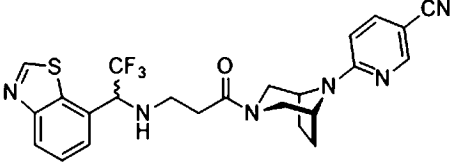
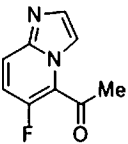
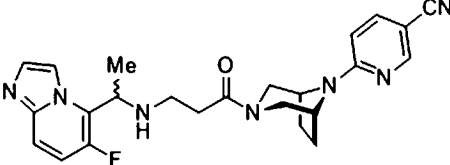
[0498] Пример 48: Получение рацемического 6-(3-(3-((1-(хинолин-5-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила



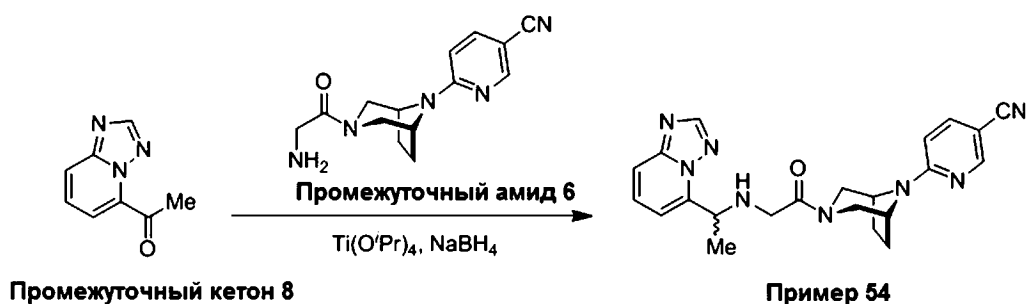
[0499] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли Промежуточный кетон 1 (1,2 экв.) и промежуточный амид 5 (1 экв.) в метаноле (0,12 М). Затем в реакционную смесь добавляли изопропоксид титана (IV) (3 экв., Combi-Blocks) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 24 часов. Наконец, одной порцией быстро добавляли боргидрид натрия (3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем гасили реакционную смесь водой и удаляли летучие вещества в вакууме. Полученный остаток напрямую очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 3:2 (об./об.) H₂O:MeOH+0,1% NH₄HCO₃ □ 2:3 (об./об.) H₂O:MeOH+0,1% NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 17%). ЖХМС: m/z=441,2 [M+H]⁺; 1H ЯМР (метанол-d₄) δ=8,91 ~ 8,78 (м, 2H), 8,43 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,99 ~ 7,90 (м, 1H), 7,87 ~ 7,70 (м, 3H), 7,65 ~ 7,50 (м, 1H), 6,84 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J=12,9 Гц, 1H), 4,24 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,73 ~ 3,60 (м, 1H), 3,31 ~ 3,22 (м, 1H), 2,97 ~ 2,41 (м, 5H), 2,01 (с, 2H), 1,87 ~ 1,66 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 3H).

[0500] Следующие примеры получали аналогично примеру 48, но используя вместо промежуточного кетона 1 соответствующий кетон:

Пример	Исходный кетон	Структура	ЖХМС (m/z)
49		 Рацемический 6-(3-(3-((2-гидрокси-2-метил-1-фенилпропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабicyclo[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	434,2 [M+H] ⁺ +
50		 Рацемический 6-(3-(3-((1-(3-метоксихинолин-5-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-	471,4 [M+H] ⁺ +

		диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	
51	 Промежуточный кетон 4	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(бензо[d]тиазол-7-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	447,2 [M+H] +
52	 Промежуточный кетон 6	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(бензо[d]тиазол-7-ил)-2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	501,5 [M+H] +
53	 Промежуточный кетон 7	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)этил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	448,4 [M+H] +

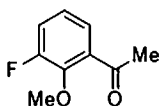
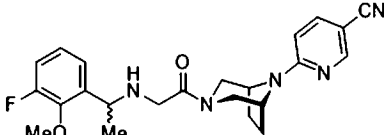
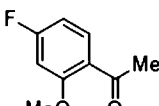
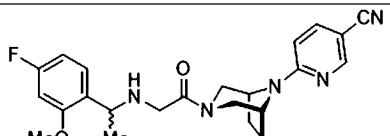
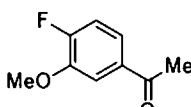
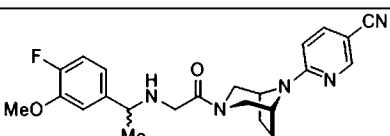
[0501] Пример 54: Получение рацемического 6-(3-((1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила

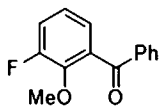
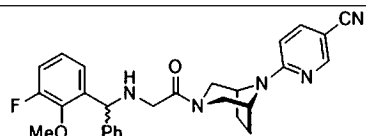


[0502] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный кетон 8 (1 экв.) и промежуточный амид 6 (1 экв.) в метаноле (0,07 М). Затем в реакционную смесь добавляли изопропоксид титана (IV) (3 экв., Combi-Blocks) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Наконец, по частям добавляли боргидрид натрия (3 экв., Sigma-Aldrich) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 3,5 часа. Затем гасили реакционную смесь водой и удаляли летучие вещества в вакууме. Полученный остаток напрямую

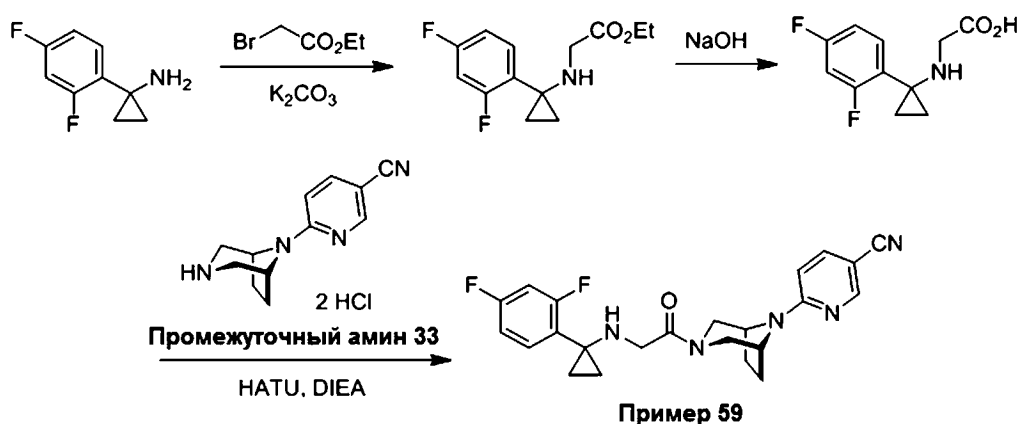
очищали методом обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 3:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% NH₄HCO₃ □ 1:1 (об./об.) H₂O:MeOH+0,1% NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 37%). ЖХМС: m/z=417,5 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (метанол-d₄) δ=8,46 ~ 8,38 (м, 2H), 7,78 ~ 7,68 (м, 3H), 7,28 (к, J=4,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,72 ~ 4,59 (м, 3H), 4,18 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,61 ~ 3,48 (м, 2H), 3,38 ~ 3,22 (м, 2H), 2,91 (дд, J=13,0, 5,4 Гц, 1H), 1,99 (с, 2H), 1,82 ~ 1,67 (м, 2H), 1,62 (дд, J=6,8, 2,8 Гц, 3H).

[0503] Следующие примеры получали аналогично примеру 54, но используя вместо промежуточного кетона 8 соответствующий кетон. Для синтеза примера 55 и примера 56 также использовали вместо изопропоксида титана (IV) уксусную кислоту (10 экв., Sigma-Aldrich), и также вместо боргидрида натрия использовали цианоборгидрид натрия (1,5 экв., Sigma-Aldrich):

Пример	Исходный кетон	Структура	ЖХМС (m/z)
55	 (Combi-Blocks)	 Рацемический 6-(3-((1-(3-фтор-2-метоксифенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,2 [M+H] ⁺
56	 (Combi-Blocks)	 Рацемический 6-(3-((1-(4-фтор-2-метоксифенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] ⁺
57	 (Combi-Blocks)	 Рацемический 6-(3-((1-(4-фтор-3-метоксифенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,2 [M+H] ⁺

58	 Промежуточный кетон 9	 Рацемический 6-(3-(((4-фтор-3-метоксифенил)(фенил)methyl)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	486,2 [M+H] ⁺
----	--	---	-----------------------------

[0504] Пример 59: Получение 6-(3-(((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила



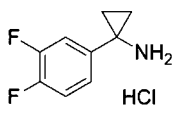
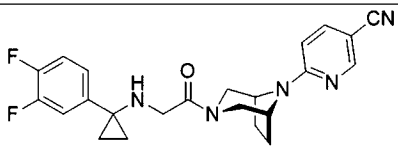
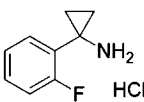
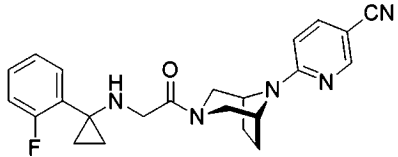
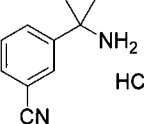
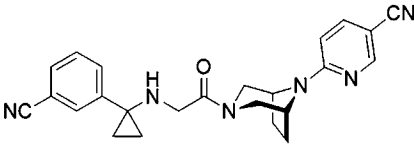
[0505] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 1-(2,4-дифторфенил)циклопропан-1-амин (1 экв., Combi-Blocks) и карбонат калия (2,5 экв., Sigma-Aldrich) в 6:1 (об./об.) растворе MeCN и воды (0,14 M). Затем к полученному раствору осторожно, по каплям добавляли этилбромацетат (1 экв., Sigma-Aldrich) в течение 5 минут и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали этил-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)глицинат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 66%).

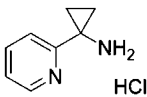
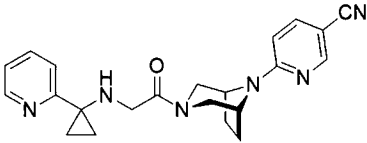
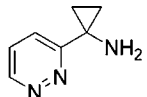
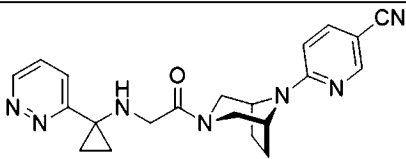
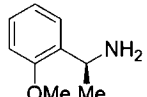
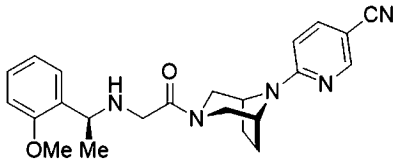
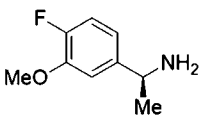
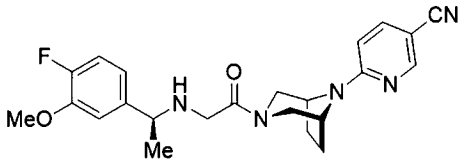
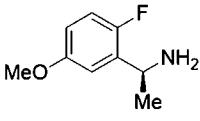
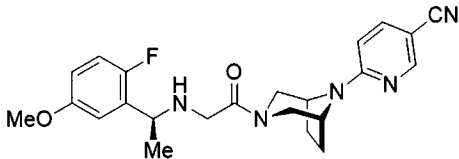
[0506] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)глицинат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в 1:1 (об./об.) растворе ТГФ и метанола (0,11 M). Затем к полученному раствору добавляли гидроксид натрия (3 экв., 1 M раствор в воде, Fisher Scientific) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем доводили pH реакционной смеси до ~3 с помощью 1 M водного раствора HCl и удаляли летучие вещества в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между водой и 2-метилтетрагидрофураном. Отделяли органический слой, дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После

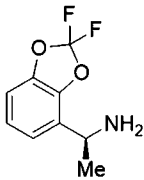
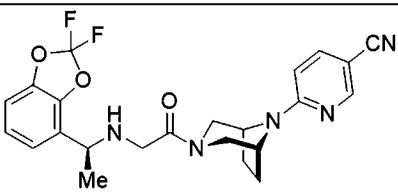
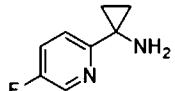
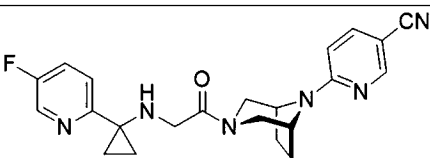
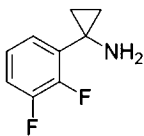
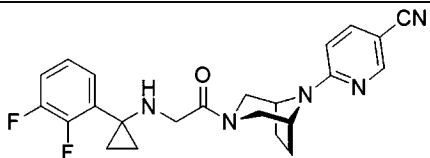
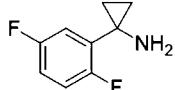
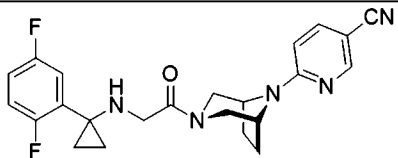
концентрирования в вакууме фильтрата, полученного таким образом, получали (1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)глицин в виде белого твердого вещества (выход 99%).

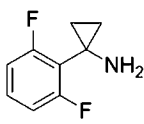
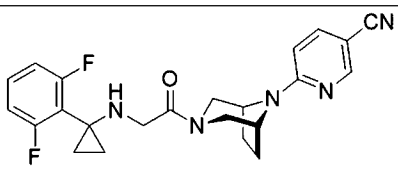
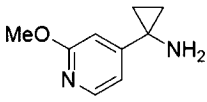
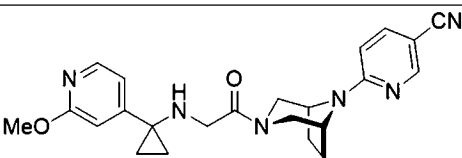
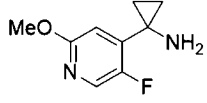
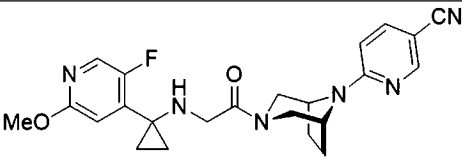
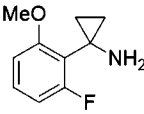
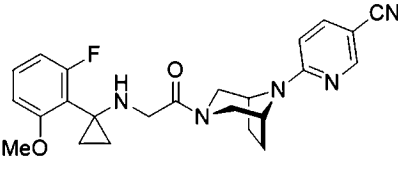
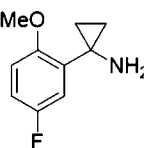
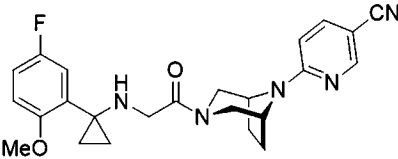
[0507] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли (1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)глицин (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, промежуточный амин 33 (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,21 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 3 часа. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 47%). ЖХМС: $m/z=424,1$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): $\delta=8,49$ (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,43 ~ 7,38 (м, 1H), 7,15 ~ 7,11 (м, 1H), 6,97 ~ 6,93 (м, 1H), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,66 (шс, 2H), 3,93 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,53 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,42 ~ 3,38 (м, 1H), 3,14 ~ 3,09 (м, 2H), 2,65 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,90 ~ 1,85 (м, 3H), 1,75 ~ 1,72 (м, 1H), 1,48 ~ 1,45 (м, 1H), 0,92 ~ 0,90 (м, 2H), 0,77 ~ 0,75 (м, 2H).

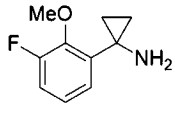
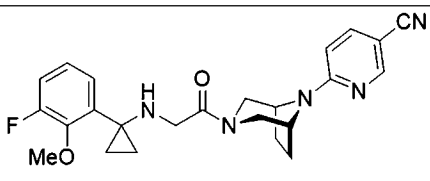
[0508] Следующие примеры получали аналогично примеру 59, но используя вместо 1-(2,4-дифторфенил)циклопропан-1-амин соответствующий амин на стадии 1:

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
60	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(3,4-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] ⁺
61	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(2-фторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	406,2 [M+H] ⁺
62	 (Enamine)	 6-(3-((1-(3-	413,1 [M+H] ⁺

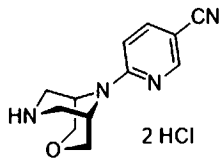
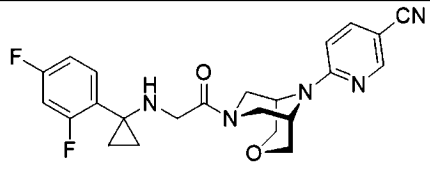
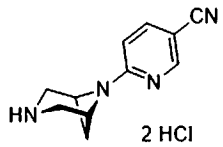
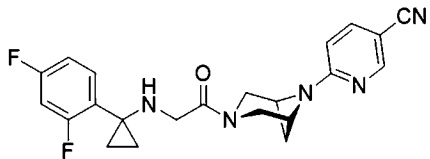
		цианофенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
63	 (Enamine)	 6-(3-(((1-(пиридин-2- ил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	389,1 [M+H]⁺
64	 (AstaTech)	 6-(3-(((1-(пиридазин-3- ил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	390,2 [M+H]⁺
65	 (Alfa Aesar)	 6-(3-(((S)-1-(2-метоксифенил)этил)глицил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	406,2 [M+H]⁺
66	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(((S)-1-(4-фтор-3- метоксифенил)этил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	424,2 [M+H]⁺
67	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(((S)-1-(3-фтор-4- метоксифенил)этил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	424,2 [M+H]⁺

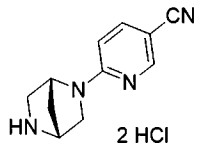
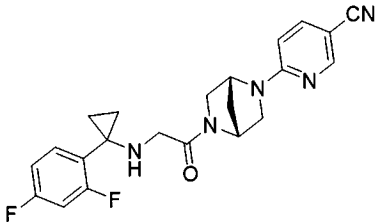
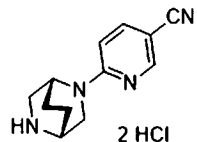
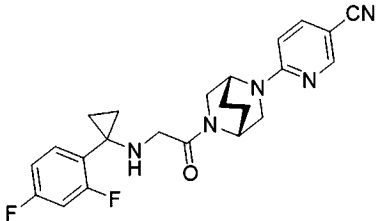
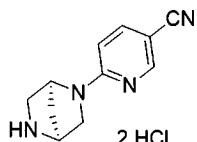
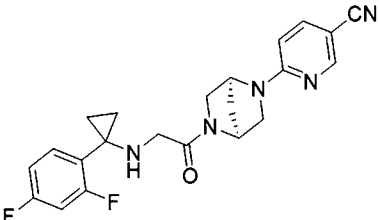
		6-(3-(((S)-1-(2-фтор-5-метоксифенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
68	 (AstaTech)	 6-(3-(((S)-1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	456,1 [M+H] ⁺
69	 Промежуточный амин 3	 6-(3-(((1-(5-фторпиридин-2-ил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	407,2 [M+H] ⁺
70	 Промежуточный амин 6	 6-(3-(((1-(2,3-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	424,1 [M+H] ⁺
71	 Промежуточный амин 8	 6-(3-(((1-(2,5-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	424,1 [M+H] ⁺

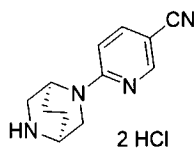
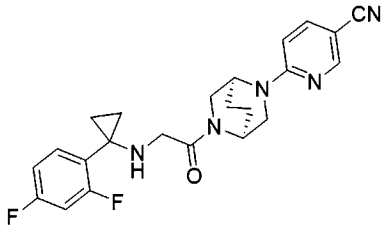
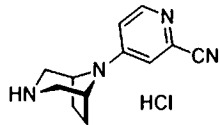
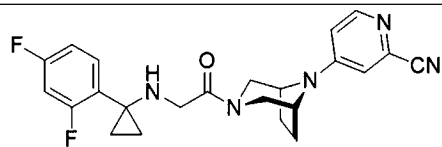
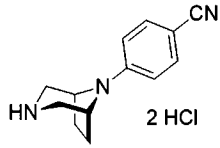
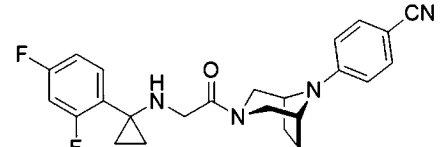
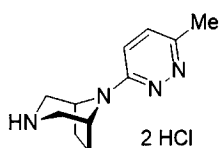
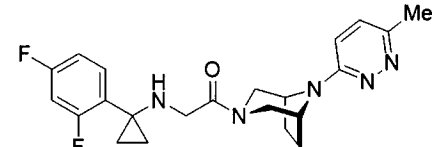
72	 Промежуточный амин 9	 6-(3-((1-(2,6- дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабicyclo[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] ⁺
73	 Промежуточный амин 17	 6-(3-((1-(2-метокси- пиридин-4- ил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабicyclo[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	419,2 [M+H] ⁺
74	 Промежуточный амин 18	 6-(3-((1-(5-фтор-2-метокси- пиридин-4- ил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабicyclo[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	437,1 [M+H] ⁺
75	 Промежуточный амин 19	 6-(3-((1-(2-фтор-6- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабicyclo[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺
76	 Промежуточный амин 20	 6-(3-((1-(5-фтор-2- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-	436,1 [M+H] ⁺

		диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	
77	 Промежуточный амин 21	 6-(3-((1-(3-фтор-2-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺

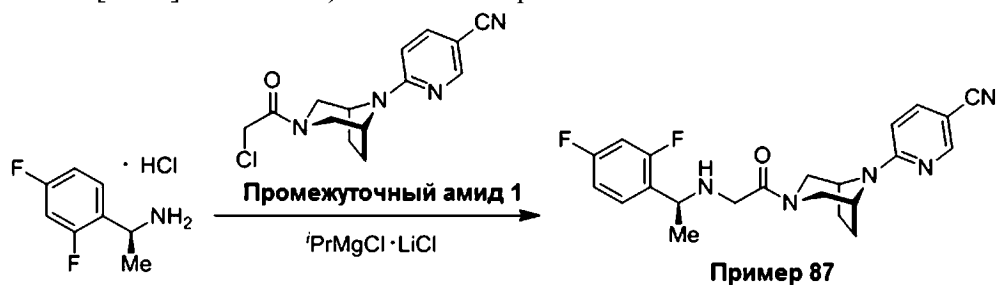
[0509] Следующие примеры получали аналогично примеру 59, но используя вместо промежуточного амина 33 соответствующий амин на стадии 3:

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
78	 Промежуточный амин 34	 6-(7-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинонитрил	440,0 [M+H] ⁺
79	 Промежуточный амин 35	 6-(3-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)никотинонитрил	410,1 [M+H] ⁺

80	 Промежуточный амин 36	 6-((1R,4R)-5-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]гептан-2- ил)никотинитрил	410,2 [M+H] +
81	 Промежуточный амин 37	 6-((1R,4R)-5-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2- ил)никотинитрил	424,1 [M+H] +
82	 Промежуточный амин 38	 6-((1S,4S)-5-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]гептан-2- ил)никотинитрил	410,2 [M+H] +

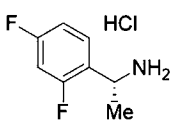
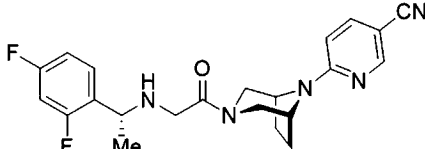
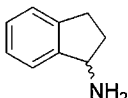
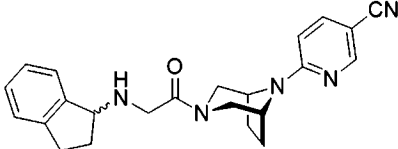
83	 Промежуточный амин 39	 6-((1S,4S)-5-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2- ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] +
84	 Промежуточный амин 41	 4-(3-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)пиколонитрил	424,1 [M+H] +
85	 Промежуточный амин 45	 4-(3-((1-(2,4- дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бензонитрил	423,1 [M+H] +
86	 Промежуточный амин 46	 2-((1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)амино)-1- (8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)этан-1-он	414,2 [M+H] +

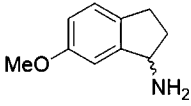
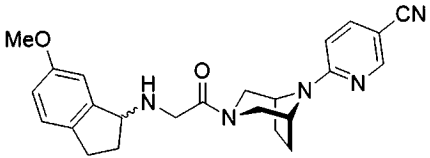
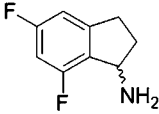
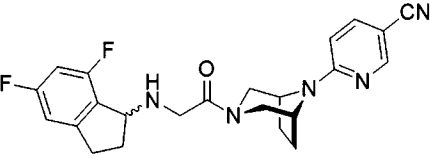
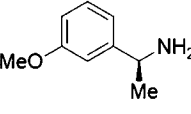
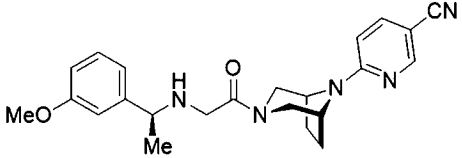
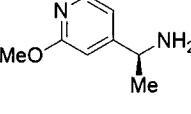
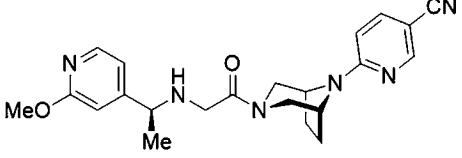
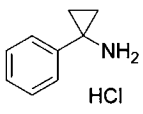
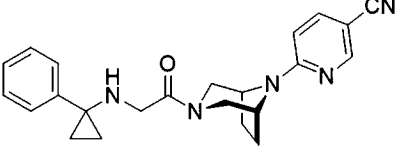
[0510] Пример 87: Получение 6-(3-(((S)-1-(2,4-дифторфенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила

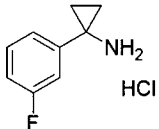
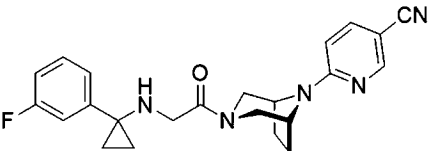
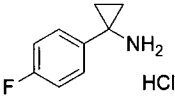
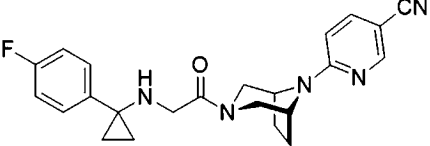
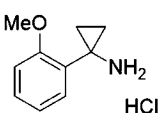
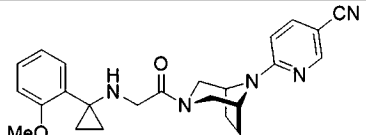
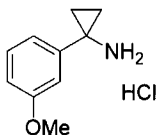
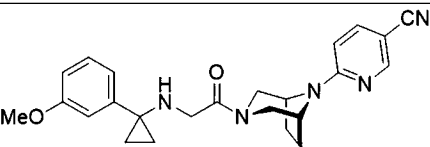
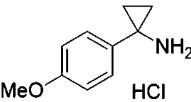
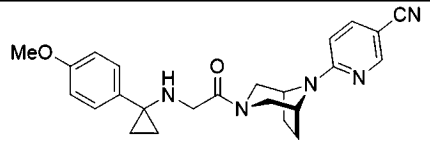


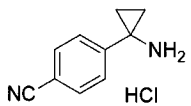
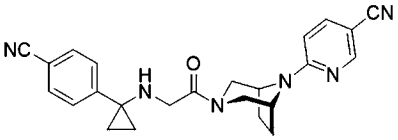
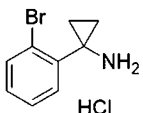
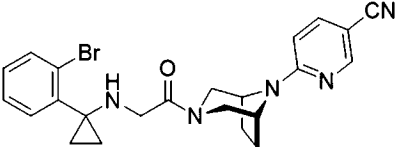
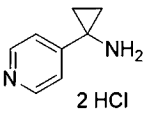
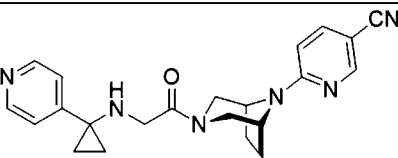
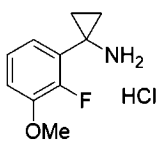
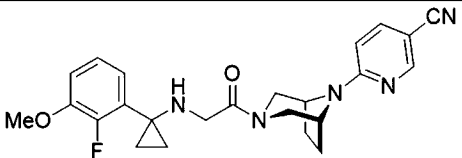
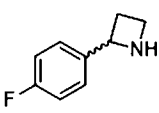
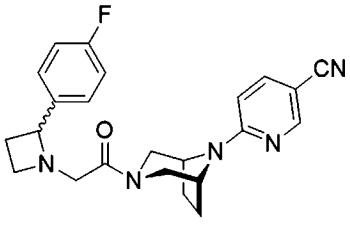
[0511] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли свежеполученный в форме свободного основания гидрохлорид (S)-1-(2,4-дифторфенил)этан-1-амина (1 экв., AstaTech) в ТГФ (0,36 М). Затем в смесь по каплям добавляли реагент Гриньяра Turbo (1,3 экв., 1,3 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich) в течение 15 минут и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре еще на 3 часа. Наконец, одной порцией быстро добавляли промежуточный амид 1 (1 экв.) и нагревали реакционный раствор при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор NH_4Cl , и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc} \rightarrow 10:1$ (об./об.) $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход 11%). ЖХМС: $m/z=412,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8,49$ (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,87 (дт, $J=9,0, 2,5$ Гц, 1H), 7,54 ~ 7,48 (м, 1H), 7,16 ~ 7,10 (м, 1H), 7,08 ~ 7,02 (м, 1H), 6,90 (дд, $J=9,0, 4,5$ Гц, 1H), 4,70 (шс, 1H), 4,64 (шс, 1H), 4,11 ~ 4,06 (м, 1H), 4,10 ~ 3,94 (м, 1H), 3,50 (т, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,36 ~ 3,31 (м, 1H), 3,16 ~ 3,11 (м, 1H), 3,09 ~ 3,03 (м, 1H), 2,77 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,94 ~ 1,83 (м, 2H), 1,77 ~ 1,69 (м, 1H), 1,64 ~ 1,55 (м, 1H), 1,26 (дд, $J=6,5, 2,5$ Гц, 3H).

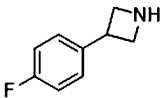
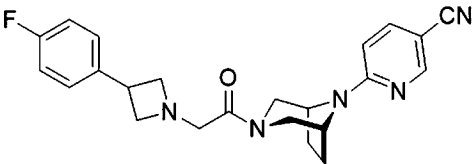
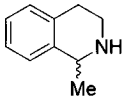
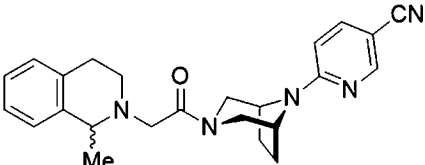
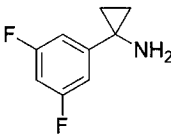
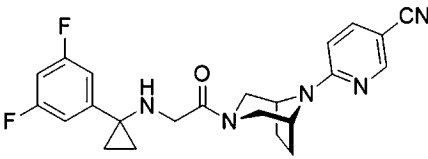
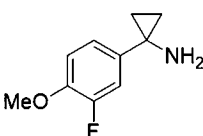
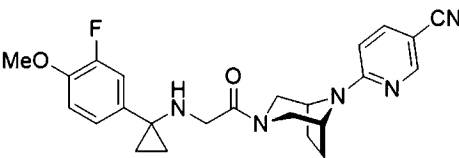
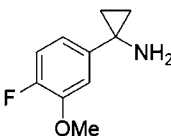
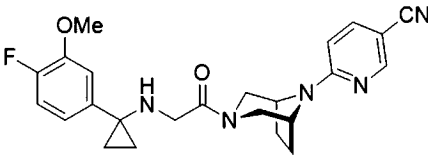
[0512] Следующие примеры получали аналогично примеру 87, но используя вместо гидрохлорида (S)-1-(2,4-дифторфенил)этан-1-амина соответствующий амин:

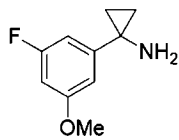
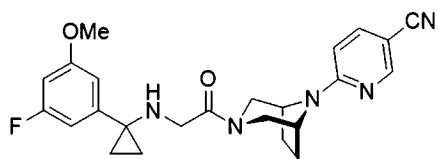
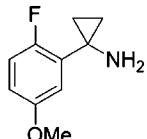
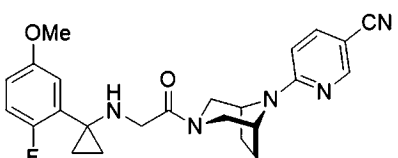
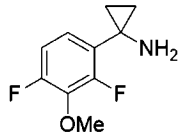
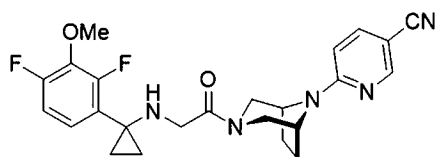
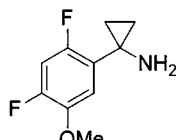
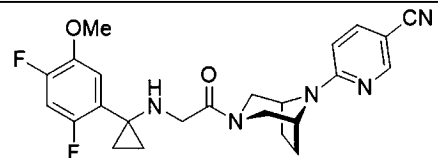
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
88	 (AstaTech)	 6-(3-(((S)-1-(2,4-дифторфенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
89	 (Combi-Blocks)	 Рацемический 6-(3-((2,3-dihydro-1H-инден-1-ил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	388,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

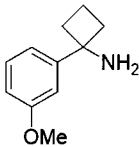
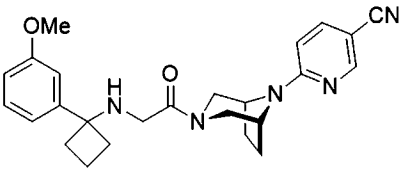
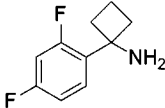
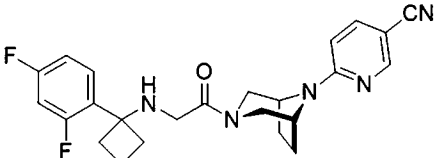
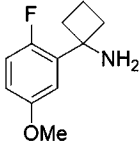
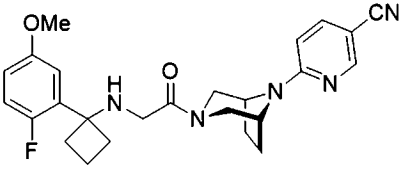
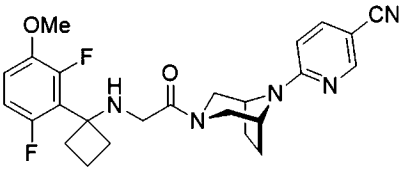
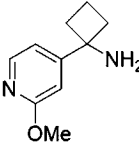
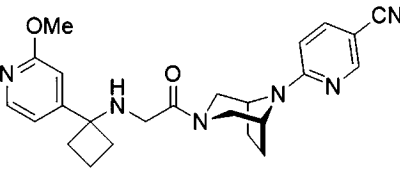
90	 (Combi-Blocks)	 Рацемический 6-(3-(((6-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	418,2 [M+H] ⁺
91	 (AstaTech)	 Рацемический 6-(3-(((5,7-дифтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] ⁺
92	 (AstaTech)	 6-(3-(((S)-1-(3-метоксифенил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	406,1 [M+H] ⁺
93	 (AstaTech)	 6-(3-(((S)-1-(2-метоксипиридин-4-ил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	407,1 [M+H] ⁺
94	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-фенилциклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	388,2 [M+H] ⁺

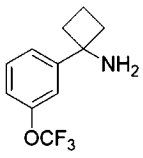
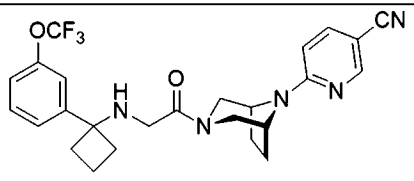
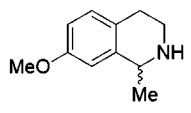
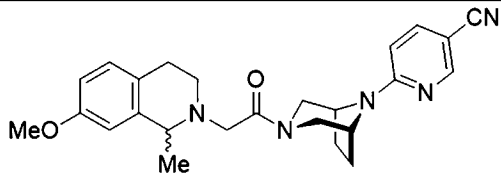
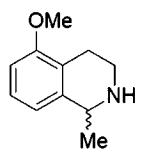
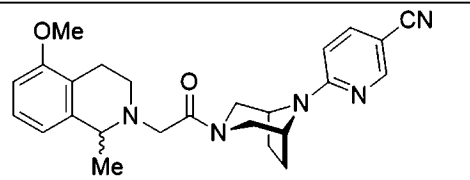
95	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(3-фторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	406,1 [M+H] ⁺
96	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(4-фторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	406,1 [M+H] ⁺
97	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(2-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	418,2 [M+H] ⁺
98	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(3-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	418,2 [M+H] ⁺
99	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(3-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	418,2 [M+H] ⁺

100	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(4-цианофенил)циклопропил)глицил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	413,1 [M+H]⁺
101	 (Enamine)	 6-(3-((1-(2-бромфенил)циклопропил)глицил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	466,0, 468,0 [M+H]⁺
102	 (Combi-Blocks)	 6-(3-((1-(пиридин-4-ил)циклопропил)глицил)- 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	389,1 [M+H]⁺
103	 (Enamine)	 6-(3-((1-(2-фтор-3- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	436,2 [M+H]⁺
104	 (Enamine)	 Рацемический 6-(3-(2-(2-(4- фторфенил)азетидин-1-ил)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	406,2 [M+H]⁺

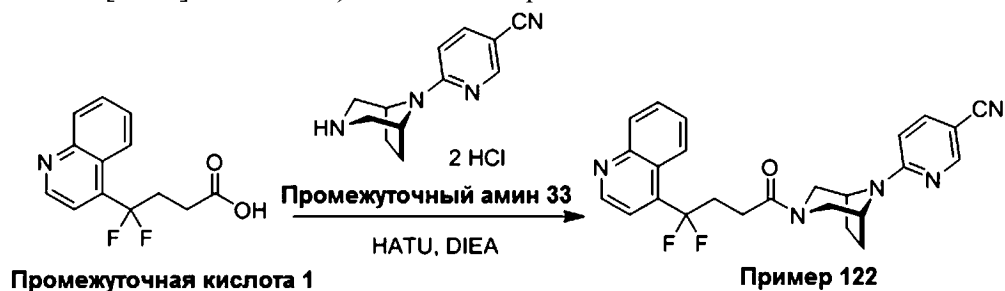
105	 (AstaTech)	 6-(3-(2-(3-(4-фторфенил)азетидин-1-ил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	406,2 [M+H] ⁺
106	 (AstaTech)	 Рацемический 6-(3-(2-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	402,2 [M+H] ⁺
107	 Промежуточный амин 7	 6-(3-((1-(3,5-дифторфенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] ⁺
108	 Промежуточный амин 13	 6-(3-((1-(3-фтор-4-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺
109	 Промежуточный	 6-(3-((1-(4-фтор-3-метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺

	амин 14	метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
110	 Промежуточный амин 15	 6-(3-((1-(3-фтор-5- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺
111	 Промежуточный амин 16	 6-(3-((1-(2-фтор-5- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] ⁺
112	 Промежуточный амин 22	 6-(3-((1-(2,4-дифтор-3- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	454,1 [M+H] ⁺
113	 Промежуточный амин 23	 6-(3-((1-(2,4-дифтор-5- метоксифенил)циклопропил)глицил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	454,1 [M+H] ⁺

114	 Промежуточный амин 24	 6-(3-((1-(3-метоксифенил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
115	 Промежуточный амин 25	 6-(3-((1-(2,4-дифторфенил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	438,1 [M+H] ⁺
116	 Промежуточный амин 27	 6-(3-((1-(2-фтор-5-метоксифенил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	450,1 [M+H] ⁺
117	 Промежуточный амин 28	 6-(3-((1-(2,6-дифтор-3-метоксифенил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	468,1 [M+H] ⁺
118	 Промежуточный		433,1 [M+H] ⁺

	амин 29	6-(3-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
119	 Промежуточный амин 30	 6-(3-((1-(3-(трифторметокси)фенил)циклобутил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	486,1 [M+H] ⁺
120	 Промежуточный амин 31	 Рацемический 6-(3-(2-(7-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	432,2 [M+H] ⁺
121	 Промежуточный амин 32	 Рацемический 6-(3-(2-(5-метокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	432,2 [M+H] ⁺

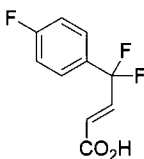
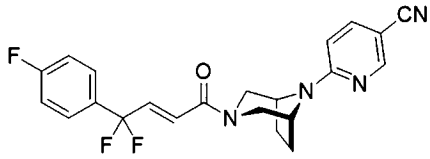
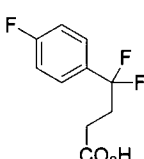
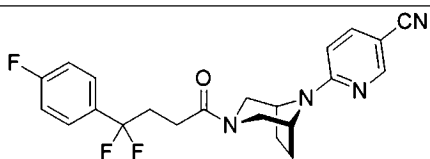
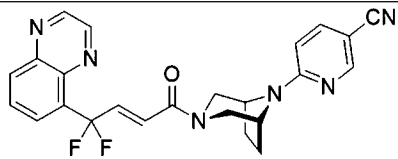
[0513] Пример 122: Получение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(хинолин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила

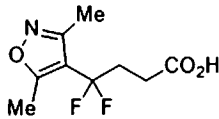
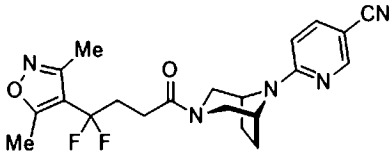
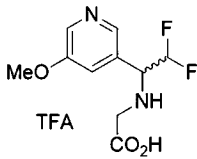
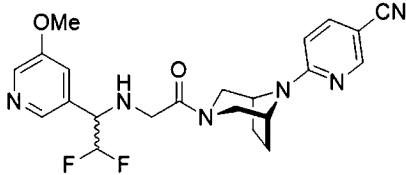
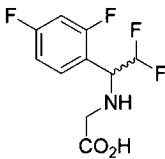
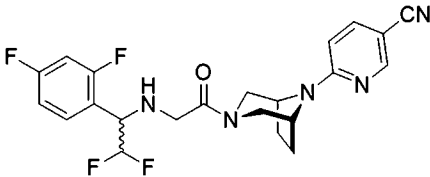
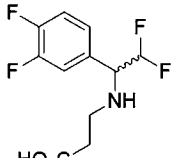
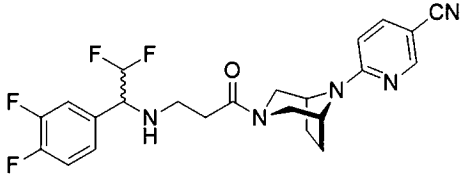
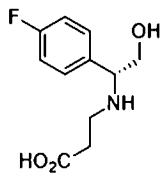
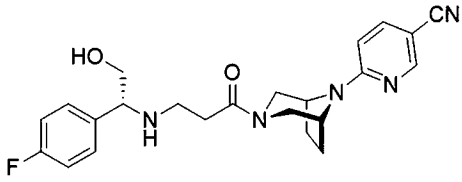


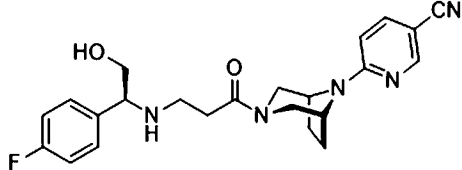
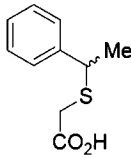
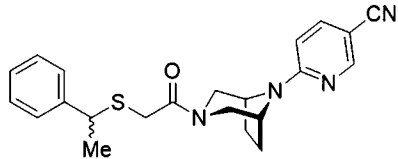
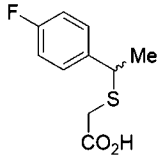
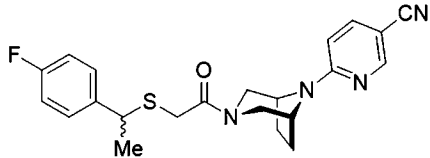
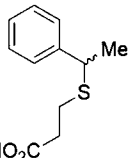
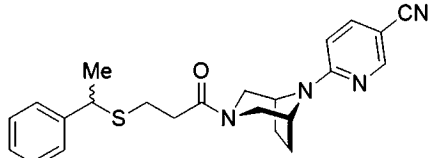
[0514] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой,

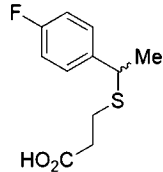
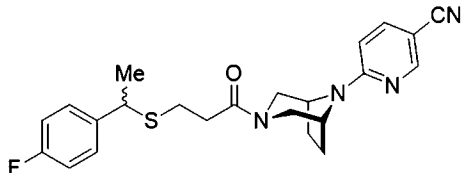
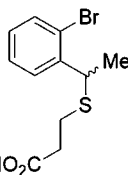
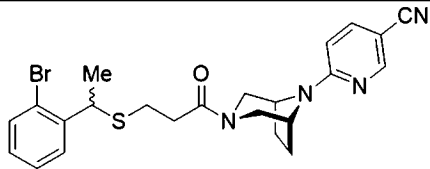
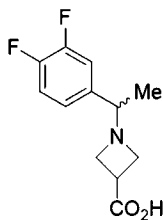
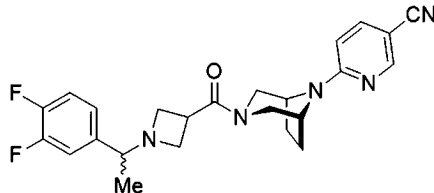
объединяли промежуточную кислоту 1 (1 экв.), промежуточный амин 33 (1,1 экв.) и HATU (1,2 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,08 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при комнатной температуре на 16 часов. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и последовательно промывали водой, 1 М водным раствором NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. Затем сушили органический слой над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 90%). ЖХМС: m/z=448,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ = 8,98 (дд, J=4,0, 1,5 Гц, 1H), 8,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,17 ~ 8,15 (м, 1H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,83 ~ 7,81 (м, 2H), 7,64 (дд, J=9,0, 4,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,06 (д, J=8,5 Гц, 1H), 3,66 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,23 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,75 ~ 2,66 (м, 4H), 2,50 ~ 2,44 (м, 1H), 1,92 ~ 1,88 (м, 2H), 1,83 ~ 1,79 (м, 1H), 1,59 ~ 1,56 (м, 1H).

[0515] Следующие примеры получали аналогично примеру 122, но используя вместо промежуточной кислоты 1 соответствующую кислоту:

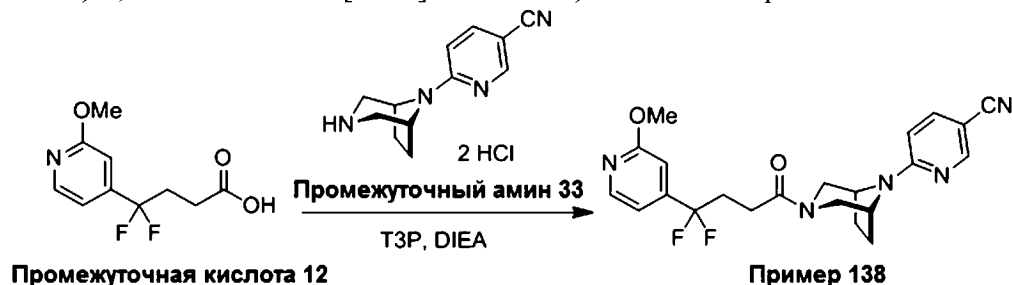
Пример	Исходная кислота	Структура	ЖХМС (m/z)
123	 Промежуточная кислота 2	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(4-фторфенил)бут-2-еноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	413,1 [M+H] ⁺
124	 Промежуточная кислота 3	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(4-фторфенил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	415,2 [M+H] ⁺
125	 Промежуточная кислота 15	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(хиноксалин-5-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	447,0 [M+H] ⁺

126	 Промежуточная кислота 16	 6-(3-(4-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-4,4-дифторбутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	416,1 [M+H] ⁺
127	 Промежуточная кислота 20	 Рацемический 6-(3-((2,2-дифтор-1-(5-метоксипиридин-3-ил)этил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	443,0 [M+H] ⁺
128	 Промежуточная кислота 21	 Рацемический 6-(3-((1-(2,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)глицил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	448,0 [M+H] ⁺
129	 Промежуточная кислота 22	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	462,0 [M+H] ⁺
130	 Промежуточная	 6-((3-(3-(((R)-1-(4-фторфенил)-2-	424,3 [M+H] ⁺

	кислота 23	гидроксиэтил)амино)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
131	 Промежуточная кислота 24	 6-((3-((3-(((S)-1-(4-фторфенил)-2- гидроксиэтил)амино)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	424,2 [M+H] ⁺
132	 Промежуточная кислота 25	 Рацемический 6-(3-(2-((1- фенилэтил)тио)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	393,1 [M+H] ⁺
133	 Промежуточная кислота 26	 Рацемический 6-(3-(2-((1-(4- фторфенил)этил)тио)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	411,1 [M+H] ⁺
134	 Промежуточная кислота 27	 Рацемический 6-(3-(3-((1- фенилэтил)тио)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	407,1 [M+H] ⁺

135	 Промежуточная кислота 28	 Рацемический 6-((3-((1-(4-фторфенил)этил)тио)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	425,1 [M+H] ⁺
136	 Промежуточная кислота 29	 Рацемический 6-((3-((1-(2-бромфенил)этил)тио)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	485,0, 487,0 [M+H] ⁺
137	 Промежуточная кислота 30	 Рацемический 6-(3-(1-(1-(3,4-дифторфенил)этил)азетидин-3-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	438,1 [M+H] ⁺

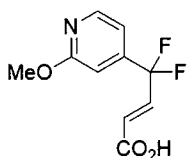
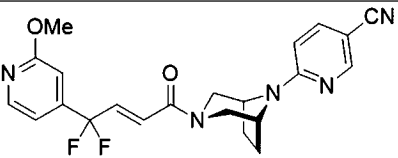
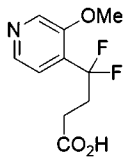
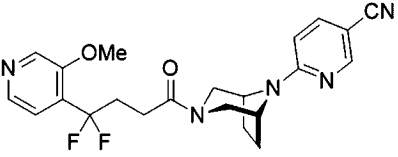
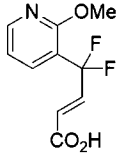
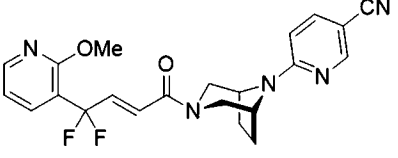
[0516] Пример 138: Получение 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила

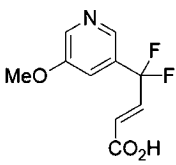
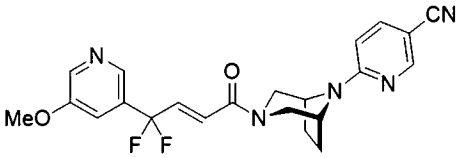
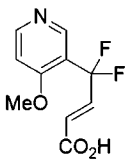
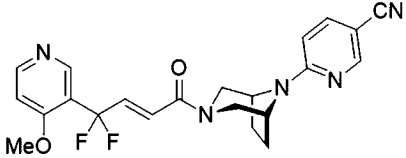
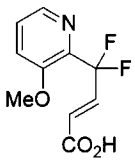
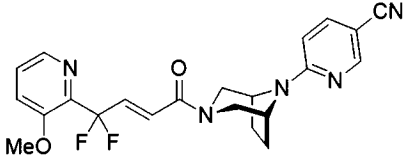
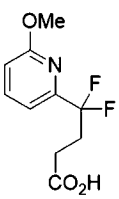
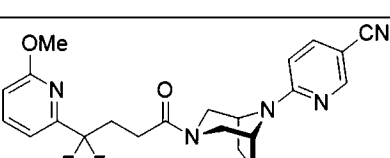
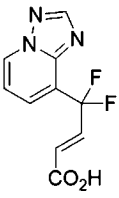
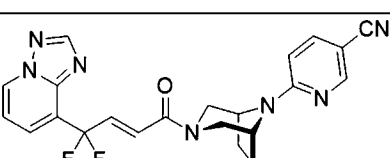
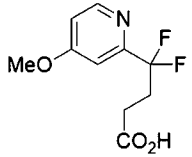
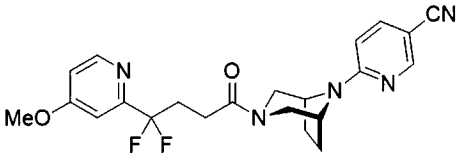


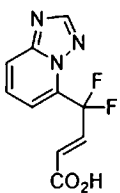
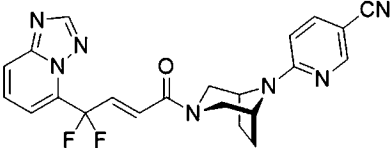
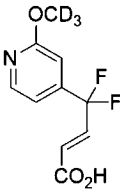
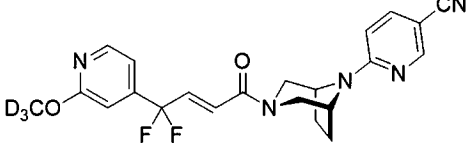
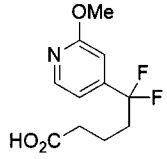
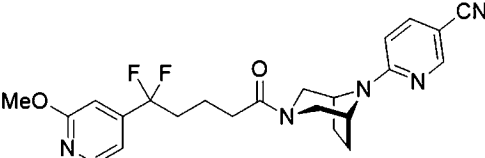
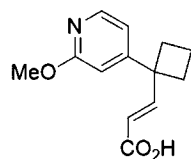
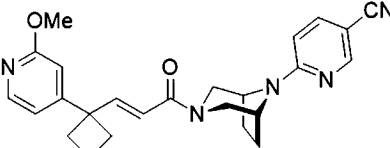
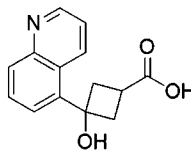
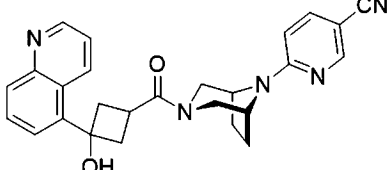
[0517] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточную кислоту 12 (1 экв.), промежуточный амин 33 (1,2 экв.) и DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,28 М). Затем в реакционную смесь добавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,4 экв., 50% мас. раствор в EtOAc, Sigma-Aldrich) и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при комнатной температуре на 1,5

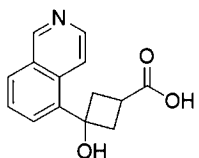
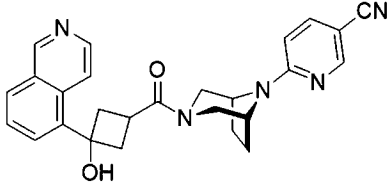
часа. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и последовательно промывали 1 М водным раствором NaOH, водой и насыщенным соевым раствором. Затем сушили органический слой над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 82%). ЖХМС: m/z=428,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=5,0, 1,0 Гц, 1H), 3,93 (с, 1H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,69 (шс, 2H), 4,06 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,62 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,22 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,73 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,61 ~ 2,51 (м, 1H), 2,49 ~ 2,37 (м, 2H), 2,36 ~ 2,28 (м, 1H), 1,94 ~ 1,83 (м, 2H), 1,81 ~ 1,77 (м, 1H), 1,61 ~ 1,53 (м, 1H).

[0518] Следующие примеры получали аналогично примеру 138, но используя вместо промежуточной кислоты 12 соответствующую кислоту:

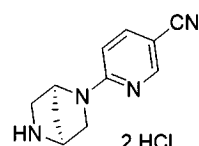
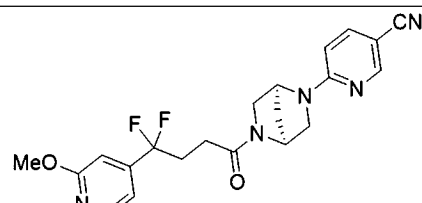
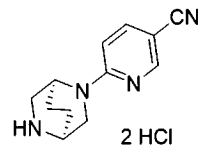
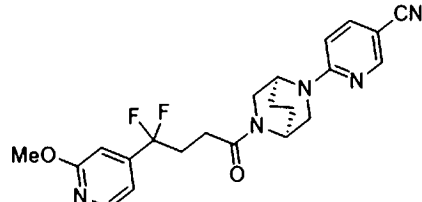
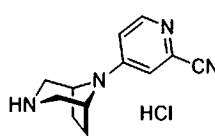
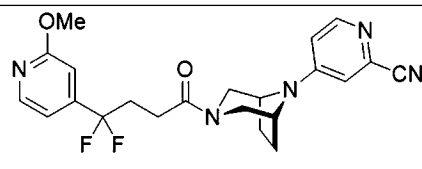
Пример	Исходная кислота	Структура	ЖХМС (m/z)
139	 Промежуточная кислота 4	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺
140	 Промежуточная кислота 5	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(3-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] ⁺
141	 Промежуточная кислота 6	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-3-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺

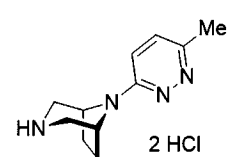
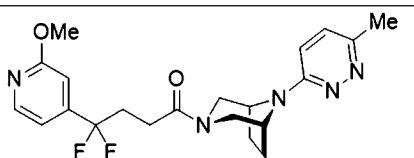
142	 Промежуточная кислота 7	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(5-метоксипиридин-3-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺
143	 Промежуточная кислота 8	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(4-метоксипиридин-3-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺
144	 Промежуточная кислота 9	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(3-метоксипиридин-2-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	426,1 [M+H] ⁺
145	 Промежуточная кислота 10	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(6-метоксипиридин-2-ил)бутаноил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] ⁺
146	 Промежуточная кислота 11	 6-(3-((E)-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-4,4-дифторбут-2-еноил)-3,8-диазацикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,0 [M+H] ⁺
147			428,1 [M+H] ⁺

	Промежуточная кислота 13	6-(3-(4,4-дифтор-4-(4-метоксипиридин-2-ил)бутаноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
148	 Промежуточная кислота 14	 6-(3-((E)-4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-4,4-дифторбут-2-еноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	436,0 [M+H] ⁺
149	 Промежуточная кислота 17	 6-(3-((E)-4,4-дифтор-4-(2-(метокси-d3)пиридин-4-ил)бут-2-еноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	429,1 [M+H] ⁺
150	 Промежуточная кислота 18	 6-(3-(5,5-дифтор-5-(2-метоксипиридин-4-ил)пентаноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	442,1 [M+H] ⁺
151	 Промежуточная кислота 19	 6-(3-((E)-3-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)акрилоил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	430,1 [M+H] ⁺
152	 Промежуточная кислота 31	 6-(3-(3-гидрокси-3-(хинолин-5-ил)циклобутан-1-карбонил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	440,1 [M+H] ⁺

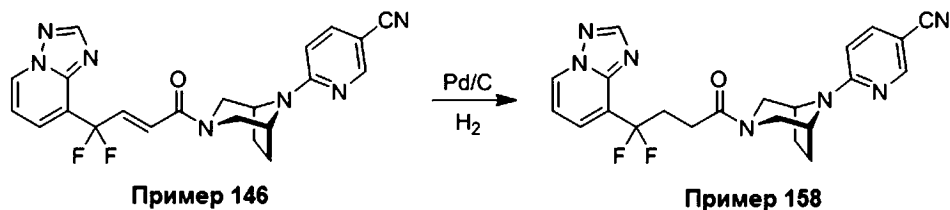
153	 Промежуточная кислота 32	 6-(3-(3-гидрокси-3-(хинолин-5-ил)циклобутан-1-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	440,1 [M+H] ⁺
-----	---	--	-----------------------------

[0519] Следующие примеры получали аналогично примеру 138, но используя вместо промежуточного амина 33 соответствующий амин:

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
154	 Промежуточный амин 38	 6-((1S,4S)-5-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)никотинонитрил	414,1 [M+H] ⁺
155	 Промежуточный амин 39	 6-((1S,4S)-5-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] ⁺
156	 Промежуточный амин 41	 4-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиколинонитрил	428,1 [M+H] ⁺

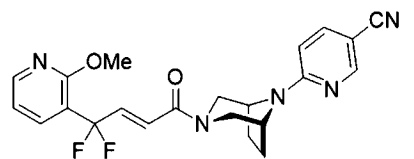
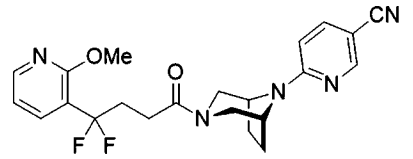
157	 Промежуточный амин 46	 4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-4-ил)-1-(8-(6-метилпиридазин-3-ил)-3,8-диазабикакло[3.2.1]октан-3-ил)бутан-1-он	418,1 [M+H] +
-----	--	--	------------------------------

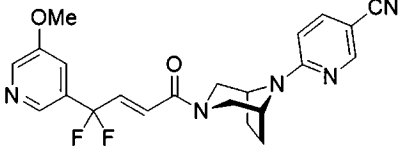
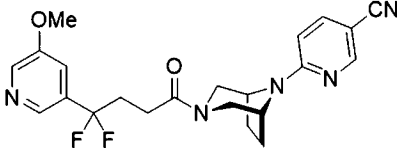
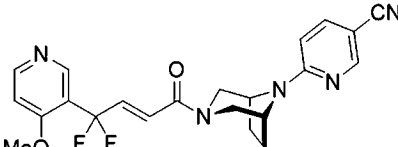
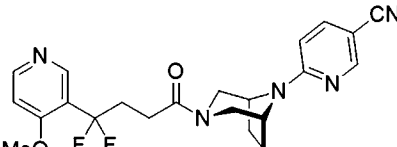
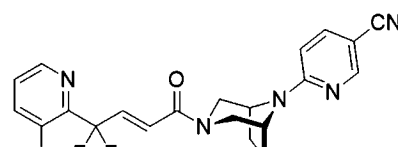
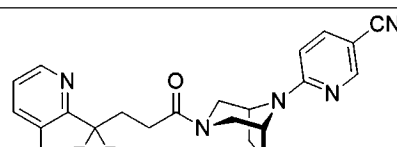
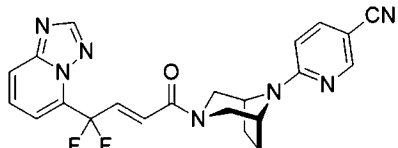
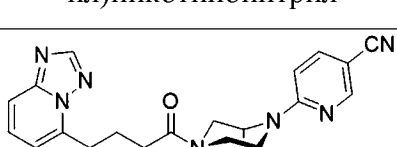
[0520] Пример 158: Получение 6-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)-4,4-дифторбутаноил)-3,8-диазабикакло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила

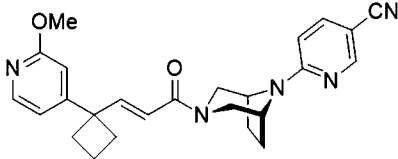
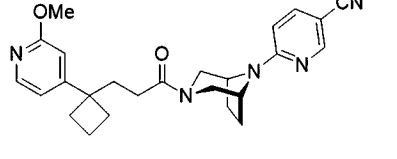
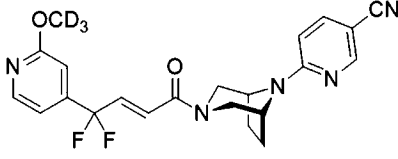
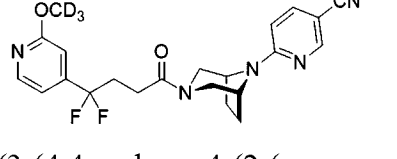


[0521] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли пример 146 (1 экв.) и палладиевую чернь (0,1 экв., 10% (мас./мас.) на активированном угле, Sigma-Aldrich) в 20:1 (об./об.) растворе EtOAc и метанола (0,1 М). Полученную суспензию вакуумировали и наполняли газообразным водородом (3х). После завершения процесса газообмена перемешивали реакционную суспензию при комнатной температуре в статической атмосфере водорода в течение 2 часов. Затем фильтровали реакционную суспензию и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 27%). ЖХМС: m/z=438,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ=9,10 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,50 (дд, J=2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,67 (шс, 2H), 4,50 ~ 4,00 (м, 1H), 3,56 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,19 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,95 ~ 2,76 (м, 2H), 2,75 ~ 2,67 (м, 1H), 2,62 ~ 2,55 (м, 1H), 2,38 ~ 2,30 (м, 1H), 1,92 ~ 1,83 (м, 2H), 1,81 ~ 1,74 (м, 1H), 1,61 ~ 1,54 (м, 1H).

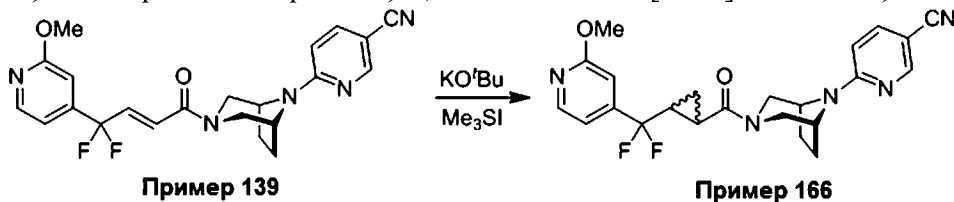
[0522] Следующие примеры получали аналогично примеру 158, но используя вместо примера 146 соответствующий алкен:

Пример	Исходный алкен	Структура	ЖХМС (m/z)
159	 Пример 141	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-метоксипиридин-3-	428,1 [M+H] +

		ил)бутаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
160	 Пример 142	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(5- метоксипиридин-3- ил)бутаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] +
161	 Пример 143	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(4- метоксипиридин-3- ил)бутаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] +
162	 Пример 144	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(3- метоксипиридин-2- ил)бутаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] +
163	 Пример 145	 6-(3-(4-([1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-5-ил)-4,4- дифторбутаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-	438,1 [M+H] +

		ил)никотинонитрил	
164	 Пример 146	 6-(3-(3-(1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклобутил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	432,2 [M+H] +
165	 Пример 149	 6-(3-(4,4-дифтор-4-(2-(метоксид3)пиридин-4-ил)бутаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	431,1 [M+H] +

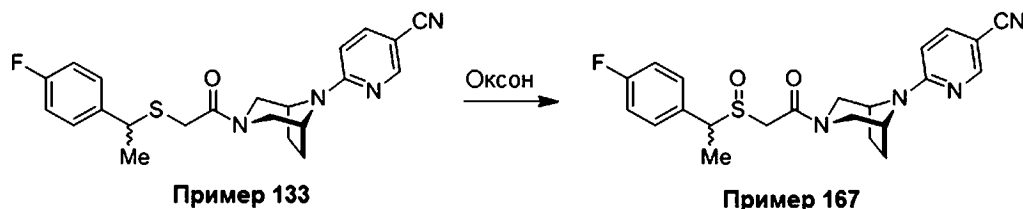
[0523] Пример 166: Получение 6-(3-(2-(дифтор(2-метоксипиридин-4-ил)метил)циклопропан-1-карбонил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила



[0524] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли иодид триметилсульфония (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в ДМСО (0,1 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли трет-бутоксид калия (1,5 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный золотисто-желтый раствор перемешиваться при комнатной температуре на 30 минут. Наконец, добавляли пример 139 (1 экв.) и оставляли полученный коричневый раствор перемешиваться при комнатной температуре на 6 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой, 1 М водным раствором NaOH и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде 1,2: 1 смеси цис- и транс-изомеров (выход 71%). ЖХМС: m/z=440,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 8,52 (д, J=2,0 Гц, 1H, изомеры А и В), 8,34 (д, J=5,0 Гц, 0,55H, изомер А), 8,30 (д, J=5,0 Гц, 0,45H, изомер В), 7,90 ~ 7,88 (м, 1H, изомеры А и В), 7,22 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 0,55H, изомер А), 7,15 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 0,45H, изомер В), 7,05 (с, 0,55H, изомер А), 7,96 (с, 0,45H, изомер В).

В), 6,93 (дд, J=2,0 Гц, 0,55Н, изомер А), 6,92 (дд, J=2,0 Гц, 0,45Н, изомер В), 4,74 ~ 4,66 (м, 2Н, изомеры А и В), 4,14 ~ 4,02 (м, 2Н, изомеры А и В), 3,90 (с, 1,64Н, изомер А), 3,88 (с, 1,36Н, изомер В), 3,32 ~ 3,23 (м, 1Н, изомеры А и В), 2,81 ~ 2,76 (м, 1Н, изомеры А и В), 2,38 ~ 2,33 (м, 1Н, изомеры А и В), 2,10 ~ 2,07 (м, 1Н, изомеры А и В), 1,95 ~ 1,78 (м, 2Н, изомеры А и В), 1,62 ~ 1,49 (м, 1Н, изомеры А и В), 1,35 ~ 1,10 (м, 3Н).

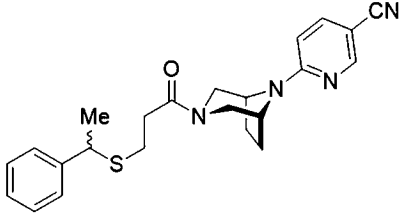
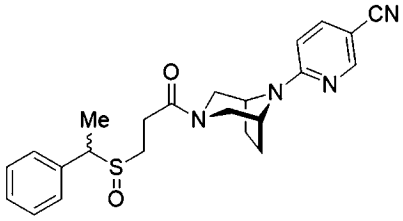
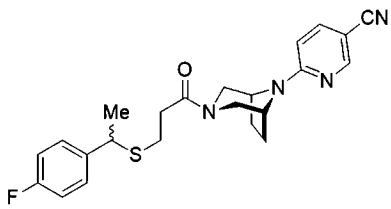
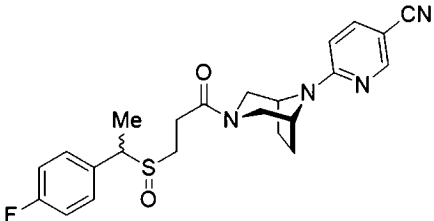
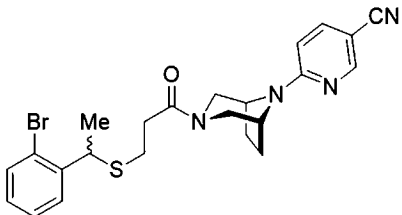
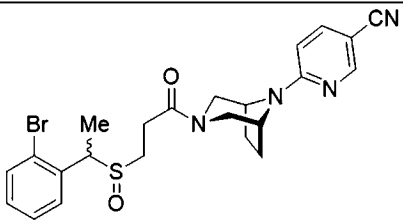
[0525] Пример 167: Получение рацемического 6-(3-(2-((1-(4-фторфенил)этил)сульфинил)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила

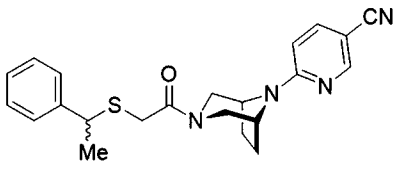
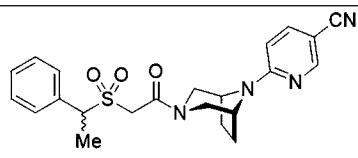
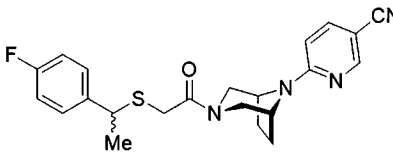
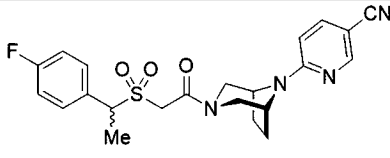
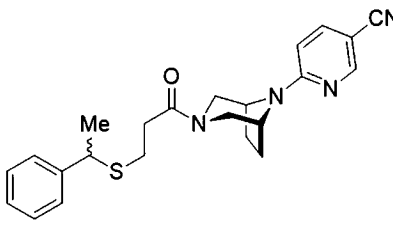
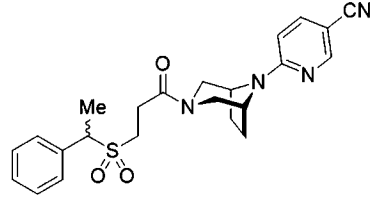
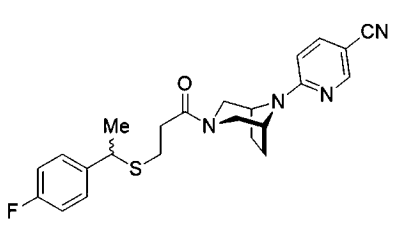
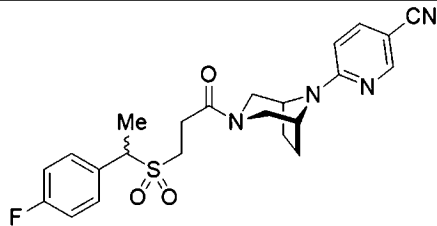
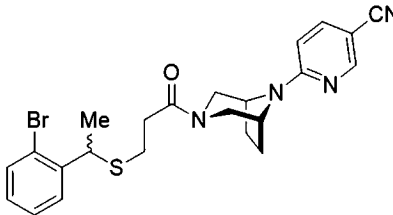
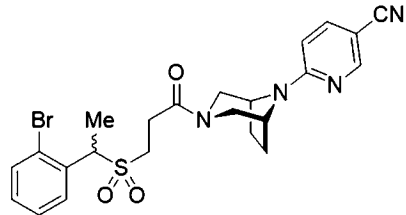


[0526] В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли пример 133 (1 экв.) в метаноле (0,07 М). Затем в смесь при 0 °С по каплям добавляли Oxone® (1 экв., 0,1 М раствор в воде, Sigma-Aldrich) в течение 5 минут. Затем убирали охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем фильтровали реакционную суспензию через слой целита и разбавляли фильтрат водой и EtOAc. Органический слой отделяли, дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде 4:1 смеси изомеров (выход 43%). ЖХМС: m/z=427,1 [M+H]⁺; 1Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ = 8,52 (д, J=2,5 Гц, 0,8Н, изомер А), 8,51 (д, J=2,5 Гц, 0,2Н, изомер В), 7,89 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 0,8Н, изомер А), 7,88 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 0,2Н, изомер В), 7,43 ~ 7,36 (м, 1,6Н, изомер А), 7,36 ~ 7,29 (м, 0,4Н, изомер В), 6,94 (д, J=9,0 Гц, 0,8Н, изомер А), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 0,2Н, изомер В), 4,72 (шс, 1,6Н, изомер А), 4,65 (шс, 0,4Н, изомер В), 4,28 ~ 4,05 (м, 2Н, изомеры А и В), 3,91 ~ 3,46 (м, 3Н, изомеры А и В), 3,29 ~ 3,06 (м, 2Н, изомеры А и В), 2,81 ~ 2,77 (м, 1Н, изомеры А и В), 1,97 ~ 1,89 (м, 3Н, изомеры А и В), 1,60 ~ 1,54 (м, 4Н, изомеры А и В).

[0527] Следующие примеры получали аналогично примеру 167, но используя вместо примера 133 соответствующий сульфид. Для синтеза примера 172, примера 173, примера 174, примера 175 и примера 176 увеличивали количество реагента Oxone®, использованного для окисления, с 1 экв. до 3 экв.:

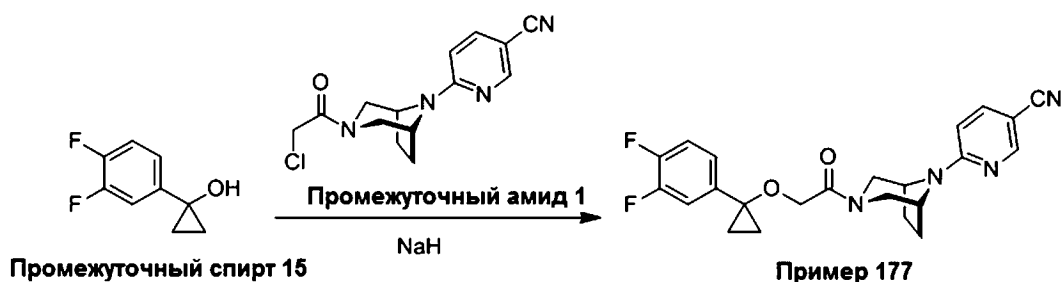
Пример	Исходный сульфид	Структура	ЖХМС (m/z)
168	Пример 132	Рацемический 6-(3-(2-((1-(4-фторфенил)этил)сульфинил)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	409,1 [M+H] ⁺

		фенилэтил)сульфинил)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
169	 Пример 134	 Рацемический 6-(3-(3-((1-фенилэтил)сульфинил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	423,1 [M+H] ⁺
170	 Пример 135	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(4-фторфенил)этил)сульфинил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	441,1 [M+H] ⁺
171	 Пример 136	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(2-бромфенил)этил)сульфинил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	501,0, 503,0 [M+H] ⁺

172	 Пример 132	 Рацемический 6-(3-(2-((1-фенилэтил)сульфонил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	425,1 [M+H] ⁺
173	 Пример 133	 Рацемический 6-(3-(2-((1-(4-фторфенил)этил)сульфонил)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	443,0 [M+H] ⁺
174	 Пример 134	 Рацемический 6-(3-(3-((1-фенилэтил)сульфонил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	439,0 [M+H] ⁺
175	 Пример 135	 Рацемический 6-(3-(3-((1-(4-фторфенил)этил)сульфонил)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	457,0 [M+H] ⁺
176			516,9, 518,9 [M+H] ⁺

	Пример 136	Рацемический 6-(3-(3-((1-(2-бромфенил)этил)сульфонил)пропан	
		оил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	

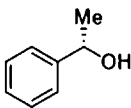
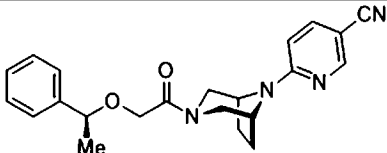
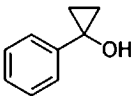
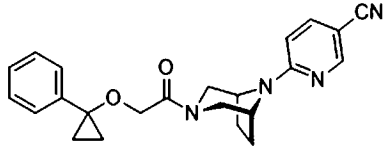
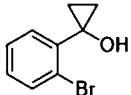
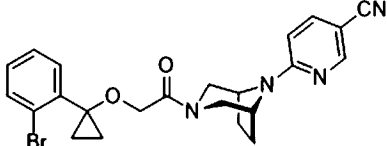
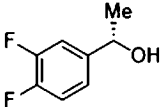
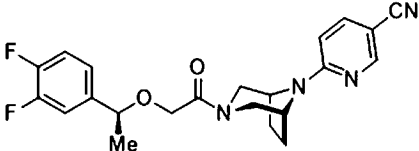
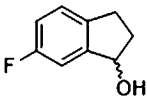
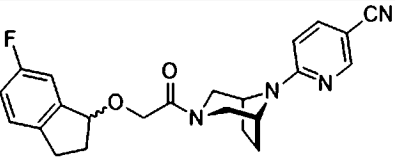
[0528] Пример 177: Получение 6-(3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила

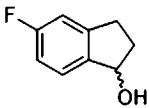
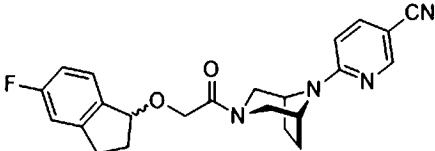
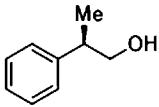
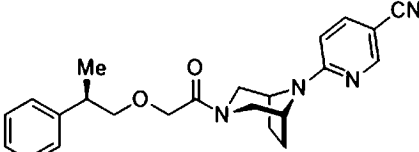
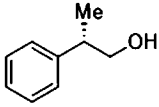
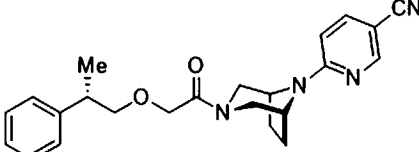
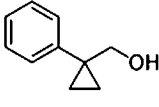
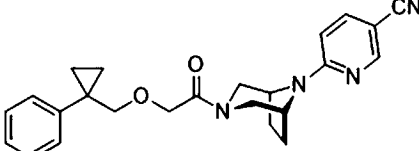
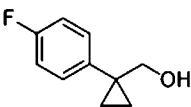
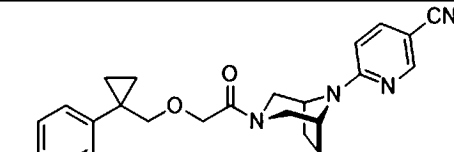


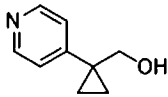
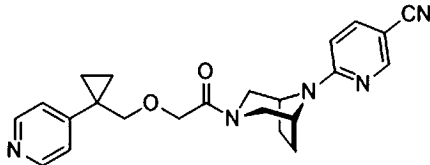
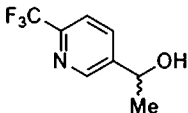
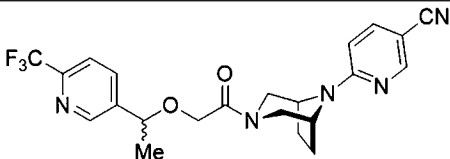
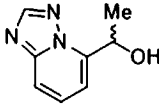
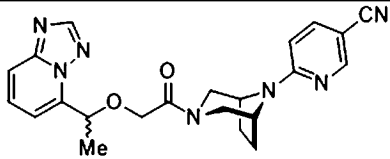
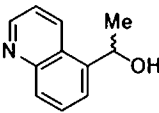
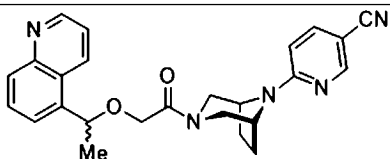
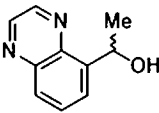
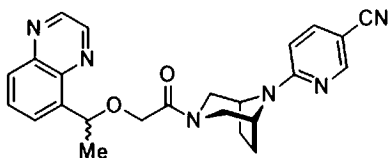
[0529] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный спирт 15 (1 экв.) и промежуточный амид 1 (1 экв.) в ТГФ (0,17 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли гидрид натрия (1,5 экв., 60% (мас./мас.) дисперсия в парафиновом масле, Sigma-Aldrich) и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Реакцию осторожно гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc} \rightarrow 10:1$ (об./об.) $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 64%). ЖХМС: $m/z=425,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8,50$ (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=9,0$, 2,5 Гц, 1H), 7,41 ~ 7,35 (м, 1H), 7,35 ~ 7,30 (м, 1H), 7,13 ~ 7,11 (м, 1H), 6,92 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,71 (шс, 1H), 4,66 (шс, 1H), 4,17 ~ 3,99 (м, 3H), 3,48 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,74 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 1,90 ~ 1,80 (м, 3H), 1,62 ~ 1,58 (м, 1H), 1,27 ~ 1,25 (м, 2H), 1,02 ~ 1,00 (м, 2H).

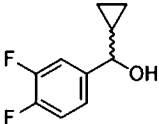
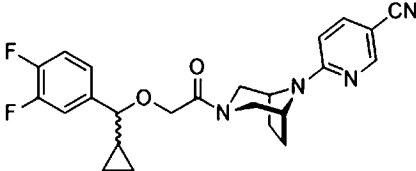
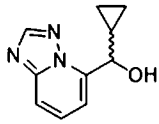
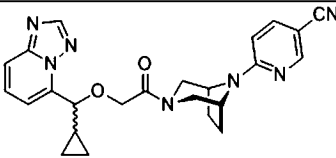
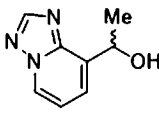
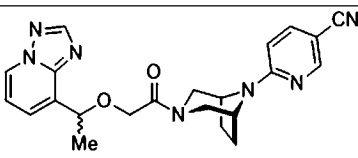
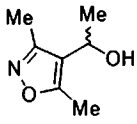
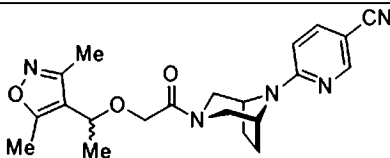
[0530] Следующие примеры получали аналогично примеру 177, но используя вместо промежуточного спирта 15 соответствующий спирт:

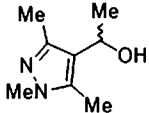
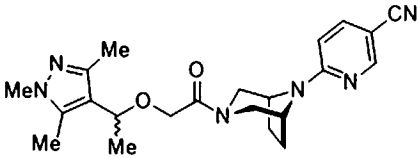
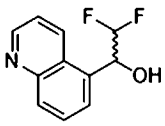
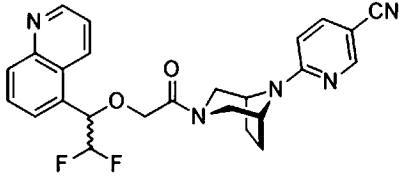
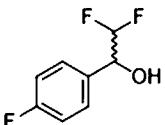
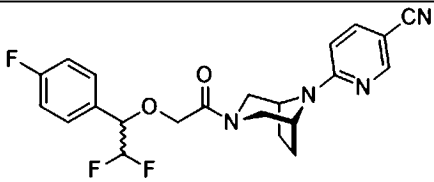
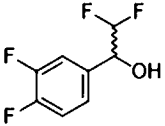
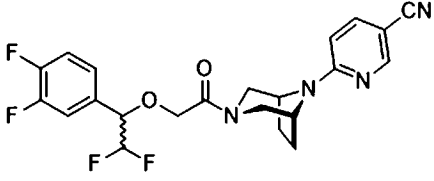
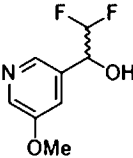
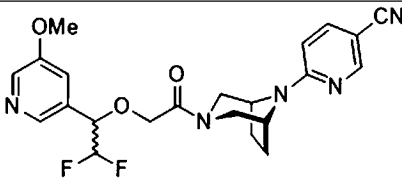
Пример	Исходный спирт	Структура	ЖХМС (m/z)
178	(Combi-Blocks)	6-(3-(2-((R)-1-фенилэтокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-	377,1 $[\text{M}+\text{H}]$ +

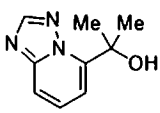
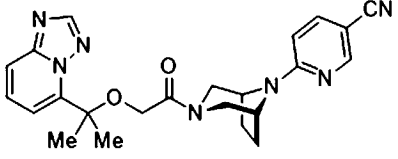
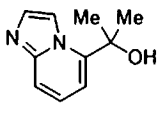
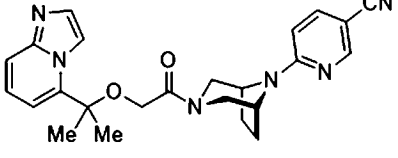
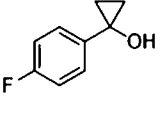
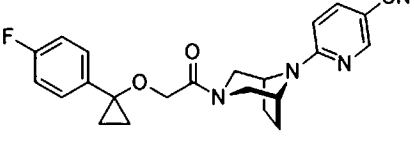
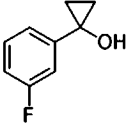
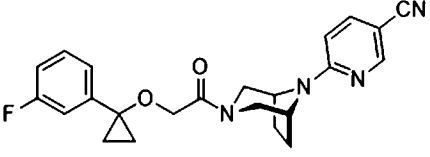
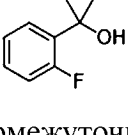
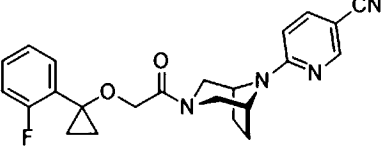
		ил)никотинонитрил	
179	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(2-((S)-1-фенилэтокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	377,1 [M+H] +
180	 (Enamine)	 6-(3-(2-(1-фенилциклопропокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	389,1 [M+H] +
181	 (Enamine)	 6-(3-(2-(1-(2- бромфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	466,9, 468,9 [M+H] +
182	 (Enamine)	 6-(3-(2-((S)-1-(3,4- дифторфенил)этокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	413,1 [M+H] +
183	 (AstaTech)	 Рацемический 6-(3-(2-((6-фтор-2,3-дигидро- 1Н-инден-1-ил)окси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-	429,3 [M+Na] +

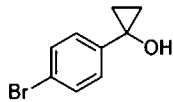
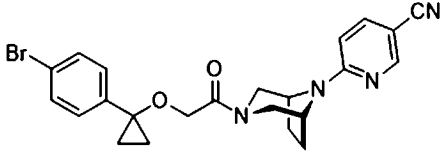
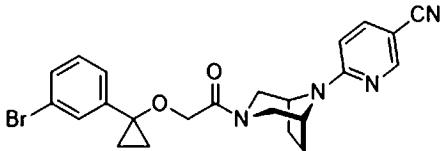
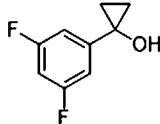
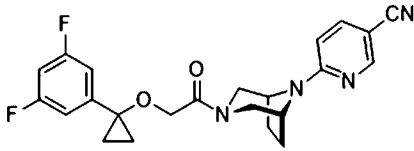
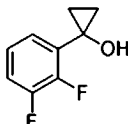
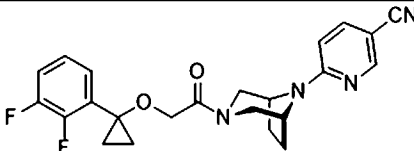
		ил)никотинонитрил	
184	 (AstaTech)	 Рацемический 6-(3-(2-((5-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	429,3 [M+Na] +
185	 (Enamine)	 6-(3-(2-((R)-2-фенилпропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	391,2 [M+H] +
186	 (Enamine)	 6-(3-(2-((S)-2-фенилпропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	391,2 [M+H] +
187	 (Enamine)	 6-(3-(2-((1-фенилциклопропил)метокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	403,1 [M+H] +
188	 (Enamine)	 6-(3-(2-((1-(4-фторфенил)циклопропил)метокси)ацетил)-3,8-	421,5 [M+H] +

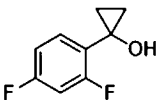
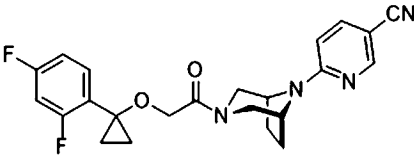
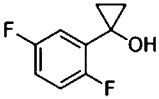
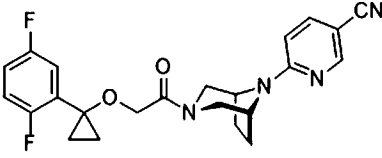
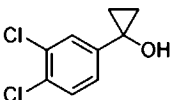
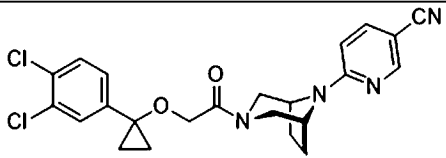
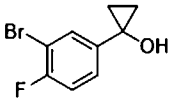
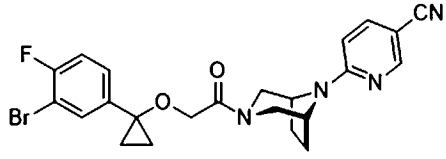
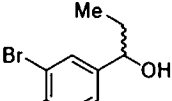
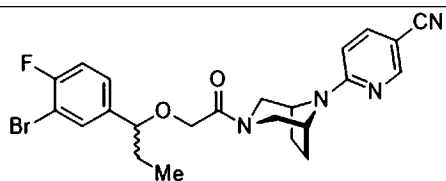
		диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	
189	 (Enamine)	 6-(3-(2-((1-(пиридин-4-ил)циклопропил)метокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	404,1 [M+H] +
190	 (AstaTech)	 6-(3-(2-(1-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этоксид)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	446,3 [M+H] +
191	 Промежуточный спирт 1	 Рацемический 6-(3-(2-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)этоксид)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	418,3 [M+H] +
192	 Промежуточный спирт 2	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(хинолин-5-ил)этоксид)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	428,1 [M+H] +
193	 Промежуточный	 	429,1 [M+H] +

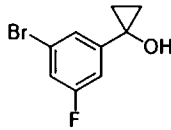
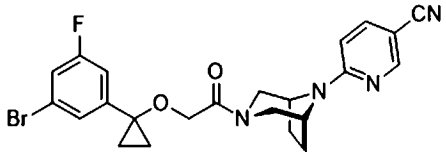
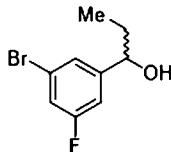
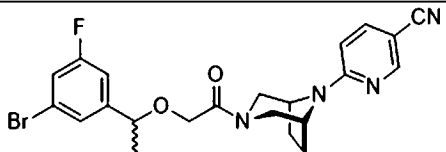
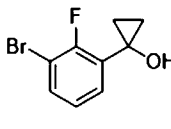
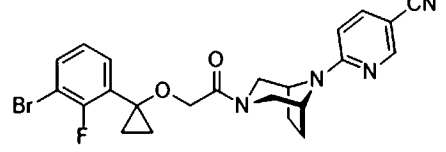
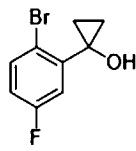
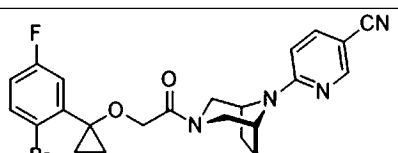
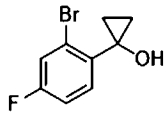
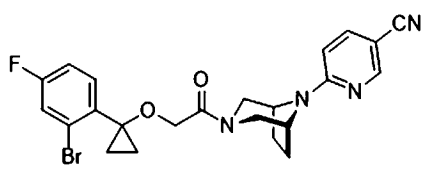
	спирт 3	Рацемический 6-(3-(2-(1-(хиноксалин-5-ил)этокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
194	 Промежуточный спирт 4	 Рацемический 6-(3-(2-(циклопропил(3,4-дифторфенил)метокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	439,1 [M+H] +
195	 Промежуточный спирт 5	 Рацемический 6-(3-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил(циклопропил)метокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	444,1 [M+H] +
196	 Промежуточный спирт 6	 Рацемический 6-(3-(2-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)этокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	418,3 [M+H] +
197	 Промежуточный спирт 7	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	396,2 [M+H] +

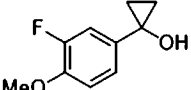
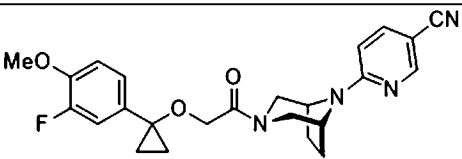
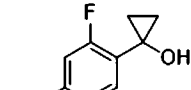
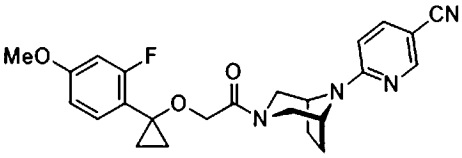
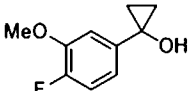
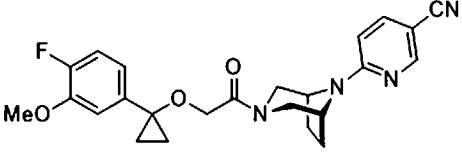
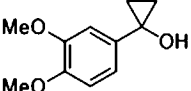
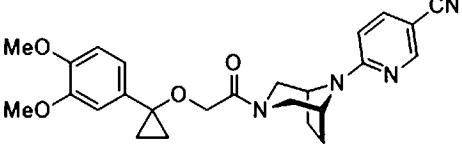
198	 Промежуточный спирт 8	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)этокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	409,2 [M+H] +
199	 Промежуточный спирт 9	 Рацемический 6-(3-(2-(2,2-дифтор-1-(хинолин-5-ил)этокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	464,0 [M+H] +
200	 Промежуточный спирт 10	 Рацемический 6-(3-(2-(2,2-дифтор-1-(4-фторфенил)этокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	431,1 [M+H] +
201	 Промежуточный спирт 11	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)-2,2-дифторэтокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	449,0 [M+H] +
202	 Промежуточный спирт 12	 Рацемический 6-(3-(2-(2,2-дифтор-1-(5-метокси-2-пиридинил)этокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	444,1 [M+H] +

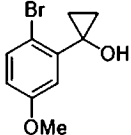
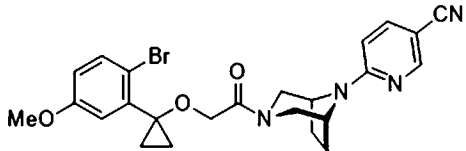
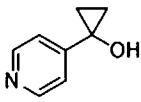
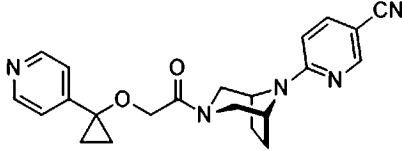
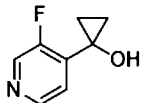
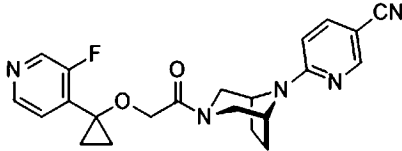
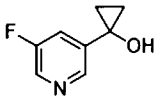
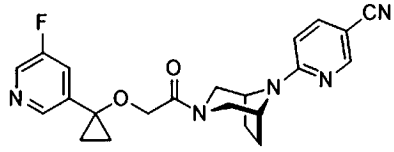
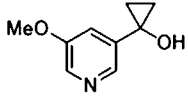
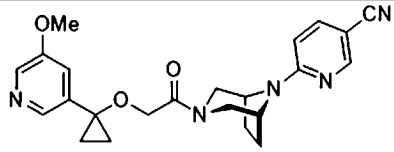
	спирт 12	метоксипиридин-3-ил)этокс)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
203	 Промежуточный спирт 13	 Рацемический 6-(3-(2-((2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пропан-2-ил)окси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,3 [M+H] +
204	 Промежуточный спирт 14	 Рацемический 6-(3-(2-((2-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)пропан-2-ил)окси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	431,5 [M+H] +
205	 Промежуточный спирт 16	 6-(3-(2-(1-(4- фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	407,1 [M+H] +
206	 Промежуточный спирт 17	 6-(3-(2-(1-(3- фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	407,1 [M+H] +
207	 Промежуточный	 6-(3-(2-(1-(2-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	407,1 [M+H] +

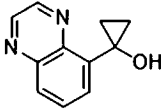
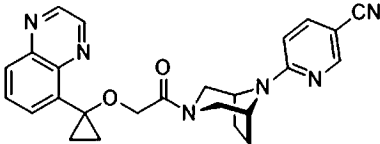
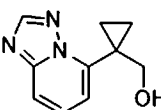
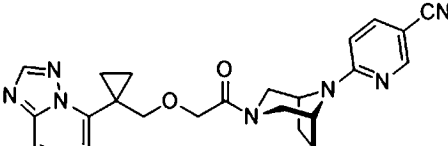
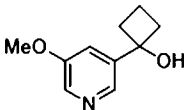
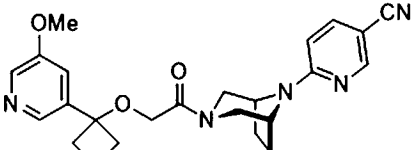
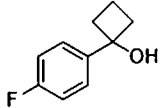
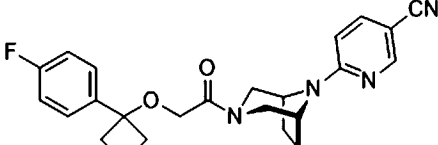
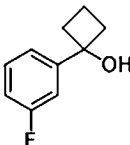
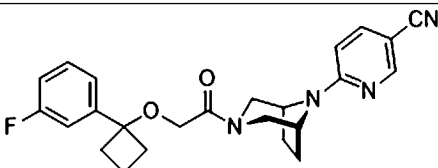
	спирт 18	6-(3-(2-(1-(2-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
208	 Промежуточный спирт 19	 6-(3-(2-(1-(4-бромфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	466,9, 468,9 [M+H] +
209	 Промежуточный спирт 20	 6-(3-(2-(1-(3-бромфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	466,9, 468,9 [M+H] +
210	 Промежуточный спирт 21	 6-(3-(2-(1-(3,5-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	425,1 [M+H] +
211	 Промежуточный спирт 22	 6-(3-(2-(1-(2,3-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	425,1 [M+H] +

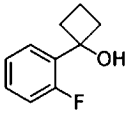
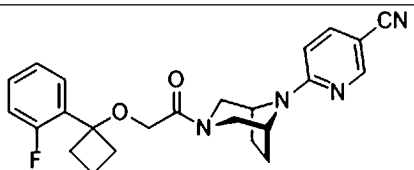
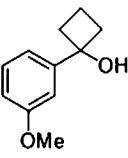
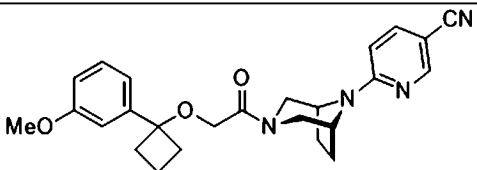
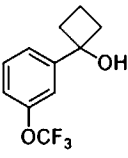
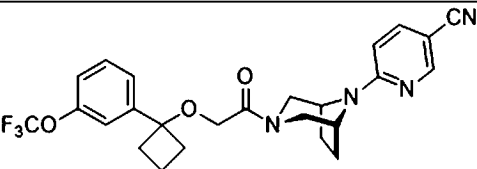
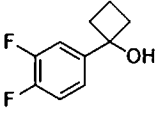
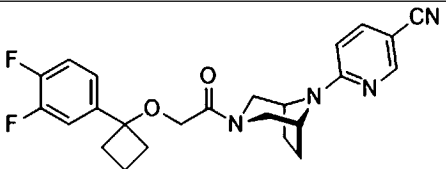
212	 Промежуточный спирт 23	 6-(3-(2-(1-(2,3-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	425,1 [M+H] +
213	 Промежуточный спирт 24	 6-(3-(2-(1-(2,5-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	425,1 [M+H] +
214	 Промежуточный спирт 25	 6-(3-(2-(1-(3,4-дихлорфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	456,9, 458,9 [M+H] +
215	 Промежуточный спирт 26	 6-(3-(2-(1-(3-бром-4-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	485,0, 487,0 [M+H] +
216	 Промежуточный спирт 27	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(3-бром-4-фторфенил)пропокси)ацетил)-3,8-	487,0, 489,0 [M+H] +

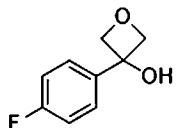
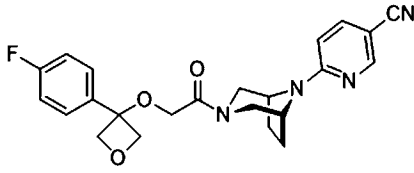
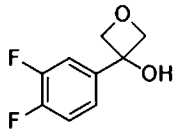
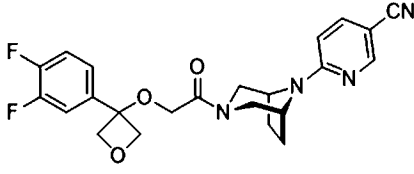
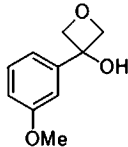
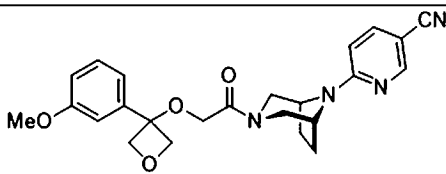
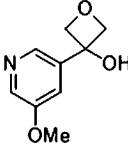
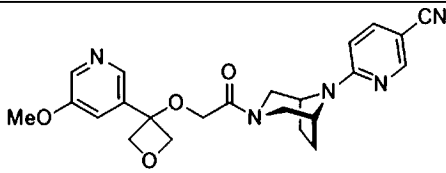
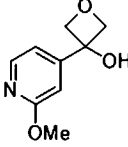
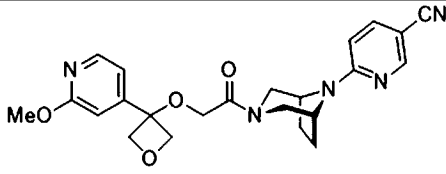
		диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
217	 Промежуточный спирт 28	 6-(3-(2-(1-(3-бром-5-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	485,0, 487,0 [M+H] +
218	 Промежуточный спирт 29	 Рацемический 6-(3-(2-(1-(3-бром-5-фторфенил)пропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	487,0, 489,0 [M+H] +
219	 Промежуточный спирт 30	 6-(3-(2-(1-(3-бром-2-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	485,0, 487,0 [M+H] +
220	 Промежуточный спирт 31	 6-(3-(2-(1-(2-бром-5-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	485,0, 487,0 [M+H] +
221	 Промежуточный спирт 32		485,0, 487,0 [M+H]

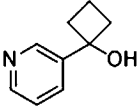
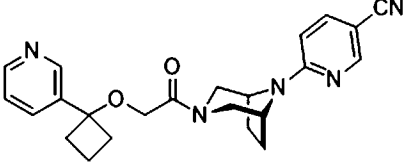
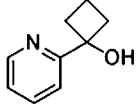
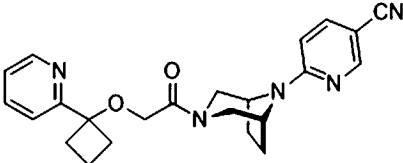
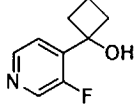
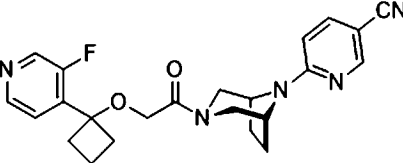
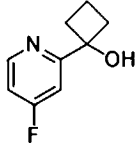
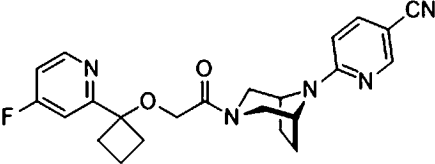
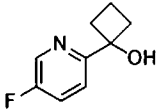
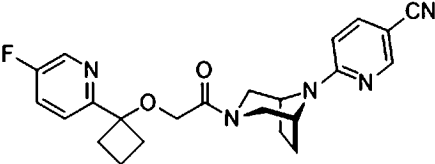
	спирт 32	6-(3-(2-(1-(2-бром-4-фторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	+
222	 Промежуточный спирт 33	 6-(3-(2-(1-(3-фтор-4-метоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	437,2 [M+H] +
223	 Промежуточный спирт 34	 6-(3-(2-(1-(2-фтор-4-метоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	437,2 [M+H] +
224	 Промежуточный спирт 35	 6-(3-(2-(1-(4-фтор-3-метоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	437,2 [M+H] +
225	 Промежуточный спирт 36	 6-(3-(2-(1-(3,4-диметоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	449,2 [M+H] +

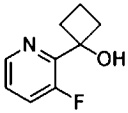
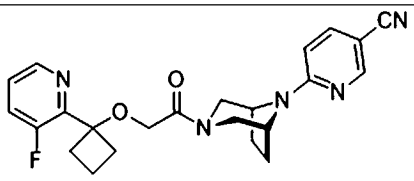
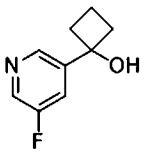
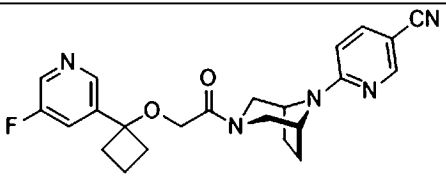
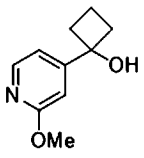
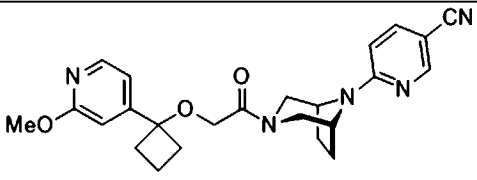
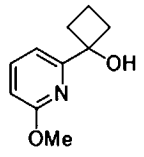
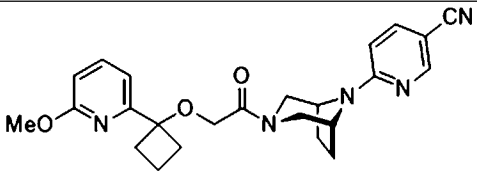
226	 Промежуточный спирт 37	 6-(3-(2-(1-(2-бром-5-метоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	497,0, 499,0 [M+H] +
227	 Промежуточный спирт 38	 6-(3-(2-(1-(пиридин-4-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	390,1 [M+H] +
228	 Промежуточный спирт 39	 6-(3-(2-(1-(3-фторпиридин-4-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	408,1 [M+H] +
229	 Промежуточный спирт 40	 6-(3-(2-(1-(5-фторпиридин-3-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	408,1 [M+H] +
230	 Промежуточный спирт 41	 6-(3-(2-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	420,1 [M+H] +

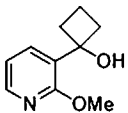
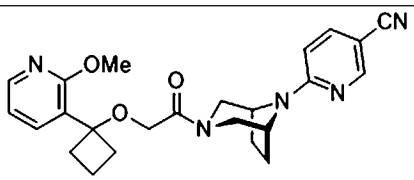
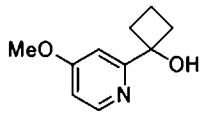
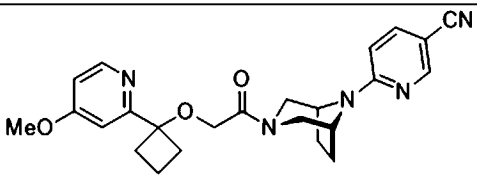
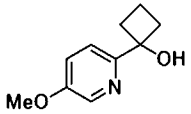
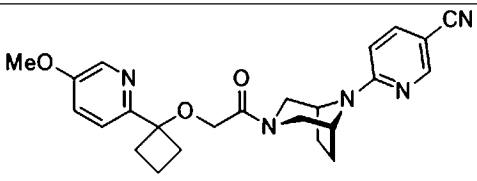
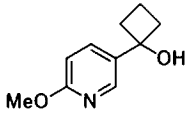
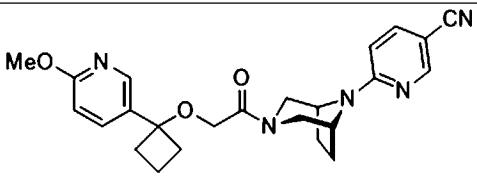
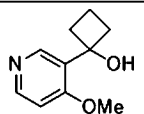
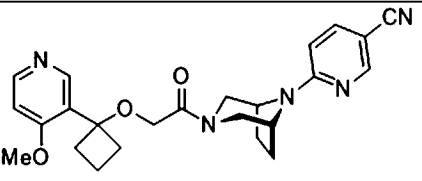
		ил)никотинонитрил	
231	 Промежуточный спирт 42	 6-(3-(2-(1-(хиноксалин-5-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	441,3 [M+H] +
232	 Промежуточный спирт 43	 6-(3-(2-(((1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)циклопропил)метокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	444,20 [M+H] +
233	 Промежуточный спирт 44	 6-(3-(2-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)циклобутоксид)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] +
234	 Промежуточный спирт 45	 6-(3-(2-(1-(4-фторфенил)циклобутоксид)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	443,0 [M+Na] +
235	 Промежуточный	 6-(3-(2-(1-(3-	443,0 [M+Na] +

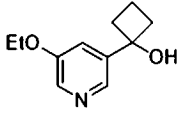
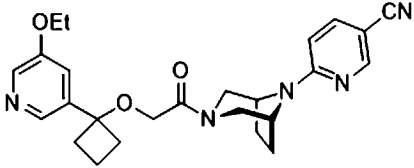
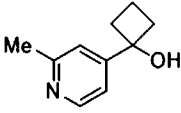
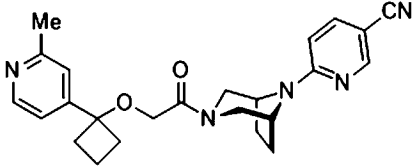
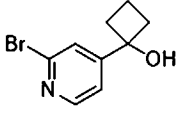
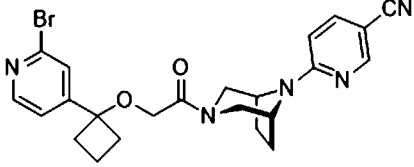
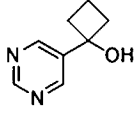
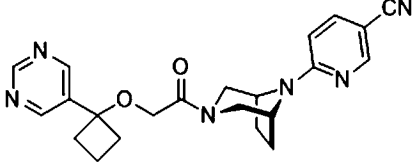
	спирт 46	фторфенил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
236	 Промежуточный спирт 47	 6-(3-(2-(1-(2- фторфенил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	443,0 [M+Na] +
237	 Промежуточный спирт 48	 6-(3-(2-(1-(3- метоксифенил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	455,1 [M+Na] +
238	 Промежуточный спирт 49	 6-(3-(2-(1-(3- (трифторметокси)фенил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	487,0 [M+H] +
239	 Промежуточный спирт 50	 6-(3-(2-(1-(3,4- дифторфенил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	462,0 [M+Na] +

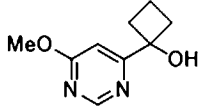
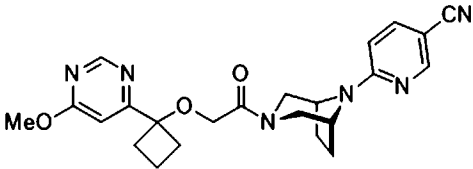
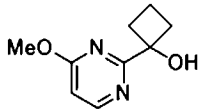
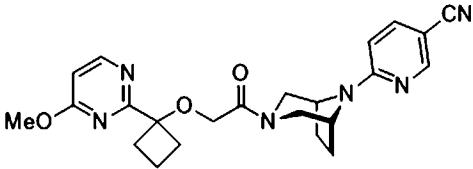
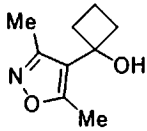
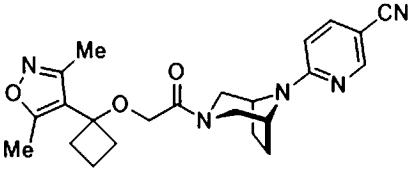
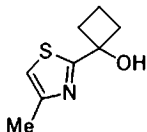
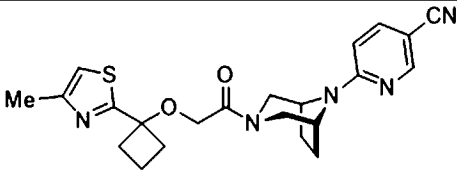
240	 Промежуточный спирт 51	 6-(3-(2-((3-(4-фторфенил)оксетан-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	423,1 [M+H] +
241	 Промежуточный спирт 52	 6-(3-(2-((3-(3,4-дифторфенил)оксетан-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	441,0 [M+H] +
242	 Промежуточный спирт 53	 6-(3-(2-((3-(3-метоксифенил)оксетан-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	435,1 [M+H] +
243	 Промежуточный спирт 54	 6-(3-(2-((3-(5-метоксипиридин-3-ил)оксетан-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] +
244	 Промежуточный спирт 55	 6-(3-(2-((3-(2-метоксипиридин-4-ил)оксетан-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,1 [M+H] +

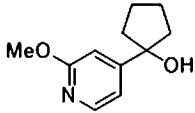
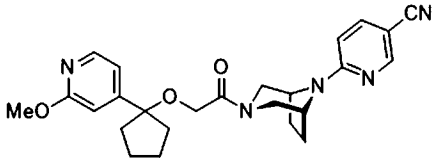
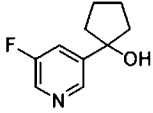
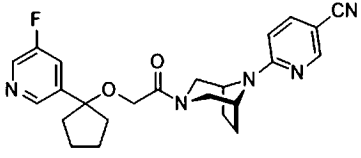
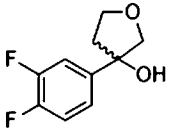
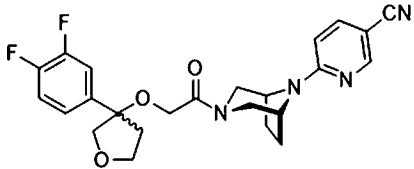
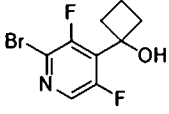
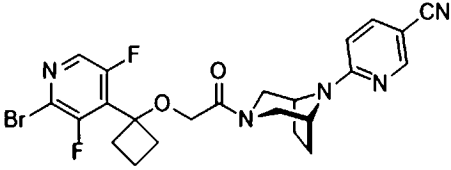
245	 Промежуточный спирт 56	 6-(3-(2-(1-(пиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	404,1 [M+H] +
246	 Промежуточный спирт 57	 6-(3-(2-(1-(пиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	404,1 [M+H] +
247	 Промежуточный спирт 58	 6-(3-(2-(1-(3-фторпиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	422,2 [M+H] +
248	 Промежуточный спирт 59	 6-(3-(2-(1-(4-фторпиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	422,1 [M+H] +
249	 Промежуточный спирт 60	 6-(3-(2-(1-(5-фторпиридин-2-	422,1 [M+H] +

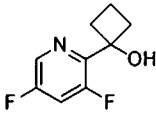
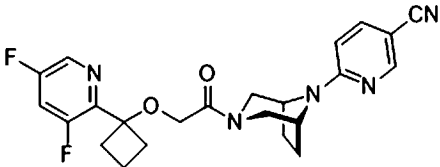
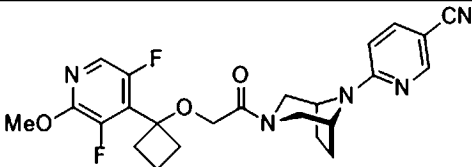
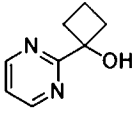
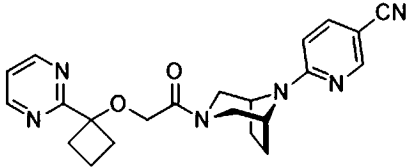
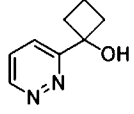
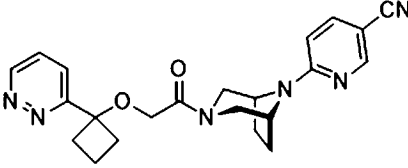
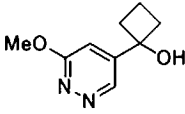
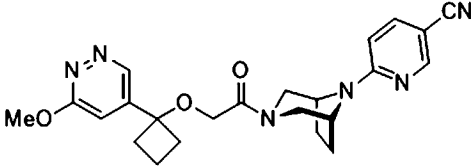
		ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
250	 Промежуточный спирт 61	 6-(3-(2-(1-(3-фторпиридин-2- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	422,1 [M+H] +
251	 Промежуточный спирт 62	 6-(3-(2-(1-(5-фторпиридин-3- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	422,2 [M+H] +
252	 Промежуточный спирт 63	 6-(3-(2-(1-(2-метоксипиридин-4- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] +
253	 Промежуточный спирт 64	 6-(3-(2-(1-(6-метоксипиридин-2- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] +

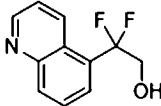
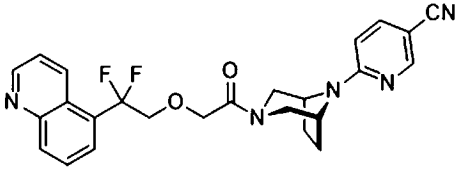
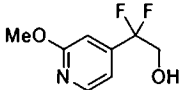
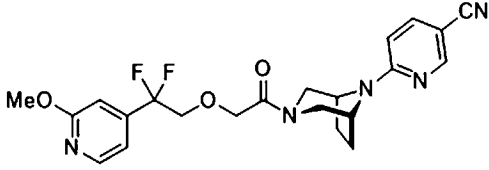
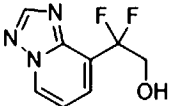
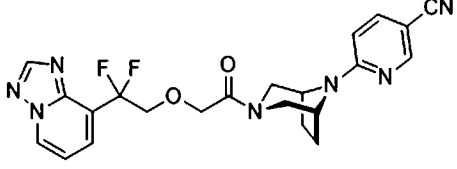
254	 Промежуточный спирт 65	 6-(3-(2-(1-(2-метоксипиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	434,1 [M+H] +
255	 Промежуточный спирт 66	 6-(3-(2-(1-(4-метоксипиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	434,1 [M+H] +
256	 Промежуточный спирт 67	 6-(3-(2-(1-(5-метоксипиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	434,1 [M+H] +
257	 Промежуточный спирт 68	 6-(3-(2-(1-(6-метоксипиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	434,1 [M+H] +
258	 Промежуточный спирт 69	 6-(3-(2-(1-(4-метоксипиридин-3-	434,1 [M+H] +

		ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
259	 Промежуточный спирт 70	 6-(3-(2-(1-(5-этоксипиридин-3- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	448,1 [M+H] +
260	 Промежуточный спирт 71	 6-(3-(2-(1-(2-метилпиридин-4- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	418,1 [M+H] +
261	 Промежуточный спирт 72	 6-(3-(2-(1-(2-бромпиридин-4- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	482,0, 484,0 [M+H] +
262	 Промежуточный спирт 73	 6-(3-(2-(1-(пиримидин-5- ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	405,2 [M+H] +

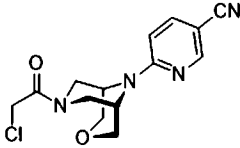
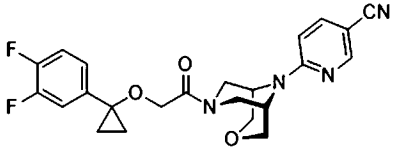
263	 Промежуточный спирт 74	 6-(3-(2-(1-(6-метоксипиримидин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	435,1 [M+H] +
264	 Промежуточный спирт 75	 6-(3-(2-(1-(4-метоксипиримидин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	435,1 [M+H] +
265	 Промежуточный спирт 76	 6-(3-(2-(1-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	422,1 [M+H] +
266	 Промежуточный спирт 77	 6-(3-(2-(1-(4-метилтиазол-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	424,1 [M+H] +

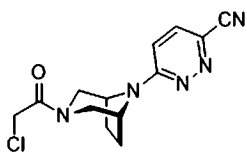
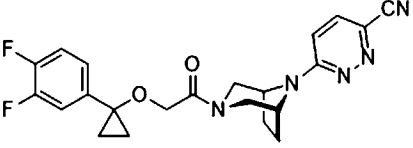
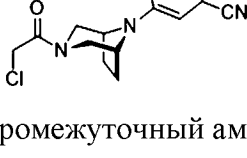
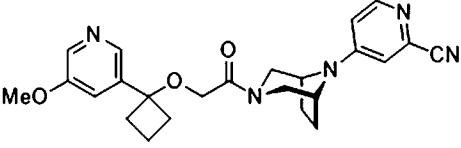
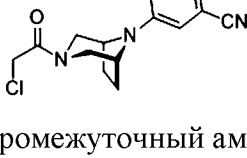
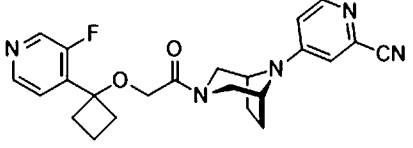
267	 Промежуточный спирт 78	 6-(3-(2-((1-(2-метоксипиридин-4-ил)циклопентил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	448,1 [M+H] +
268	 Промежуточный спирт 79	 6-(3-(2-((1-(5-фторпиридин-3-ил)циклопентил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	436,2 [M+H] +
269	 Промежуточный спирт 80	 Рацемический 6-(3-(2-((3-(3,4-дифторфенил)тетрагидрофуран-3-ил)окси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	499,3 [M+H+MeCN] +
270	 Промежуточный спирт 81	 6-(3-(2-(1-(2-бром-3,5-дифторпиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	517,9, 519,9 [M+H] +

271	 Промежуточный спирт 82	 6-(3-(2-(1-(3,5-дифторпиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	440,0 [M+H] +
272	 Промежуточный спирт 83	 6-(3-(2-(1-(3,5-дифтор-2-метоксипиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	470,0 [M+H] +
273	 Промежуточный спирт 84	 6-(3-(2-(1-(пиримидин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	405,2 [M+H] +
274	 Промежуточный спирт 85	 6-(3-(2-(1-(пиридазин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	405,1 [M+H] +
275	 Промежуточный спирт 86	 6-(3-(2-(1-(6-метоксипиридазин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	435,1 [M+H] +

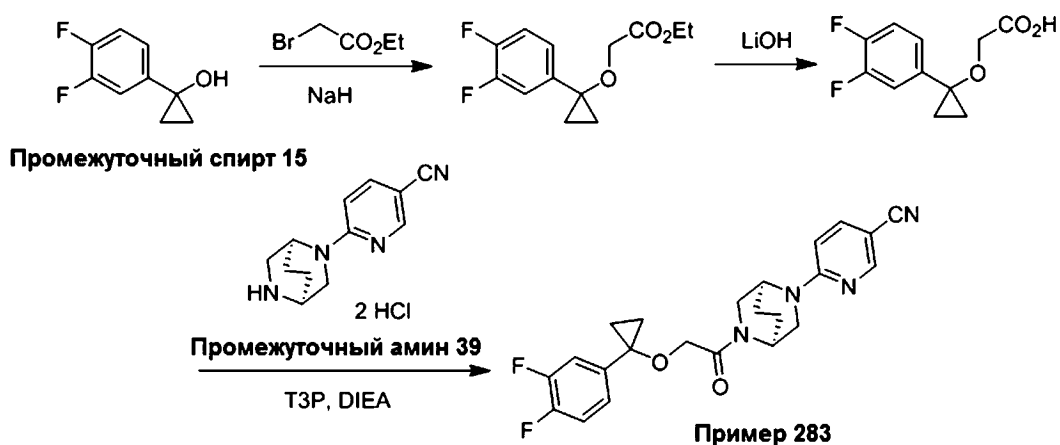
		ил)циклобутокси)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
276	 Промежуточный спирт 88	 6-(3-(2-(2,2-дифтор-2-(хинолин-5- ил)этокс)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	464,0 [M+H] +
277	 Промежуточный спирт 89	 6-(3-(2-(2,2-дифтор-2-(2-метоксипиридин-4- ил)этокс)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	444,1 [M+H] +
278	 Промежуточный спирт 90	 6-(3-(2-(2-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8- ил)-2,2-дифторэтокс)ацетил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	454,2 [M+H] +

[0531] Следующие примеры получали аналогично примеру 177, но используя вместо промежуточного амида 1 соответствующий амид. Для синтеза примера 281 и примера 282 также использовали вместо промежуточного спирта 15 промежуточный спирт 44 и промежуточный спирт 58, соответственно:

Пример	Исходный амид	Структура	ЖХМС (m/z)
279	 Промежуточный амид	 6-(7-(2-(1-(3,4-	441,3 [M+H] +

	2	дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)никотинонитрил	
280	 Промежуточный амид 3	 6-(3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридазин-3-карбонитрил	426,2 [M+H] +
281	 Промежуточный амид 4	 4-(3-(2-(1-(5-метоксипиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиколинонитрил	434,2 [M+H] +
282	 Промежуточный амид 4	 4-(3-(2-(1-(3-фторпиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиколинонитрил	422,1 [M+H] +

[0532] Пример 283: Получение 6-((1S,4S)-5-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)никотинонитрила



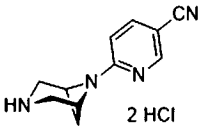
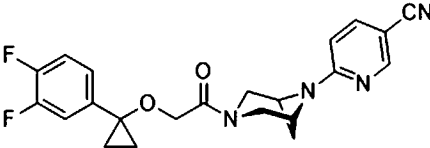
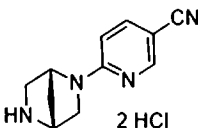
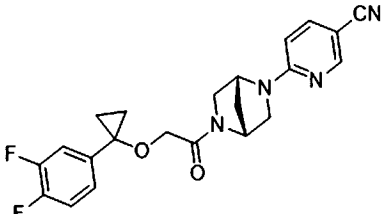
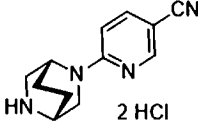
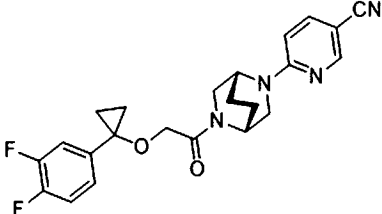
[0533] Стадия 1: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный спирт 15 (1 экв.) и этилбромацетат (1,3 экв., Sigma-Aldrich) в ТГФ (0,59 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли гидрид натрия (1,5 экв., 60% (мас./мас.) дисперсия в парафиновом масле, Sigma-Aldrich) и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Реакцию осторожно гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали этил-2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 27%).

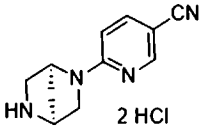
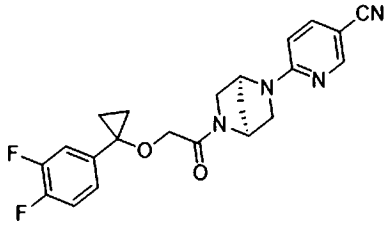
[0534] Стадия 2: В круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли этил-2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в 2:1 (об./об.) растворе ТГФ и метанола (0,23 М). Затем к полученному раствору добавляли гидроксид лития (2 экв., 1 М раствор в воде) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем доводили pH реакционной смеси до ~3 с помощью 1 М водного раствора HCl и удаляли летучие вещества в вакууме. Затем разделяли полученный остаток между водой и EtOAc. Отделяли органический слой, дополнительно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. После концентрирования в вакууме фильтрата, полученного таким образом, получали 2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)уксусную кислоту в виде густого сиропообразного вещества (выход 47%).

[0535] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)уксусную кислоту (1 экв.), полученную на предыдущей стадии, промежуточный амин 39 (1 экв.) и DIEA (5 экв., Sigma-Aldrich) в дихлорметане (0,25 М). Затем в реакционную смесь добавляли пропилфосфоновый ангидрид (1,4 экв., 50% мас. раствор в EtOAc, Sigma-Aldrich) и оставляли полученный желтый раствор перемешиваться при комнатной температуре на 3 часа. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и последовательно промывали 1 М водным раствором NaOH , водой и насыщенным солевым раствором. Затем сушили

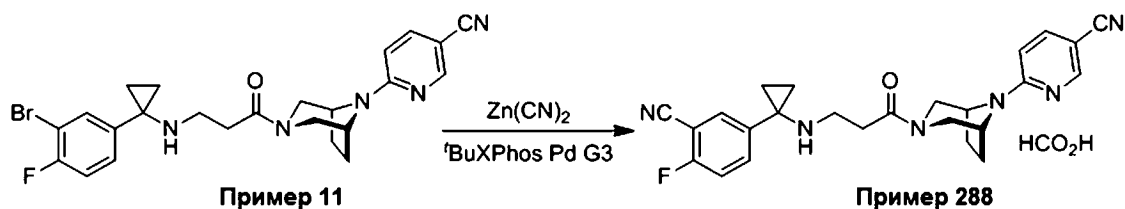
органический слой над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки методом колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: $\text{Hex} \rightarrow \text{EtOAc}$) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 49%). ЖХМС: $m/z=425,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=8,47$ (с, 1H), 7,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 ~ 7,31 (м, 2H), 7,17 ~ 7,11 (м, 1H), 6,60 ~ 4,0 (м, 5H), 3,65 ~ 3,56 (м, 2H), 3,55 ~ 3,40 (м, 2H), 1,90 ~ 1,75 (м, 4H), 1,30 ~ 1,24 (м, 2H), 1,05 ~ 0,99 (м, 2H).

[0536] Следующие примеры получали аналогично примеру 283, но используя вместо промежуточного амина 39 соответствующий амин на стадии 3:

Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
284	 Промежуточный амин 35	 6-(3-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)никотинитрил	411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ +
285	 Промежуточный амин 36	 6-((1R,4R)-5-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)никотинитрил	411,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ +
286	 Промежуточный амин 37	 6-((1R,4R)-5-(2-(1-(3,4-дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)никотинитрил	425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ +

287	 Промежуточный амин 38	 6-((1S,4S)-5-(2-(1-(3,4- дифторфенил)циклопропокси)ацетил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]гептан-2- ил)никотинонитрил	411,1 [M+H] +
-----	---	---	---------------------

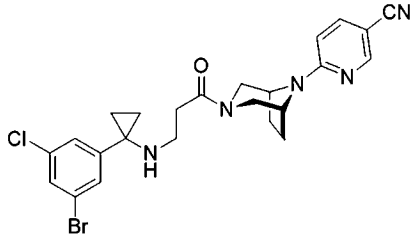
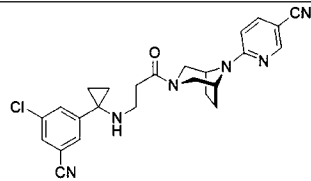
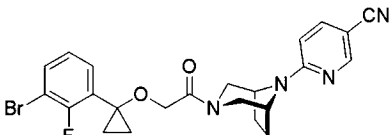
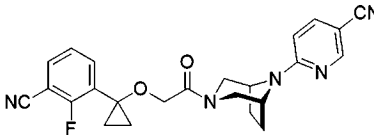
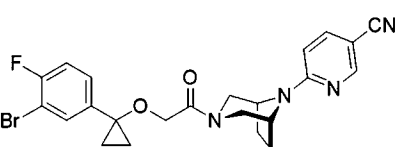
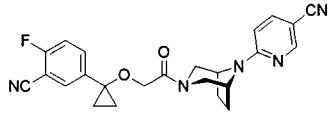
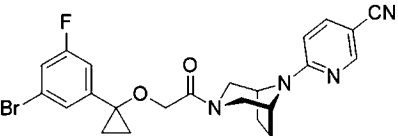
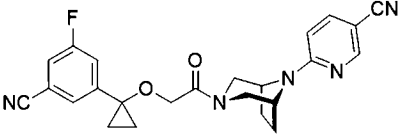
[0537] Пример 288: Получение 6-(3-(3-((1-(3-циано-4-фторфенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила, соли с муравьиной кислотой



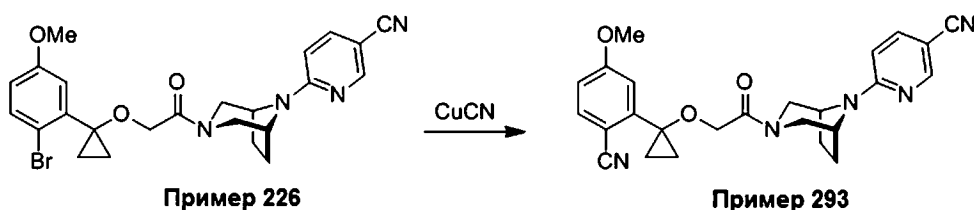
[0538] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли пример 11 (1 экв.) и цианид цинка (0,66 экв., Alfa Aesar) в 5:1 (об./об.) растворе воды и ТГФ (0,04 М). Затем очищали реакционную смесь от кислорода, пропуская под ее поверхностью N₂ в течение 10 минут. Наконец, одной порцией быстро добавляли tBuXPhos Pd G3 (0,05 экв., Sigma-Aldrich) и плотно закрывали реакционную емкость, и нагревали при 40 °С в течение 16 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с последующей обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C18, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 10%). ЖХМС: m/z=445,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,15 (с, муравьиная кислота), 7,87 (дд, J=9, 2,5 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=6,5, 2,5 Гц, 1H), 7,72 ~ 7,68 (м, 1H), 7,42 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,71 (шс, 2H), 4,14 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,62 (д, J=12,5 Гц, 2H), 3,21 (д, J=12,5 Гц, 2H), 2,74 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,60 ~ 2,57 (м, 2H), 2,33 ~ 2,27 (м, 1H), 1,91 ~ 1,89 (м, 2H), 1,80 ~ 1,76 (м, 1H), 1,62 ~ 1,59 (м, 1H), 0,95 ~ 0,94 (м, 4H).

[0539] Следующие примеры получали аналогично примеру 288, но используя вместо

примера 11 соответствующий галогенид:

Пример	Исходный галогенид	Структура	ЖХМС (m/z)
289	 Пример 12	 6-(3-(3-((1-(3-хлор-5- цианофенил)циклопропил)амино)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	461,0, 463,0 [M+H] ⁺
290	 Пример 219	 6-(3-(2-(1-(3-циано-2- фторфенил)циклопропокси)ацетил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
291	 Пример 215	 6-(3-(2-(1-(3-циано-4- фторфенил)циклопропокси)ацетил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
292	 Пример 217	 6-(3-(2-(1-(3-циано-5- фторфенил)циклопропокси)ацетил) -3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺

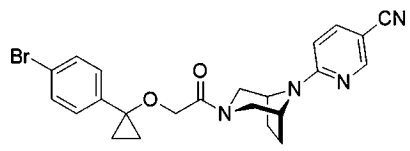
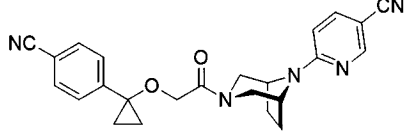
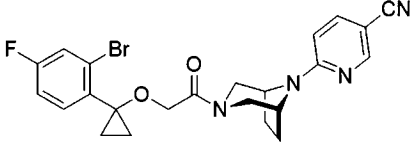
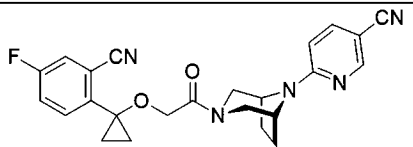
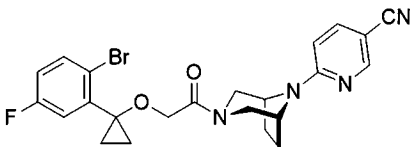
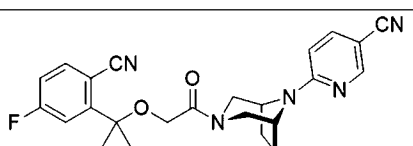
[0540] Пример 293: Получение 6-(3-(2-(1-(2-циано-5-метоксифенил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила



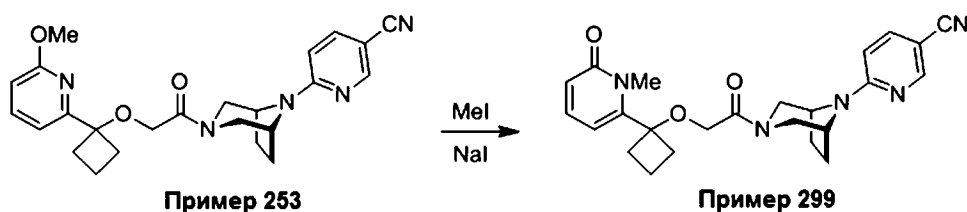
[0541] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли пример 224 (1 экв.) и цианид меди (I) (2 экв., Sigma-Aldrich) в NMP (0,14 M). Реакционную емкость плотно закрывали и нагревали при 170 °С в течение 12 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с последующей обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C18, градиентное элюирование: 9:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 22%). ЖХМС: m/z=444,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (ДМСО): δ=8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88, (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,65 (шс, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,95 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,14 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,62 (д, J=12,5 Гц, 1H), 1,91 ~ 1,84 (м, 3H), 1,57 ~ 1,50 (м, 1H), 1,29 ~ 1,20 (м, 2H), 1,08 ~ 1,02 (м, 1H), 1,02 ~ 0,96 (м, 1H).

[0542] Следующие примеры получали аналогично примеру 293, но используя вместо примера 226 соответствующий галогенид:

Пример	Исходный галогенид	Структура	ЖХМС (m/z)
294	Пример 181	6-(3-(2-(1-(2- цианофенил)циклопропокси)ацет ил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	414,1 [M+H] ⁺
295			414,1 [M+H] ⁺

	Пример 209	6-(3-(2-(1-(3- цианофенил)циклопропокси)ацет ил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	
296	 Пример 208	 6-(3-(2-(1-(4- цианофенил)циклопропокси)ацет ил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8- ил)никотинонитрил	414,1 [M+H] ⁺
297	 Пример 221	 6-(3-(2-(1-(2-циано-4- фторфенил)циклопропокси)ацети л)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан- 8-ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
298	 Пример 220	 6-(3-(2-(1-(2-циано-5- фторфенил)циклопропокси)ацети л)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан- 8-ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺

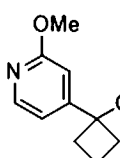
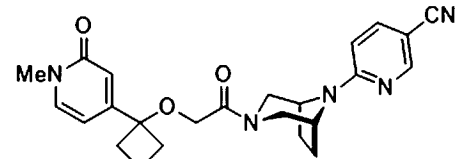
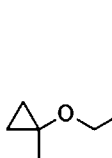
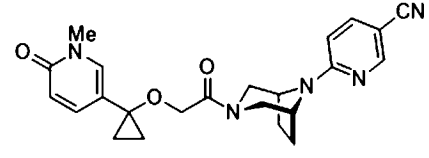
[0543] Пример 299: Получение 6-(3-(2-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила

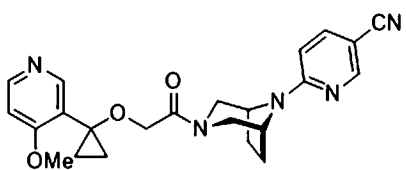
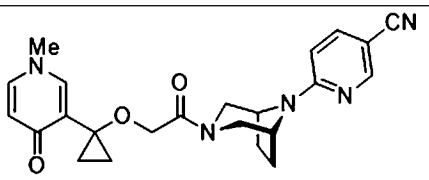


[0544] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли пример 253 (1 экв.), иодметан (55

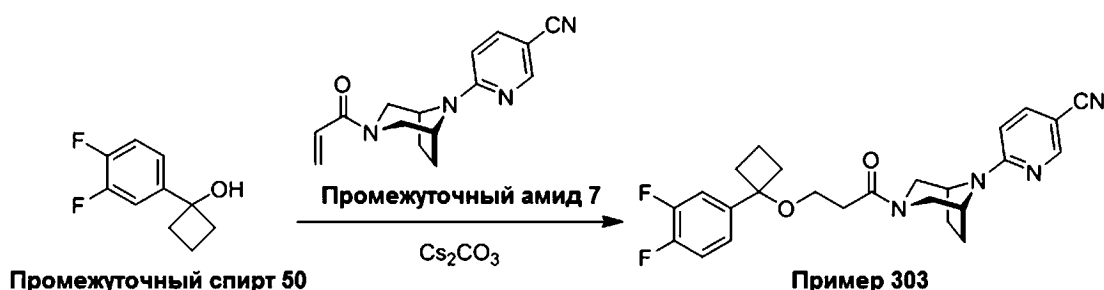
экв., Sigma-Aldrich) и иодид натрия (3 экв., Sigma-Aldrich) в MeCN (0,11 M). Реакционную емкость плотно закрывали и нагревали при 80 °C в течение 3 дней. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2x) и насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 58%). ЖХМС: m/z=434,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (ДМСО): δ=8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88, (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36, (дд, J=9,0, 7,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9 Гц, 1H), 6,38 (дд, J=9,0, 1,0 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 4,68 (шс, 2H), 4,00 ~ 3,95 (м, 2H), 3,77 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,51 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,20 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,72, (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,57 ~ 2,50 (м, 2H), 2,42 ~ 2,35 (м, 2H), 1,95 ~ 1,80 (м, 4H), 1,70 ~ 1,61 (м, 1H), 1,57 ~ 1,50 (м, 1H).

[0545] Следующие примеры получали аналогично примеру 299, но используя вместо примера 253 соответствующий метоксипиридин:

Пример	Исходный метоксипиридин	Структура	ЖХМС (m/z)
300	 Пример 252	 6-(3-(2-(1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] ⁺
301	 Пример 257	 6-(3-(2-(1-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] ⁺

302	 Пример 258	 6-(3-(2-(1-(1-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-ил)циклопропокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	434,1 [M+H] ⁺
-----	---	---	-----------------------------

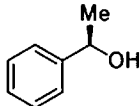
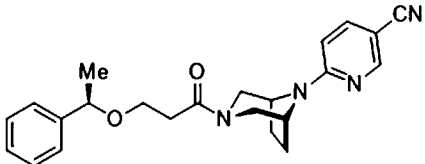
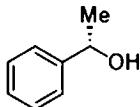
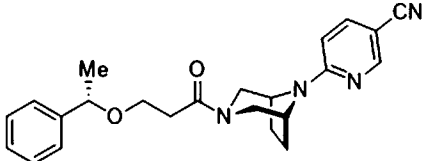
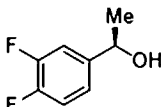
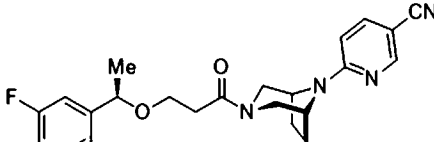
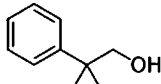
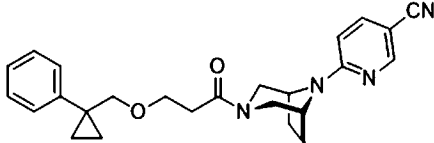
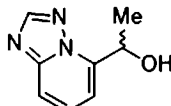
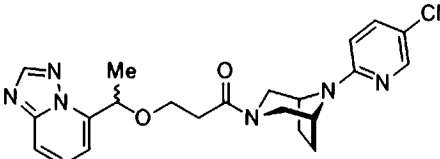
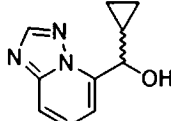
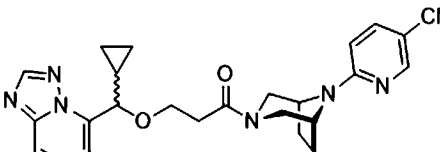
[0546] Пример 303: Получение 6-(3-(3-(1-(3,4-дифторфенил)циклобутокси)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрила

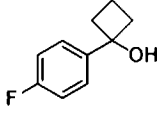
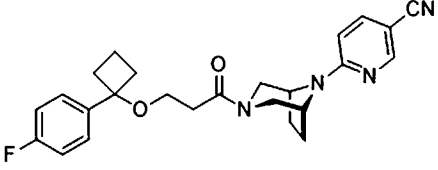


[0547] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли промежуточный спирт 50 (1 экв.), промежуточный амид 7 (1 экв.) и карбонат цезия (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в трет-бутаноле (0,19 М). Реакционную емкость плотно закрывали и нагревали при 60 °С в течение 18 часов. Оставляли реакционную смесь остывать до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 16%). ЖХМС: m/z=453,0 [M+H]⁺; 1H ЯМР (ДМСО): δ=8,50 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,44 ~ 7,38 (м, 2H), 7,27 ~ 7,25 (м, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,13 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,67 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,22 ~ 3,17 (м, 3H), 2,73 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,65 ~ 2,59 (м, 1H), 2,41 ~ 2,36 (м, 1H), 2,31 ~ 2,28 (м, 4H), 1,91 ~ 1,81 (м, 4H), 1,61 ~ 1,56 (м, 2H).

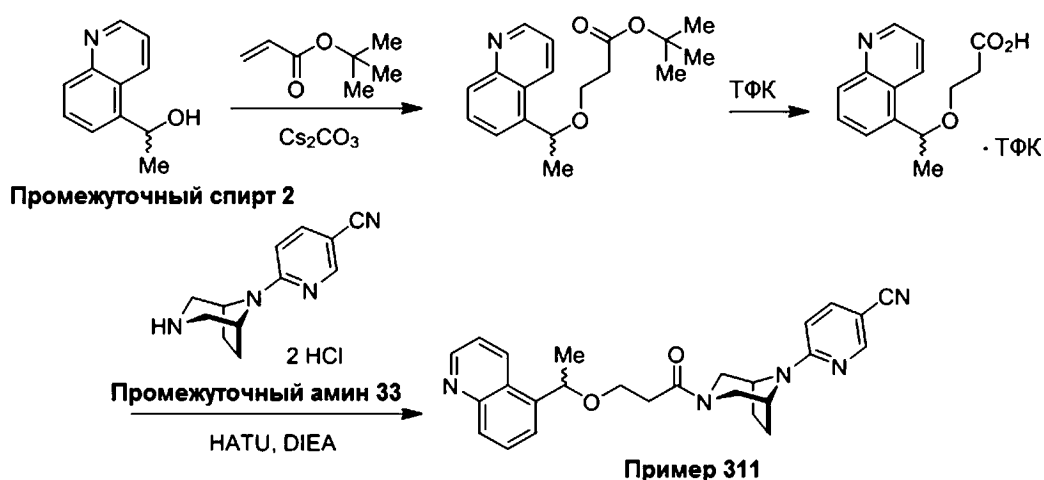
[0548] Следующие примеры получали аналогично примеру 303, но используя вместо промежуточного спирта 50 соответствующий спирт:

Пример	Исходный спирт	Структура	ЖХМС (m/z)
--------	----------------	-----------	------------

304	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((R)-1-фенилэтокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	391,2 [M+H] ⁺
305	 (Combi-Blocks)	 6-(3-(3-((S)-1-фенилэтокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	391,2 [M+H] ⁺
306	 (Enamine)	 6-(3-(3-((R)-1-(3,4- дифторфенил)этокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	427,1 [M+H] ⁺
307	 (Enamine)	 6-(3-(3-((1- фенилциклопропил)метокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	417,1 [M+H] ⁺
308	 Промежуточный спирт 1	 6-(3-(3-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5- ил)этокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинонитрил	432,1 [M+H] ⁺
309	 Промежуточный спирт 5	 6-(3-(3-(1-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-	458,1 [M+H] ⁺

		ил(циклопропил)метокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	
310	 Промежуточный й спирт 45	 6-(3-(3-(1-(4- фторфенил)циклобутокси)пропаноил)-3,8- диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	435,1 [M+H] ⁺

[0549] Пример 311: Получение 6-(3-(3-(1-(хинолин-5-ил)этоксипропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



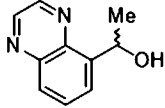
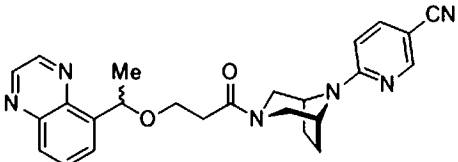
[0550] Стадия 1: В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тефлоновой винтовой крышкой, объединяли промежуточный спирт 2 (1 экв.), трет-бутилакрилат (5 экв., Combi-Blocks) и карбонат цезия (1,2 экв., Sigma-Aldrich) в трет-бутаноле (0,12 М). Затем емкость плотно закрывали и нагревали при 60 °С в течение 16 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между водой и EtOAc. Отделяли водный слой и снова экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали трет-бутил-3-(1-(хинолин-5-ил)этоксипропаноат в виде бесцветного маслянистого вещества (выход 34%).

[0551] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли трет-бутил-3-(1-(хинолин-5-ил)этоксипропаноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,08 М). Затем к полученному раствору добавляли ТФК (230 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и

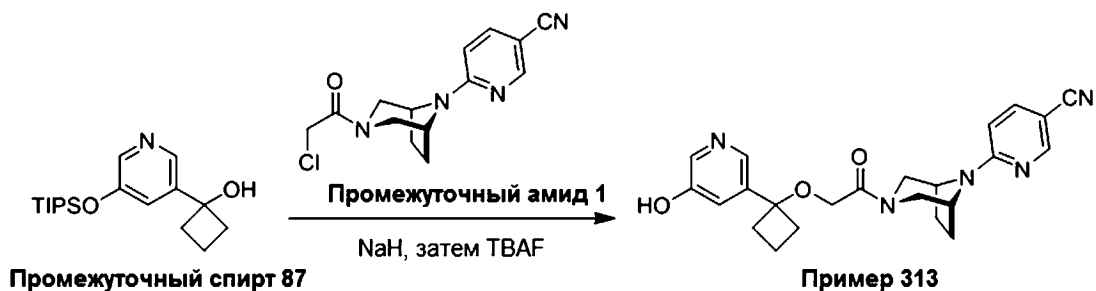
дополнительно подвергали полученный остаток азеотропной перегонке с толуолом (3х). Соль 3-(1-хинолин-5-ил)этокси)пропановой кислоты с трифторуксусной кислотой, полученную таким образом, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0552] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли соль 3-(1-(хинолин-5-ил)этокси)пропановой кислоты с трифторуксусной кислотой (1 экв.), полученную на предыдущей стадии, промежуточный амин 33 (1,1 экв.) и HATU (1,1 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,07 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (4 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученный раствор перемешиваться при комнатной температуре на 5 минут. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (выход за две стадии 93%). ЖХМС: m/z=442,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (DMSO-d₆): δ=8,90 ~ 8,88 (м, 1H), 8,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 ~ 7,91 (м, 1H), 7,89 ~ 7,87 (м, 1H), 7,74 ~ 7,71 (м, 1H), 7,63 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,5, 4,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,5 Гц, 1H), 5,23 ~ 5,19 (м, 1H), 4,69 (шс, 2H), 4,11 (дд, J=12,5, 5,5 Гц, 1H), 3,71 ~ 3,57 (м, 2H), 3,54 ~ 3,51 (м, 1H), 3,17 (дд, J=25,5, 12,0 Гц, 1H), 2,74 ~ 2,67 (м, 2H), 2,55 ~ 2,45 (м, 1H), 1,91 ~ 1,78 (м, 3H), 1,60 ~ 1,54 (м, 1H), 1,48 ~ 1,46 (м, 3H).

[0553] Следующий пример получали аналогично примеру 311, но используя вместо промежуточного спирта 2 на стадии 1 промежуточный спирт 3:

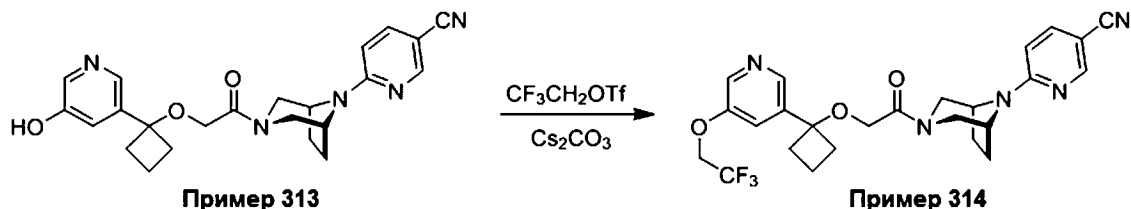
Пример	Исходный амин	Структура	ЖХМС (m/z)
312	 Промежуточный спирт 3	 6-(3-(3-(1-(хиноксалин-5-ил)этокси)пропаноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрил	443,1 [M+H] ⁺ +

[0554] Пример 313: Получение 6-(3-(2-(1-(5-гидроксипиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0555] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли промежуточный спирт 87 (1 экв.) и промежуточный амид 1 (1 экв.) в ТГФ (0,22 М). Затем в смесь одной порцией быстро добавляли гидрид натрия (1,5 экв., 60% (мас./мас.) дисперсия в парафиновом масле, Sigma-Aldrich) и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Реакцию осторожно гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Затем полученный остаток растворяли в ТГФ (0,03М) и по каплям добавляли TBAF (3 экв., 1 М раствор в ТГФ, Sigma-Aldrich). Через 15 минут перемешивания при комнатной температуре гасили реакцию водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой (2х) и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , градиентное элюирование: Hex $\rightarrow$ EtOAc $\rightarrow$ 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 80%). ЖХМС: $m/z=420,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta=9,95$ (с, 1H), 8,51 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,88 (дд, $J=9,0$, 2,5 Гц, 1H), 7,15 ~ 7,14 (м, 1H), 6,91 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,70 (шс, 2H), 4,04 ~ 4,02 (м, 1H), 3,77 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 3,55 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,75 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 2,37 ~ 2,34 (м, 4H), 1,93 ~ 1,82 (м, 4H), 1,63 ~ 1,57 (м, 1H).

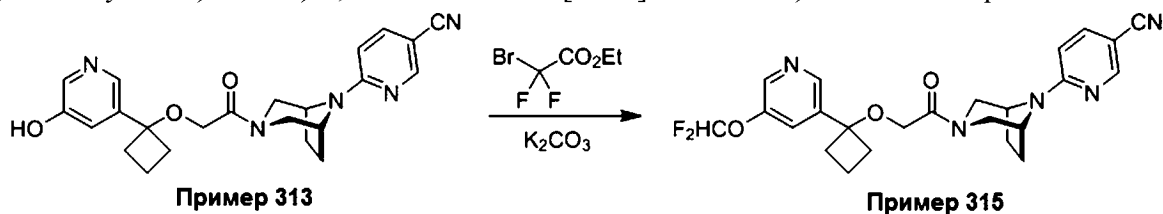
[0556] Пример 314: Получение 6-(3-(2-(1-(5-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0557] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли пример 313 (1 экв.) и карбонат цезия (1,3 экв., Sigma-Aldrich) в ДМФА (0,065 М). Затем в смесь добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (1,2 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученную белую суспензию перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Разбавляли реакционную смесь насыщенным соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 ,

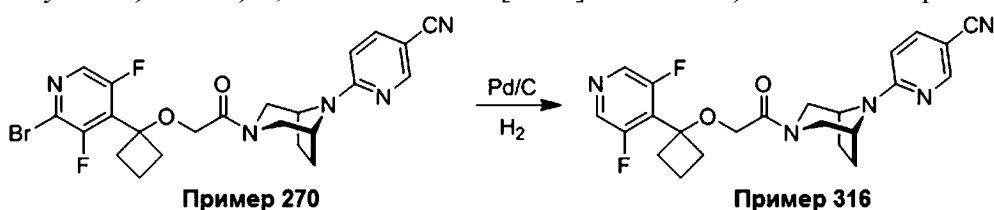
фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех □ EtOAc) получали указанного в заголовке соединения в виде вязкого маслянистого вещества (выход 80%). ЖХМС: $m/z=502,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ=8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=2,5, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,90 (т, J=8,5 Гц, 2H), 4,69 (шс, 1H), 4,02 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,84 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,71 (д, J=13,5 Гц), 3,54 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,73 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,46 ~ 2,36 (м, 4H), 1,94 ~ 1,82 (м, 4H), 1,67 ~ 1,55 (м, 2H).

[0558] Пример 315: Получение 6-(3-(2-(1-(5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



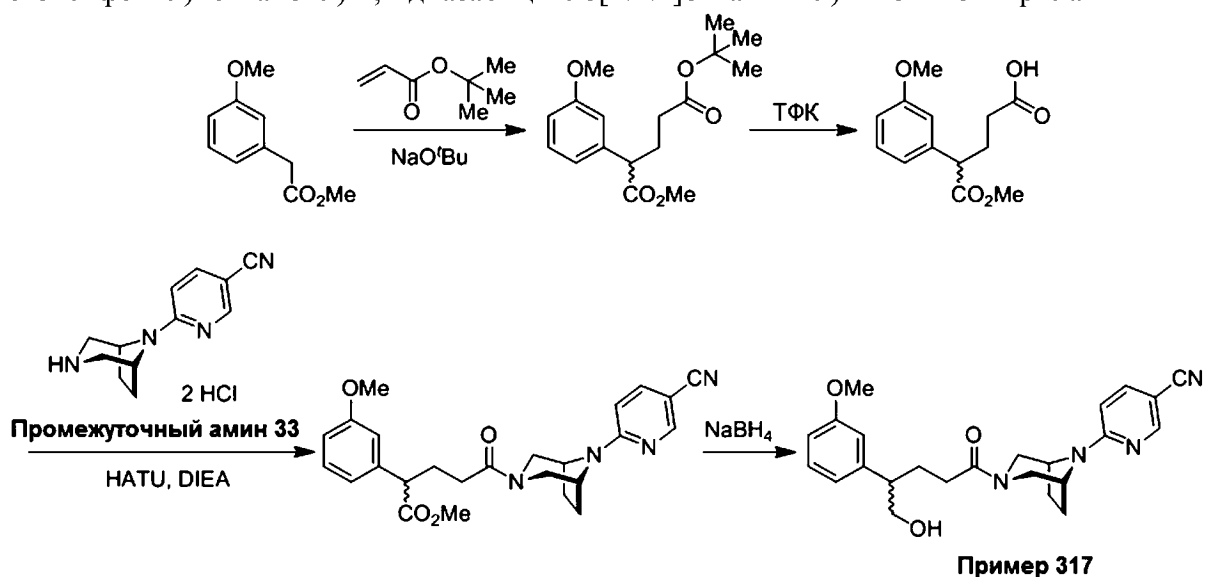
[0559] В плотно закрываемой реакционной емкости, оснащенной магнитной мешалкой и тefлоновой винтовой крышкой, объединяли пример 313 (1 экв.), этилбромдифторацетат (1,5 экв., Sigma-Aldrich) и карбонат калия (1,5 экв., Sigma-Aldrich) в ацетоне (0,067 М). Затем емкость плотно закрывали и нагревали при 80 °С в течение 3 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между водой и EtOAc. Отделяли водный слой и снова экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 10:1 (об./об.) H₂O:MeCN+0,1% муравьиной кислоты □ MeCN+0,1% муравьиной кислоты) получали указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 15%). ЖХМС: $m/z=470,0$ [M+H]⁺; ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ=8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,68 ~ 7,66 (м, 1H), 7,36 (т, J=73,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,69 (шс, 2H), 4,01 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,75 (д, J=13,5 Гц, 1H), 3,53 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,20 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,72 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,44 ~ 2,38 (м, 4H), 1,94 ~ 1,82 (м, 4H), 1,67 ~ 1,55 (м, 2H).

[0560] Пример 316: Получение 6-(3-(2-(1-(3,5-дифторпиридин-4-ил)циклобутокси)ацетил)-3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0561] В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли пример 270 (1 экв.) и палладиевую чернь (0,1 экв., 10% (мас./мас.) на активированном угле, Sigma-Aldrich) в 1:1 (об./об.) растворе EtOAc и метанола (0,1 М). Полученную суспензию вакуумировали и наполняли газообразным водородом (3х). После завершения процесса газообмена перемешивали реакционную суспензию при комнатной температуре в статической атмосфере водорода в течение 3 дней. Затем фильтровали реакционную суспензию и концентрировали фильтрат в вакууме. После дополнительной очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 28%). ЖХМС: m/z=440,1 [M+H]⁺; 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 2H), 7,88 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,68 (шс, 2H), 4,01 ~ 3,90 (м, 3H), 3,52 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,21 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,66 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,62 ~ 2,55 (м, 2H), 2,54 ~ 2,48 (м, 2H), 2,22 ~ 2,13 (м, 1H), 1,93 ~ 1,84 (м, 4H), 1,55 ~ 1,50 (м, 1H).

[0562] Пример 317: Получение рацемического 6-(3-(5-гидрокси-4-(3-метоксифенил)пентаноил)-3,8-диазабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)никотинитрила



[0563] Стадия 1: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли метил-2-(3-метоксифенил)ацетат (1 экв., Sigma-Aldrich) и трет-бутилакрилат (1,5 экв., Combi-Blocks) в ТГФ (0,46 М). Затем к полученному раствору при 0 °С по частям добавляли трет-бутоксид натрия (2,5 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученную смесь при 5 °С в течение 4 часов. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и разделяли полученный остаток между водой и ДХМ. Отделяли водный слой и снова экстрагировали ДХМ (3х). Объединенные органические экстракты дополнительно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки неочищенного продукта, полученного таким образом, с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Hex □ EtOAc) получали 5-(трет-бутил)-1-метил-2-(3-метоксифенил)пентандиоат в виде желтого маслянистого вещества (выход 47%).

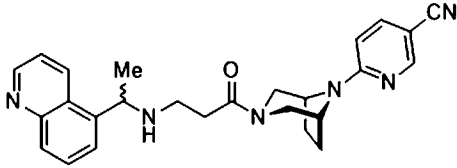
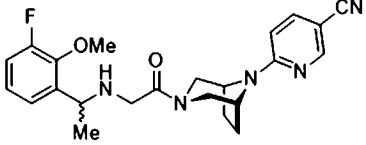
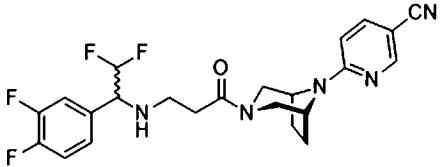
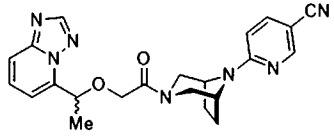
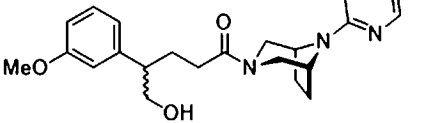
[0564] Стадия 2: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли 5-(трет-бутил)-1-метил-2-(3-метоксифенил)пентандиоат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, в дихлорметане (0,52 М). Затем в полученный раствор добавляли ТФК (25 экв., Sigma-Aldrich) и оставляли полученную смесь перемешиваться при комнатной температуре на 1 час. Затем удаляли летучие вещества в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с получением 5-метокси-4-(3-метоксифенил)-5-оксопентановой кислоты (выход 92%).

[0565] Стадия 3: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, объединяли 5-метокси-4-(3-метоксифенил)-5-оксопентановую кислоту (1 экв.), полученную на предыдущей стадии, промежуточный амин 33 (1,1 экв.) и HATU (1,1 экв., Combi-Blocks) в ДМФА (0,15 М). Затем в реакционную смесь добавляли DIEA (3 экв., Sigma-Aldrich) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc и дополнительно промывали водой (3х). Затем концентрировали органический слой в вакууме и напрямую очищали полученный остаток методом колоночной хроматографии (SiO₂, градиентное элюирование: Нех → EtOAc → 10:1 (об./об.) EtOAc:MeOH) с получением метил-5-(8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3-метоксифенил)-5-оксопентаноата в виде желтого маслянистого вещества (выход 67%).

[0566] Стадия 4: В высушенной круглодонной колбе, оснащенной магнитной мешалкой, растворяли метил-5-(8-(5-цианопиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-(3-метоксифенил)-5-оксопентаноат (1 экв.), полученный на предыдущей стадии, ТГФ (0,044 М). Затем в смесь добавляли боргидрид натрия (10 экв., Sigma-Aldrich) и нагревали полученную белую суспензию при 80 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры гасили реакцию водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. После очистки с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (C18, градиентное элюирование: 3:2 (об./об.) H₂O:MeOH+0,1% NH₄HCO₃ □ 2:3 (об./об.) H₂O:MeOH+0,1% NH₄HCO₃) получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 28%). ЖХМС: m/z=421,1 [M+H]⁺; 1H ЯМР (метанол-d₄) δ=8,47 ~ 8,39 (м, 1H), 7,76 ~ 7,71 (м, 1H), 7,27 ~ 7,15 (м, 1H), 6,88 ~ 6,76 (м, 4H), 4,69 (с, 2H), 4,24 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,78 (д, J=4,5 Гц, 3H), 3,73 ~ 3,60 (м, 2H), 3,52 (т, J=12,3 Гц, 1H), 3,31 ~ 3,17 (м, 1H), 2,91 ~ 2,73 (м, 2H), 2,40 ~ 2,24 (м, 3H), 2,28 ~ 2,10 (м, 2H), 1,88 ~ 1,74 (м, 3H).

[0567] Следующие примеры получали хиральным хроматографическим разделением соответствующей рацемической смеси. Для примера 318-entA и примера 318-entB разделение осуществляли на колонке CHIRALPAK ID (2*25 см; 5 мкм) в качестве неподвижной фазы, используя 4:3:1 (об./об./об.) смесь iPrOH: Нех: ДХМ+10 мМ раствор NH₃ в MeOH в качестве подвижной фазы. Для примера 319-entA и примера 319-entB разделение осуществляли на колонке CHIRALPAK IE-3 (2*25 см; 5 мкм) в качестве неподвижной фазы, и используя EtOH+8 мМ раствор NH₃ в MeOH в качестве подвижной

фазы. Для примера 320-entA и примера 320-entB разделение осуществляли на колонке CHIRALPAK IC (2*25 см; 5 мкм) в качестве неподвижной фазы, используя 3:2 (об./об.) смесь Hex: iPrOH+8 mM раствор NH₃ в MeOH в качестве подвижной фазы. Для примера 321-entA и примера 321-entB разделение осуществляли на колонке CHIRALPAK ID (2*25 см; 5 мкм) в качестве неподвижной фазы, используя 2:1:1 (об./об./об.) смесь EtOH: Hex: ДХМ+10 mM раствор NH₃ в MeOH в качестве подвижной фазы. Для примера 322-entA и примера 322-entB разделение осуществляли на колонке CHIRALPAK IF-3 (2*25 см; 5 мкм) в качестве неподвижной фазы, используя 4:3:1 (об./об.) смесь EtOH: Hex: ДХМ+10 mM раствор NH₃ в MeOH в качестве подвижной фазы.

Пример	Исходный рацемат	Условия анализа	RT (мин)
318-entA	 Пример 48	CHIRALPAK ID-3 (0,46*5 см; 3 мкм) 4:3:1 (об./об./об.) iPrOH:Hex:ДХМ+0,1% ДЭА 1 мл/мин	1,87
318-entB			2,73
319-entA	 Пример 55	CHIRALPAK IE-3 (0,46*5 см; 3 мкм) 2:3 (об./об.) EtOH:Hex+0,1% ДЭА 1 мл/мин	3,92
319-entB			4,61
320-entA	 Пример 129	CHIRALPAK IC (0,46*5 см; 3 мкм) 2:3 (об./об.v) iPrOH:Hex+0,1% ДЭА	1,91
320-entB			2,32
321-entA	 Пример 191	CHIRALPAK ID-3 (0,46*5 см; 3 мкм) 2:1:1 (об./об./об.) EtOH:Hex:ДХМ+0,1% ДЭА 1 мл/мин	2,25
321-entB			2,97
322-entA	 Пример 317	CHIRALPAK IF-3 (0,46*5 см; 3 мкм) 4:3:1 (об./об./об.) EtOH:Hex:ДХМ+0,1% ДЭА 1 мл/мин	1,55
322-entB			2,31

Биологические анализы

[0568] Пример 324: Функциональный анализ активности ацетилхолинового мускаринового рецептора *in vitro*

[0569] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие человеческий рецептор M1 с экворином (Perkin Elmer), выращивали в среде F12 (Gibco), содержащей 10% FBS (ATCC), 0,4 мг/мл генетицина (Sigma-Aldrich) и 0,25 мг/мл зеоцина (Invitrogen). Клетки выращивали по протоколу производителя. Для испытания соединений клетки выращивали до конfluence и осторожно отделяли с помощью аккутазы (Sigma-Aldrich), затем центрифугировали в течение 5 минут при 150 x g. Затем повторно суспендировали клетки в аналитическом буфере (т.е. DMEM/F-12 HEPES без фенолового красного (Invitrogen) с 0,1% BSA (Sigma-Aldrich)) с плотностью 5×10^6 клеток/мл. В стерильных условиях в клетки добавляли 5 мкМ целентеразина (Invitrogen), смешивали, затем инкубировали при комнатной температуре в защищенном от света месте при осторожном перемешивании в течение 4 часов.

[0570] Первичные планшеты соединений получали в 100% ДМСО в 96-луночных матовых планшетах (VWR) и серийно разбавляли с полулогарифмическим шагом. Вторичные планшеты соединений получали в концентрации 3х в аналитическом буфере. Соединения добавляли в белые 96-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой, с прозрачным дном (Fisher Scientific). Затем добавляли клетки, содержащие целентеразин, в количестве 5×10^5 клеток на лунку.

[0571] Соединения и клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут в темноте. Добавляли ацетилхолин в концентрации EC80 и измеряли поток кальция с помощью FlexStation 3 (Molecular Devices). Строили сигмоидальные кривые зависимости ответа от дозы, измеряя люминесценцию в течение 40 секунд и рассчитывая площадь под кривой. Кривые зависимости ответа от дозы и значения IC50 рассчитывали в программном обеспечении Prism (GraphPad). Соединения испытывали в диапазоне конечной концентрации от 100 пМ до 10 мкМ в 0,1% ДМСО. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1

Пример	M1 IC50	Пример	M1 IC50	Пример	M1 IC50	Пример	M1 IC50
1	A	2	C	3	C	4	B
5	B	6	D	7	D	8	C
9	C	10	A	11	A	12	C
13	B	14	D	15	B	16	B
17	C	18	D	19	C	20	D
21	C	22	D	23	D	24	E
25	A	26	B	27	A	28	A
29	D	30	C	31	C	32	B
33	B	34	A	35	B	36	D

37	A	38	D	39	C	40	D
41	B	42	A	43	B	44	C
45	B	46	A	47	B	48	A
49	D	50	A	51	B	52	A
53	B	54	B	55	A	56	A
57	A	58	B	59	A	60	B
61	C	62	C	63	D	64	C
65	A	66	A	67	A	68	A
69	C	70	C	71	C	72	C
73	B	74	B	76	A	76	A
77	A	78	C	79	D	80	E
81	E	82	E	83	D	84	C
85	B	86	D	87	A	88	D
89	D	90	C	91	C	92	A
93	A	94	D	95	B	96	C
97	A	98	A	99	E	100	E
101	B	102	C	103	B	104	E
105	E	106	C	107	B	108	C
109	A	110	A	111	A	112	A
113	A	114	A	115	B	116	B
117	C	118	B	119	C	120	D
121	C	122	A	123	B	124	B
125	A	126	A	127	A	128	B
129	A	130	E	131	D	132	A
133	B	134	C	135	D	136	C
137	C	138	A	139	A	140	A
141	A	142	A	143	A	144	A
145	A	146	A	147	A	148	A
149	A	150	C	151	A	152	D
153	C	154	D	155	B	156	C
157	C	158	A	159	A	160	A
161	A	162	A	163	A	164	A
165	B	166	D	167	C	168	D
169	D	170	E	171	E	172	E

173	D	174	E	175	E	176	D
177	B	178	C	179	C	180	B
181	B	182	B	183	B	184	B
185	C	186	D	187	C	188	D
189	D	190	E	191	B	192	A
193	A	194	C	195	B	196	A
197	A	198	B	199	A	200	B
201	B	202	A	203	C	204	C
205	C	206	C	207	B	208	C
209	C	210	B	211	B	212	B
213	B	214	B	215	B	216	A
217	B	218	A	219	B	220	A
221	B	222	D	223	E	224	B
225	C	226	A	227	C	228	B
229	C	230	A	231	B	232	A
233	A	234	B	235	B	236	C
237	A	238	C	239	A	240	C
241	D	242	B	243	C	244	D
245	C	246	D	247	A	248	C
249	B	250	C	251	C	252	B
253	A	254	A	255	A	256	D
257	D	258	A	259	B	260	B
261	B	262	C	263	B	264	A
265	A	266	C	267	B	268	B
269	C	270	A	271	C	272	B
273	C	274	B	275	B	276	A
277	C	278	A	279	D	280	C
281	A	282	B	283	C	284	D
285	E	286	E	287	D	288	B
289	C	290	D	291	C	292	C
293	A	294	C	295	C	296	D
297	B	298	C	299	B	300	B
301	C	302	E	303	A	304	B
305	C	306	B	307	C	308	A

309	A	310	A	311	A	312	A
313	A	314	B	315	B	316	A
317	A	318-entA	A	318-entB	A	319-entA	A
319-entB	C	320-entA	B	320-entB	A	321-entA	C
321-entB	A	322-entA	A	322-entB	C		

A=IC₅₀ менее 10 нМ; B=IC₅₀ менее 100 нМ, но более или равно 10 нМ; C=IC₅₀ менее 1 мкМ (1000 нМ), но более или равно 100 нМ; D=IC₅₀ менее 10 мкМ (10000 нМ), но более или равно 1 мкМ (1000 нМ); E=IC₅₀ более 1 мкМ (1000 нМ).

[0572] Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие человеческие рецепторы M2, M3 и M4, соответственно, с экворином (Perkin Elmer) использовали для оценки способности экспериментальных соединений реверсировать ответ на ацетилхолин при EC₈₀ дозозависимым образом. Значения IC₅₀ соединений рассчитывали по кривой зависимости ответа от дозы. Результаты для некоторых соединений представлены в таблице 2.

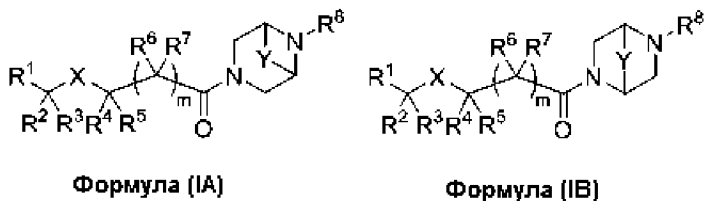
Таблица 2

Пример	M2 IC ₅₀	M3 IC ₅₀	M4 IC ₅₀	Пример	M2 IC ₅₀	M3 IC ₅₀	M4 IC ₅₀
1	C	D	C	59	D	D	D
87	D	D	D	118	D	D	C
138	D	C	C	147	D	C	C
158	D	C	C	162	D	C	C
177	D	D	D	210	E	D	НТ
239	D	D	D	250	E	D	НТ
304	D	E	НТ	318-entA	D	D	D
318-entB	D	D	D	321-entB	D	C	НТ

A=IC₅₀ менее 10 нМ; B=IC₅₀ менее 100 нМ, но более или равно 10 нМ; C=IC₅₀ менее 1 мкМ (1000 нМ), но более или равно 100 нМ; D=IC₅₀ менее 10 мкМ (10000 нМ), но более или равно 1 мкМ (1000 нМ); E=IC₅₀ более 1 мкМ (1000 нМ).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

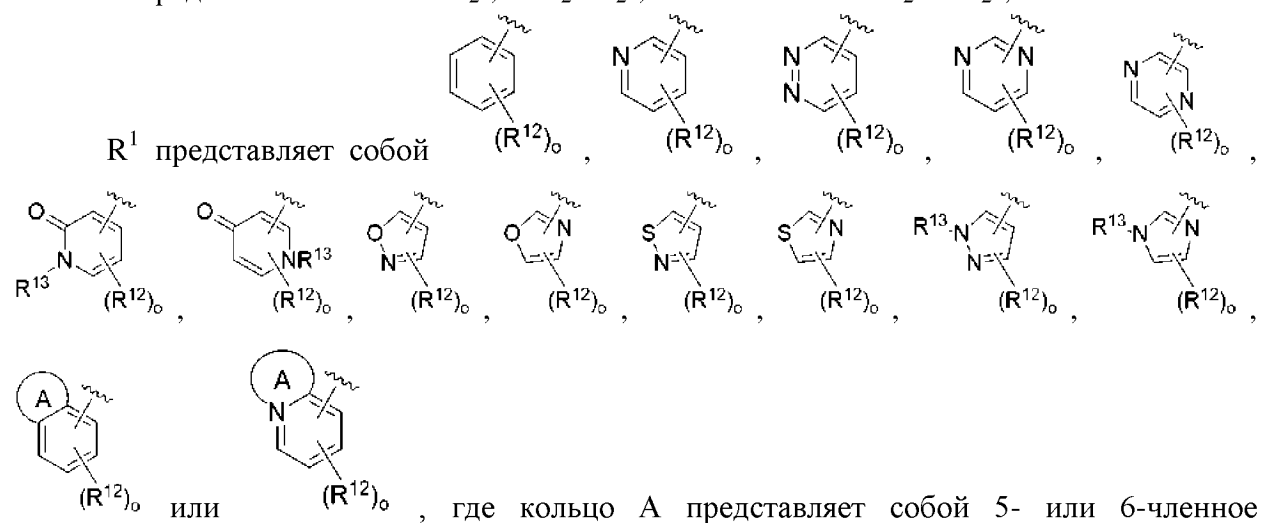
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру **формулы (IA)** или **(IB)**:



где:

X представляет собой связь, $-C(R^9)(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CH_2N(R^{11})-$ или $-CH_2O-$;

Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2OCH_2-$;



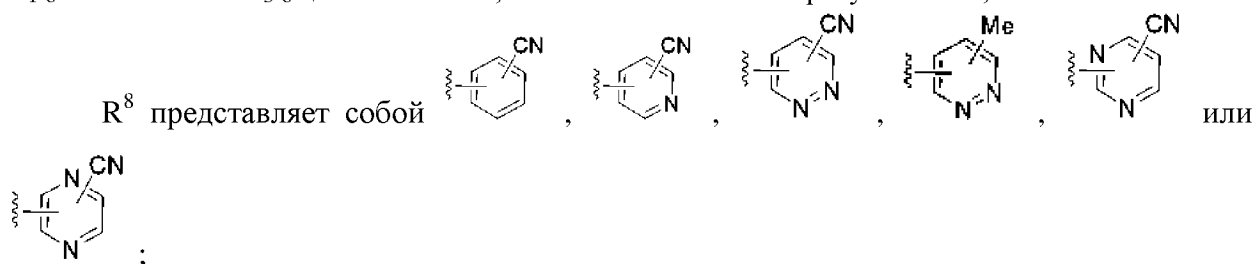
где кольцо A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкилом, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкилом, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ галогенциклоалкилом, C₃₋₆ галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R² представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ галогенциклоалкил, C₃₋₆ галогенциклоалкокси, C₁₋₆ алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R³ представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкокси, C₃₋₆ галогенциклоалкил, C₃₋₆ галогенциклоалкокси, C₁₋₆ алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R² и R³ вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C₁₋₆ алкилом или C₃₋₆ циклоалкилом;

R^4 и R^5 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C_{1-3} алкила; или R^3 и R^4 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^4 и R^5 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена и C_{1-3} алкила; или R^3 и R^7 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^4 и R^6 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^5 и R^7 вместе образуют связь;



R^9 и R^{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^3 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^4 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^6 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^9 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R^3 и R^{11} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^4 и R^{11} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^6 и R^{11} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

каждый R^{12} независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$; или R^3 и один R^{12} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{10} и один R^{12} вместе образуют

циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{11} и один R^{12} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{13} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^{14} и R^{15} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

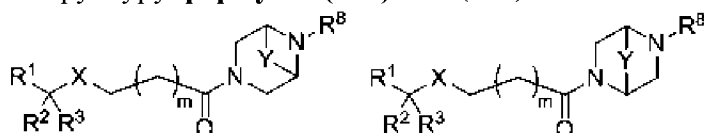
R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру **формулы (IIA)** или **формулы (IIB)**:



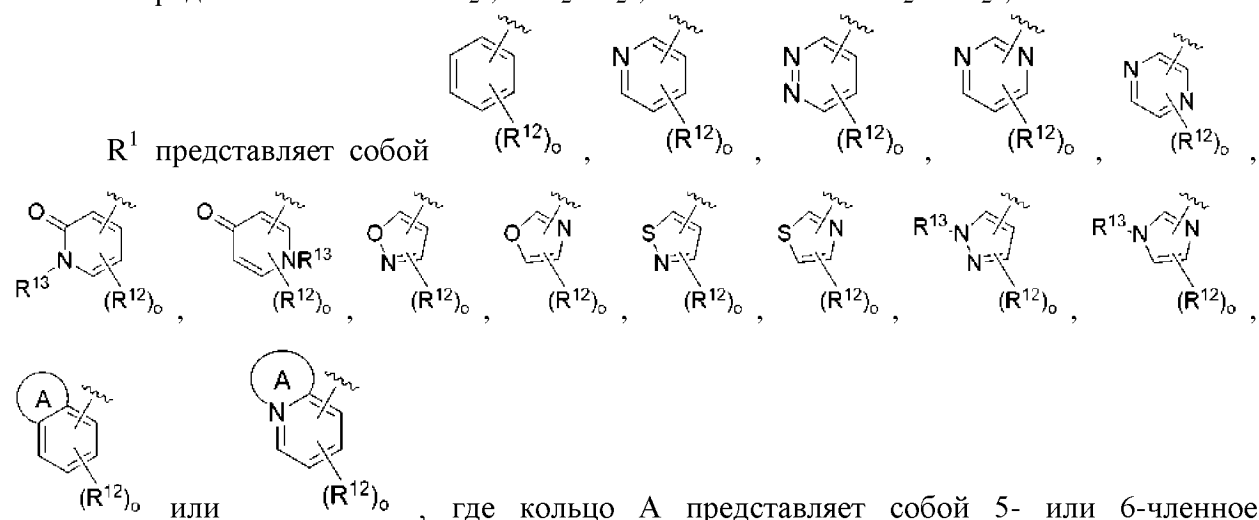
Формула (IIA)

Формула (IIB)

где:

X представляет собой связь, $-C(R^9)(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CH_2N(R^{11})-$ или $-CH_2O-$;

Y представляет собой $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$ или $-CH_2OCH_2-$;

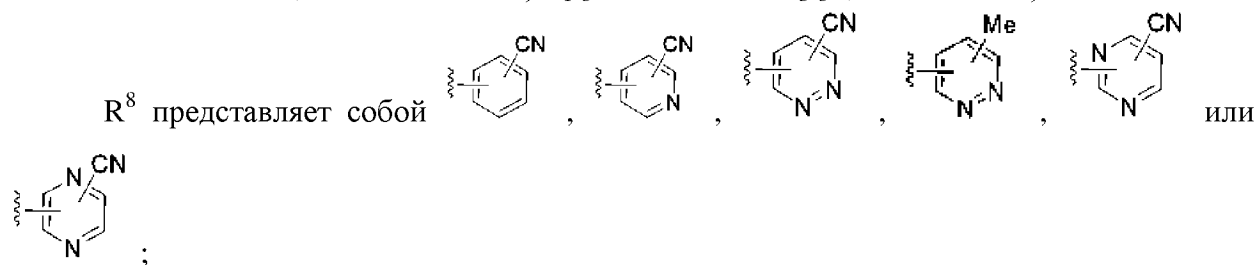


где кольцо A представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6}

галогенциклоалкилом, C_{3-6} галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$, причем указанное гетероарильное или гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R^2 и R^3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;



R^9 и R^{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^3 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^9 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R^3 и R^{11} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

каждый R^{12} независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$; или R^3 и один R^{12} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{10} и один R^{12} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{11} и один R^{12} вместе образуют

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C₁₋₆ алкилом или C₃₋₆ циклоалкилом;

R¹³ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^{14} и R^{15} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

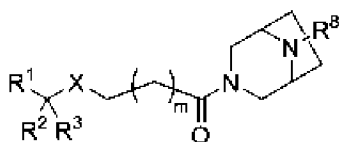
R¹⁶ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

о равен 0, 1, 2 или 3.

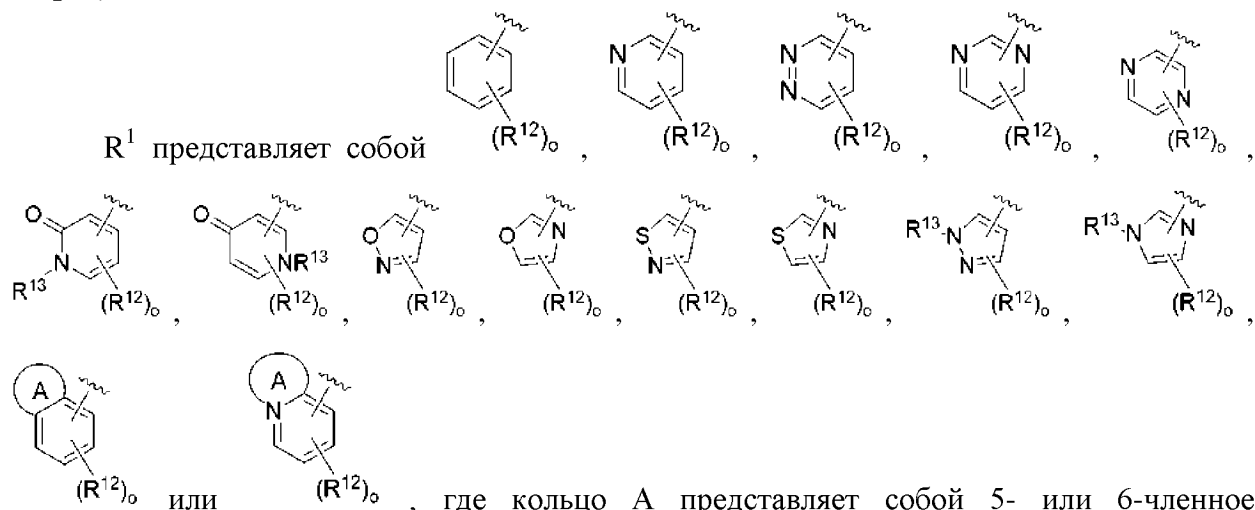
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющие структуру **формулы (III)**:



Формула (III)

где:

Х представляет собой связь, $-C(R^9)(R^{10})-$, $-N(R^{11})-$, $-O-$, $-S(O)_n-$, $-CH_2N(R^{11})-$ или $-CH_2O-$;

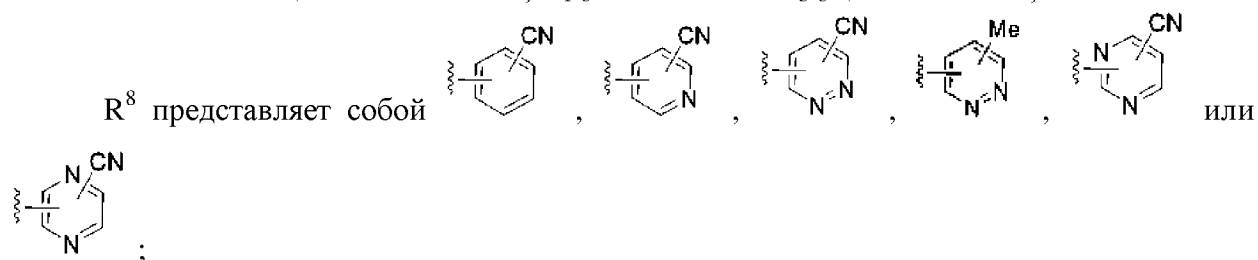


$(R^{12})_0$ или $(R^{12})_n$, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкилом, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкилом, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкилом, C_{3-6} галогенциклоалкокси, гетероциклоалкилом, арилом, гетероарилом, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$, причем указанное гетероарильное или

гетероциклоалкильное кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N или S;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^3 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R^2 и R^3 вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;



R^9 и R^{10} независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^3 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^9 и R^{10} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{11} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или R^3 и R^{11} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

каждый R^{12} независимо выбран из гидроксила, галогена, циано, $-N(R^{14})(R^{15})$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкокси, C_{3-6} галогенциклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкокси, C_{1-6} алкилгидроксила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, $-S(O)_n(R^{16})$ или $-SF_5$; или R^3 и один R^{12} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{10} и один R^{12} вместе образуют циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом; или R^{11} и один R^{12} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{13} представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила; или R^{14} и R^{15} вместе образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное галогеном, C_{1-6} алкилом или C_{3-6} циклоалкилом;

R^{16} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} галогенциклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

o равен 0, 1, 2 или 3.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой связь.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-C(R^9)(R^{10})-$.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-N(R^{11})-$.

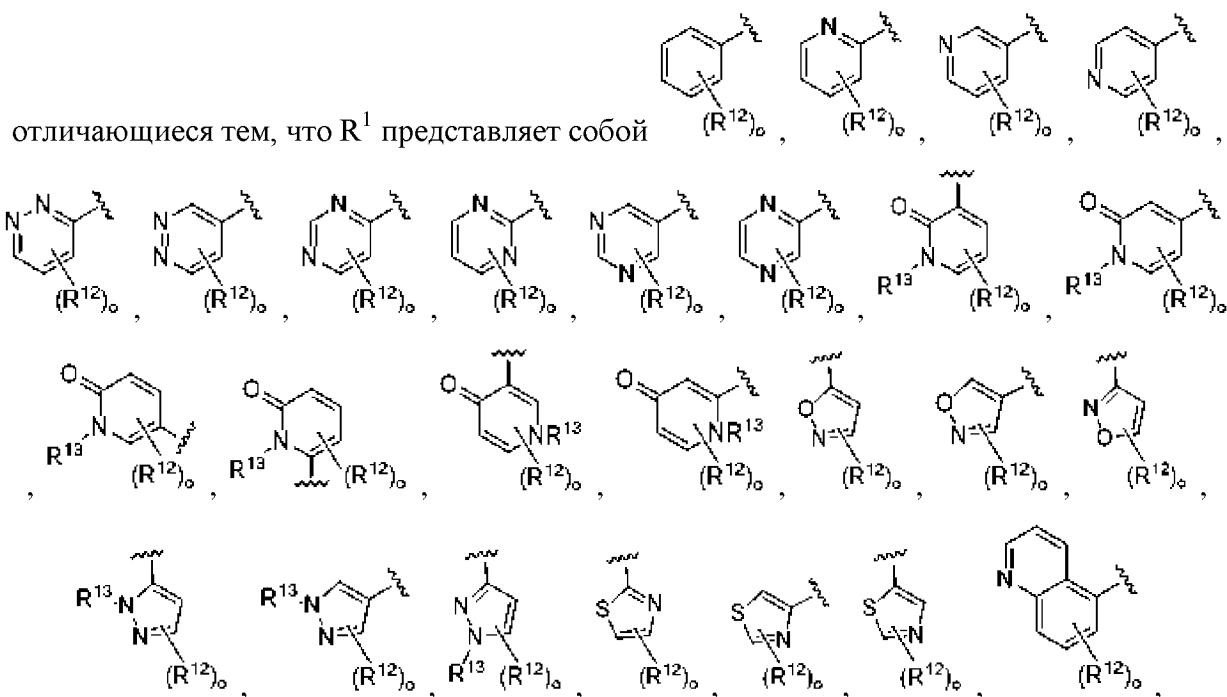
7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-O-$.

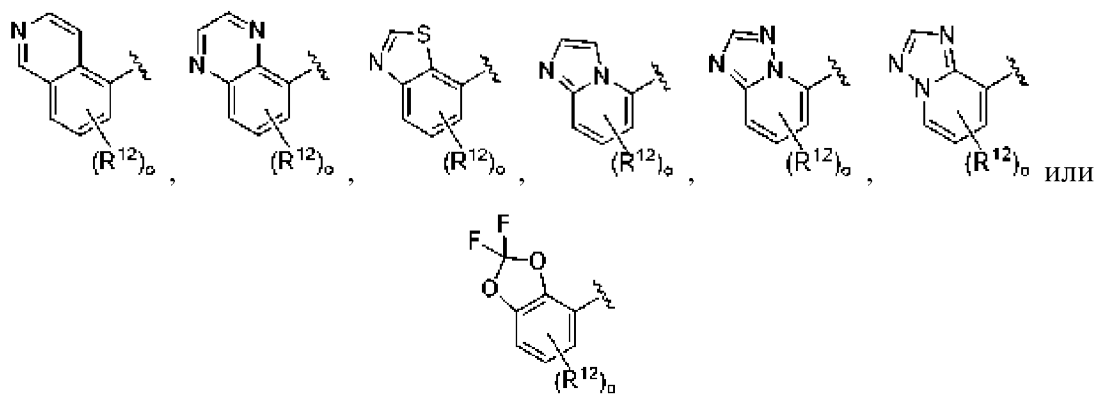
8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S-$.

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)-$.

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что X представляет собой $-S(O)_2-$.

11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,





12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой водород, -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂H, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой -F, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₂H, -CF₃, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, фенил или циклопропил.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R^2 и R^3 вместе образуют циклопропильное, циклобутильное или цикlopентильное кольцо.

15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что R^2 и R^3 вместе образуют оксетанильное или тетрагидрофуранильное кольцо.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 0.

17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что m равен 1.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 0.

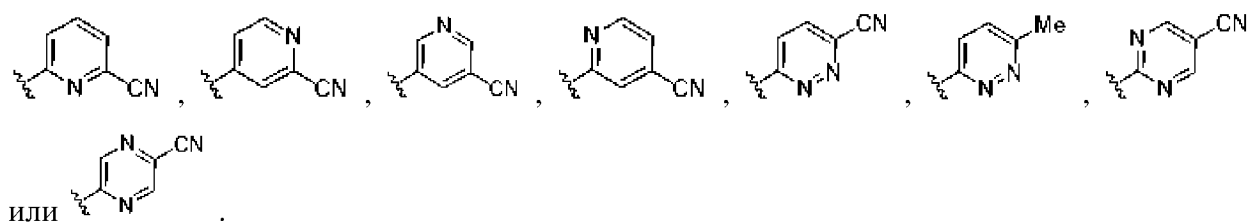
19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 1.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 2.

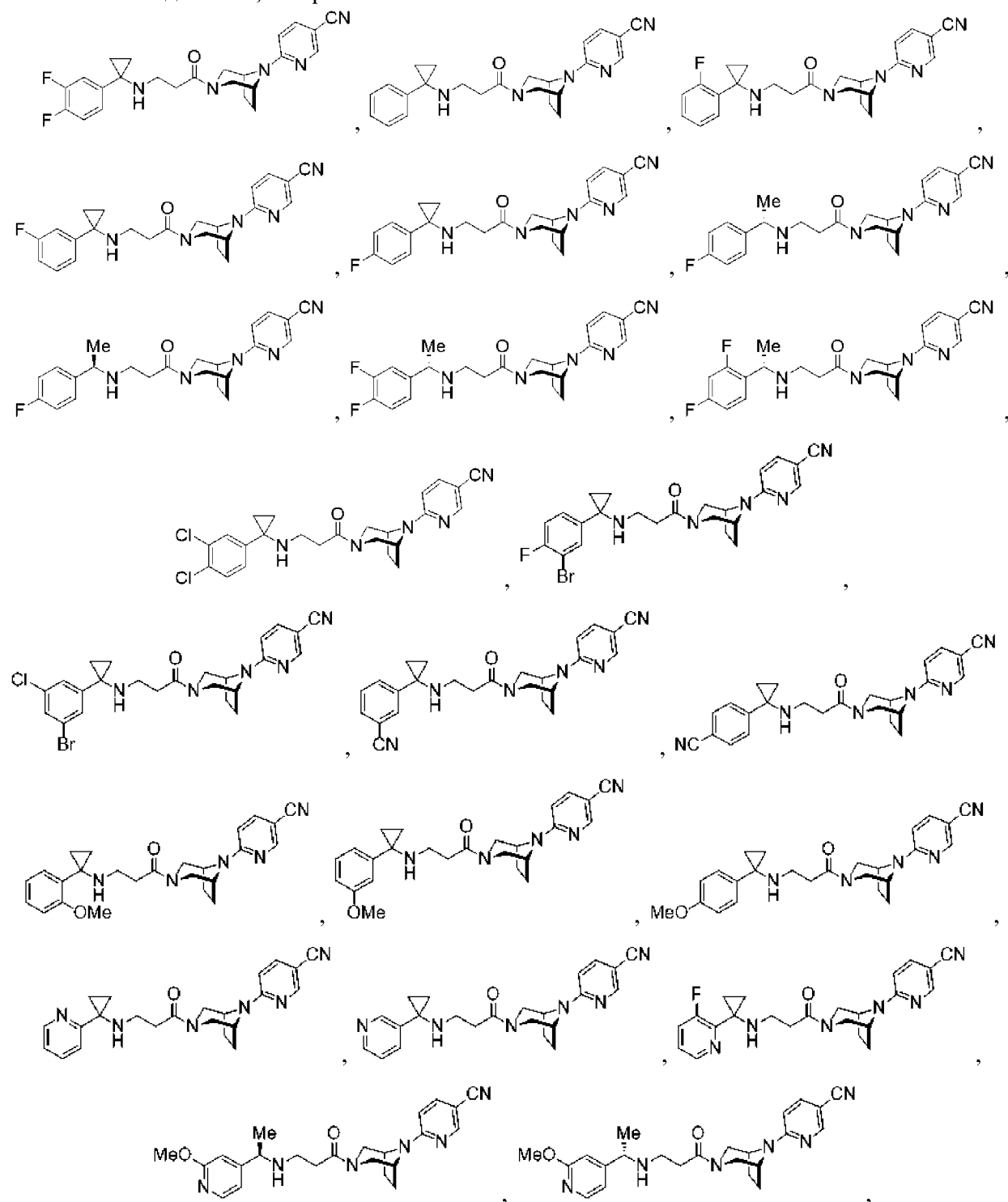
21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающиеся тем, что o равен 3.

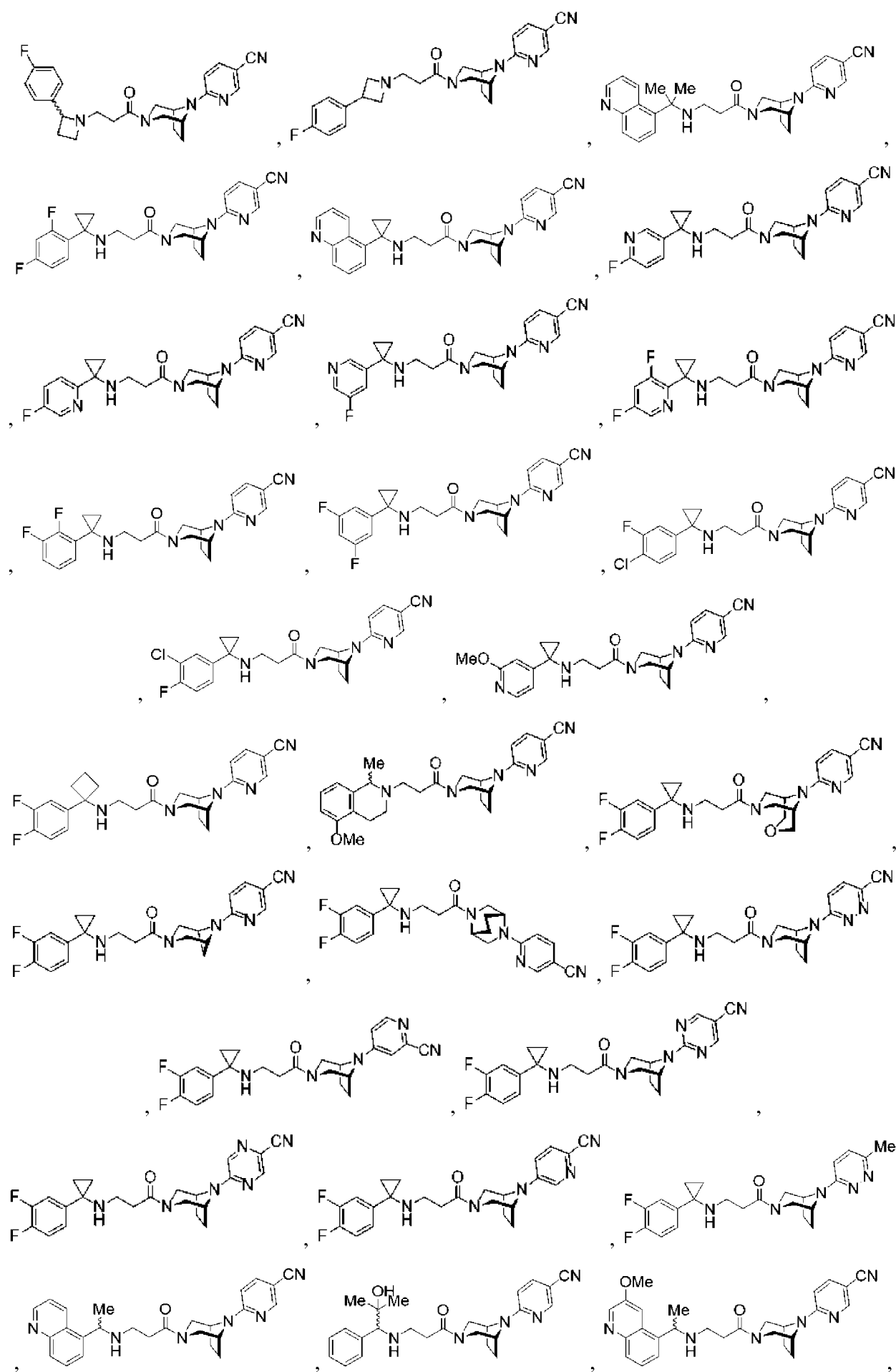
22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

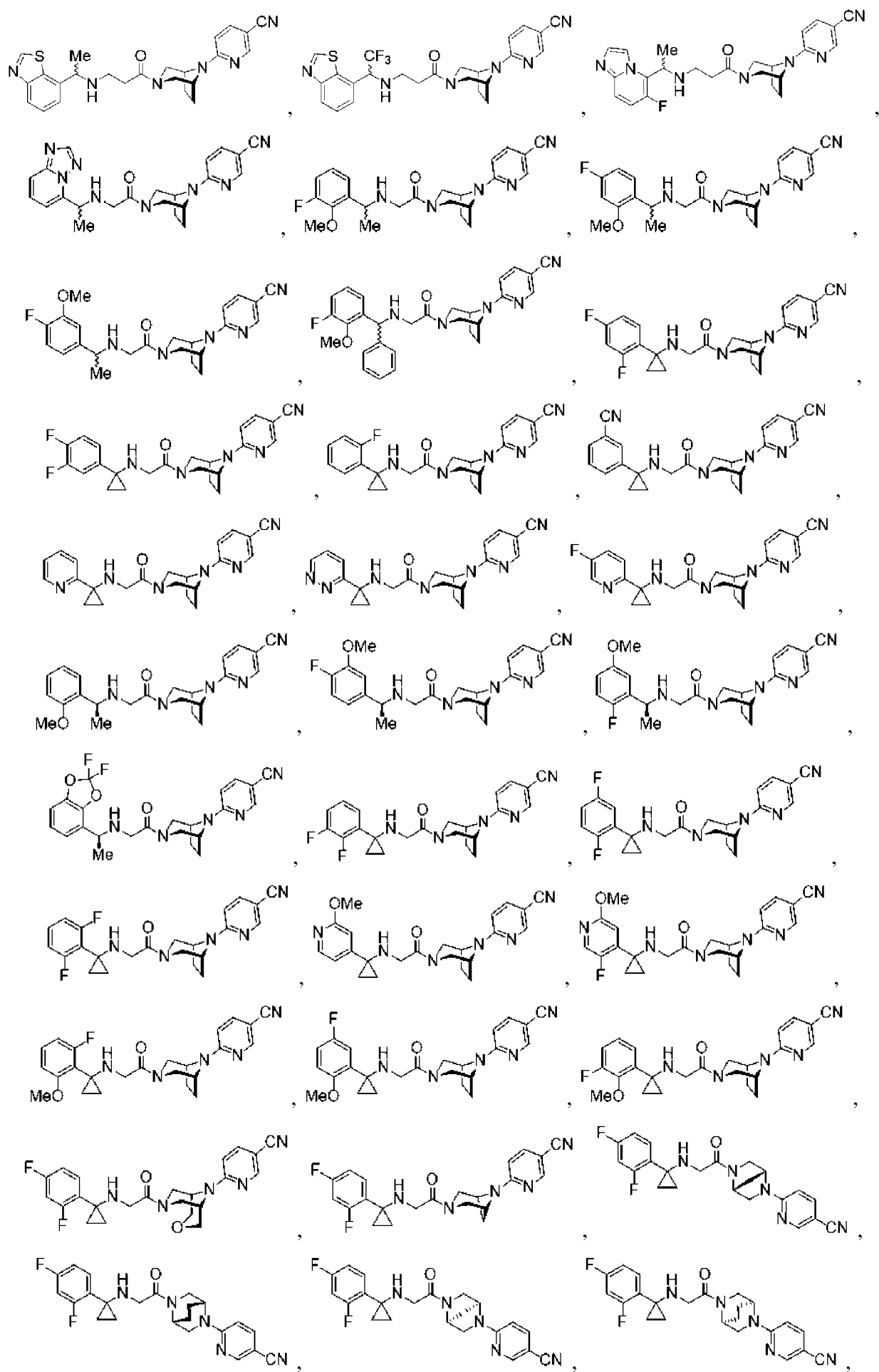
отличающиеся тем, что R^8 представляет собой ,

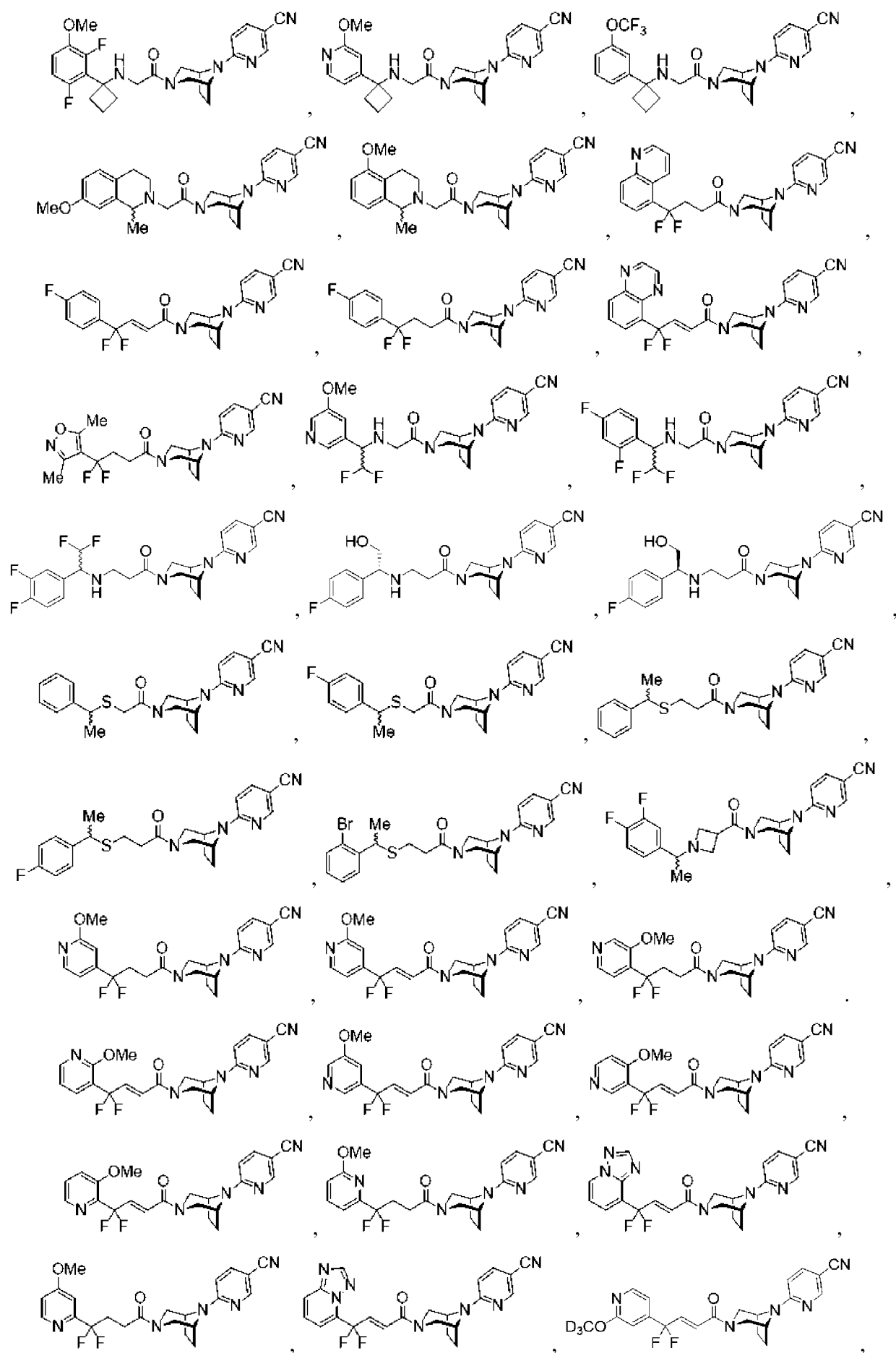


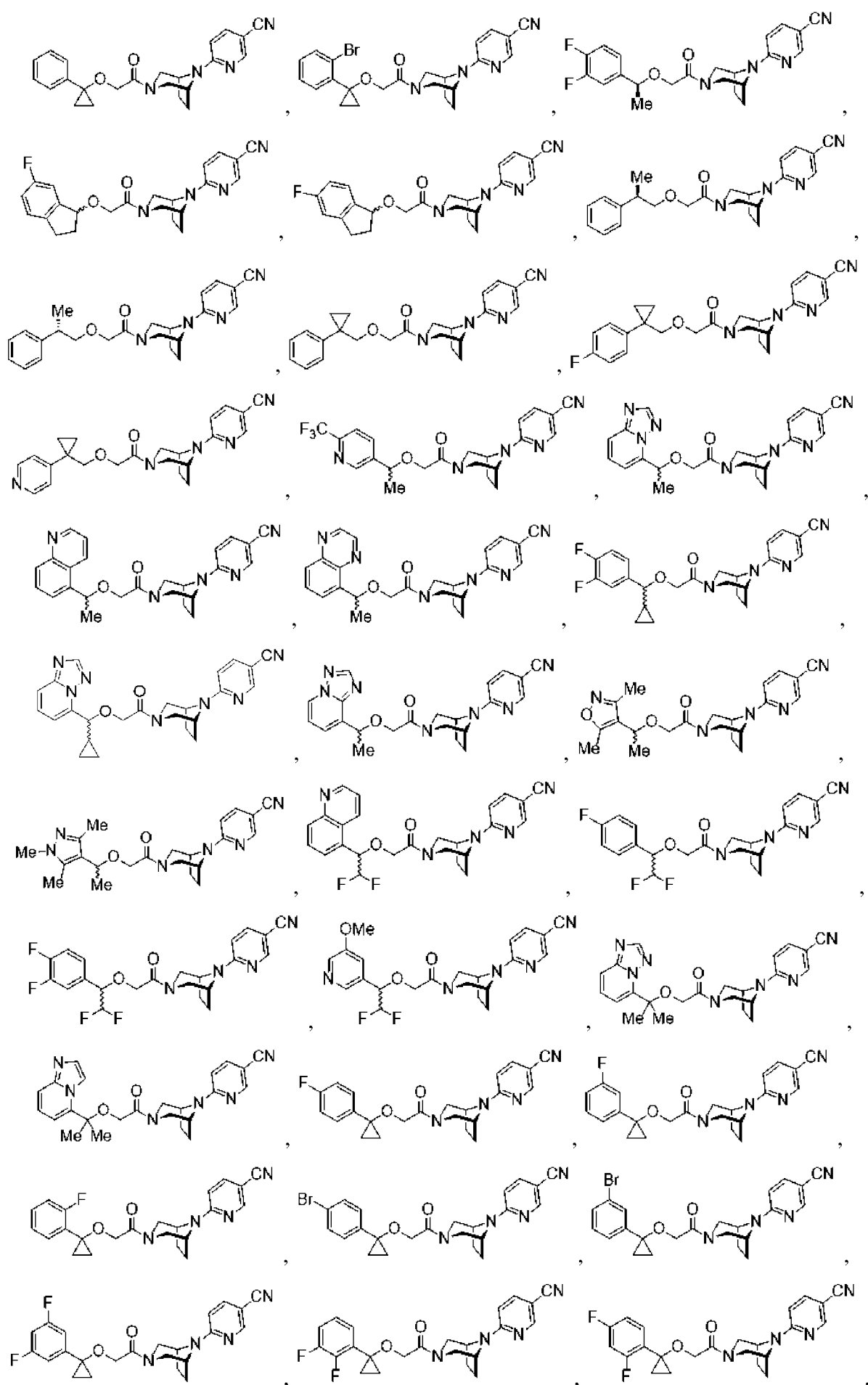
23. Соединение, выбранное из:

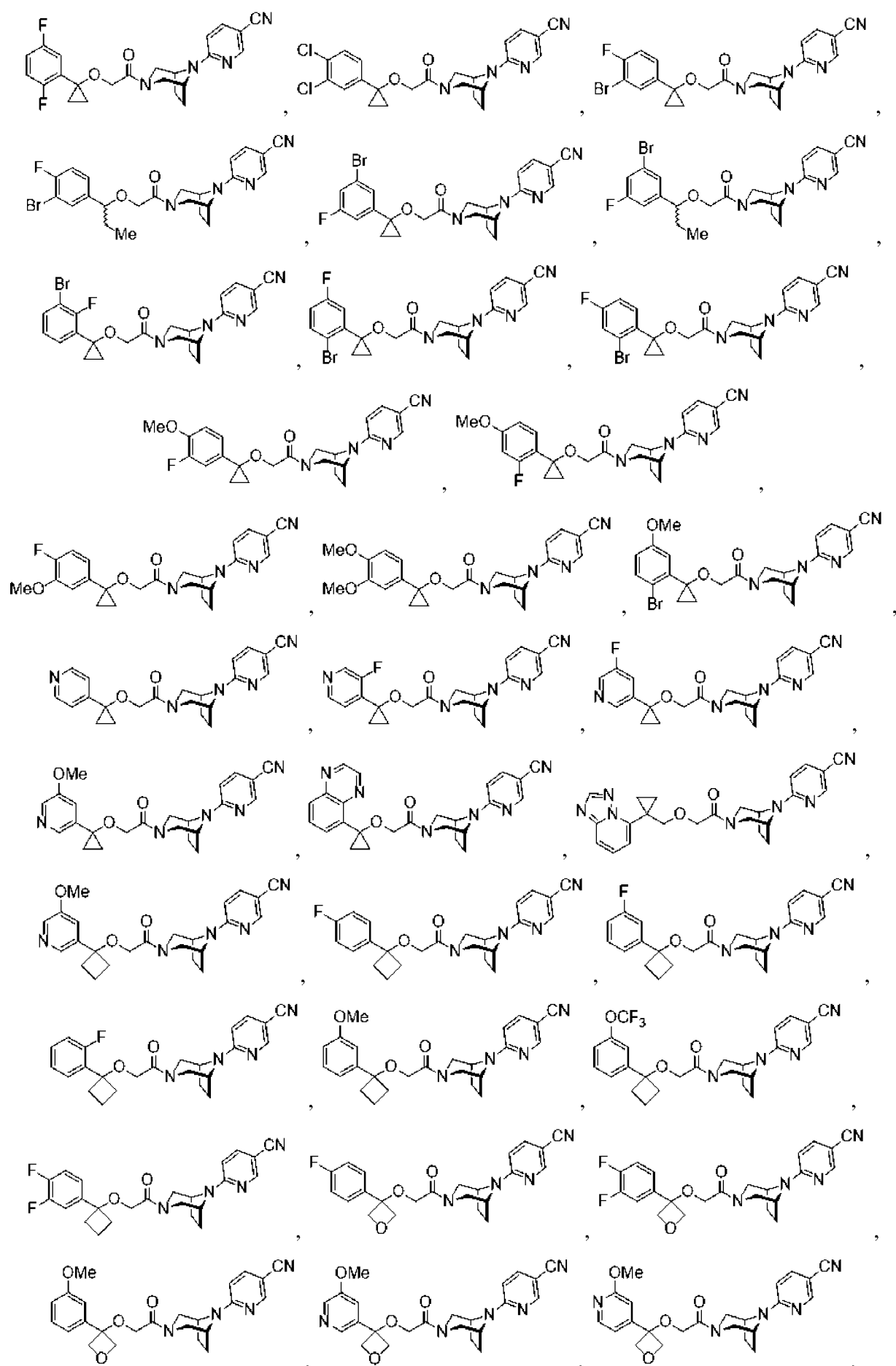


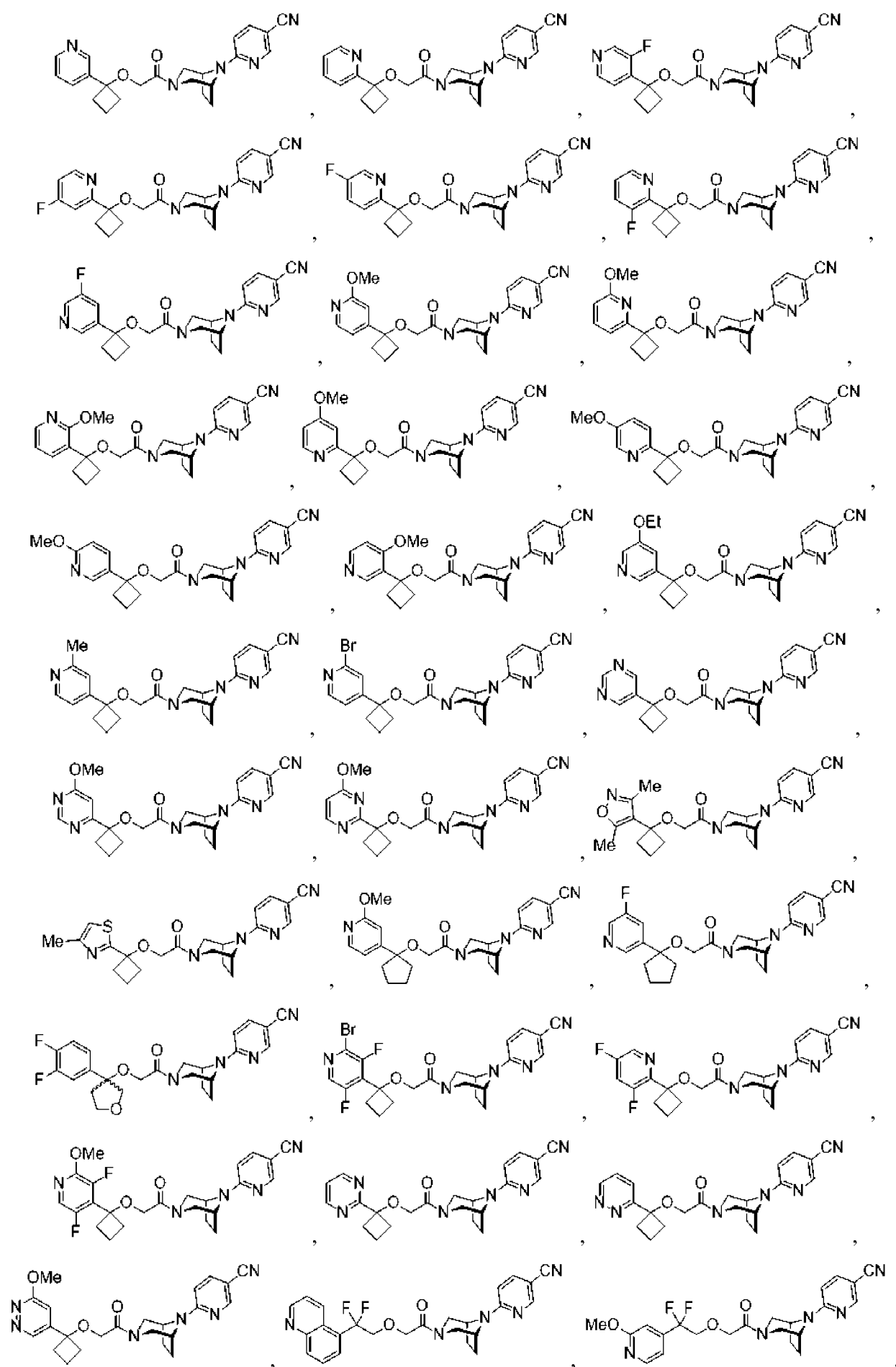


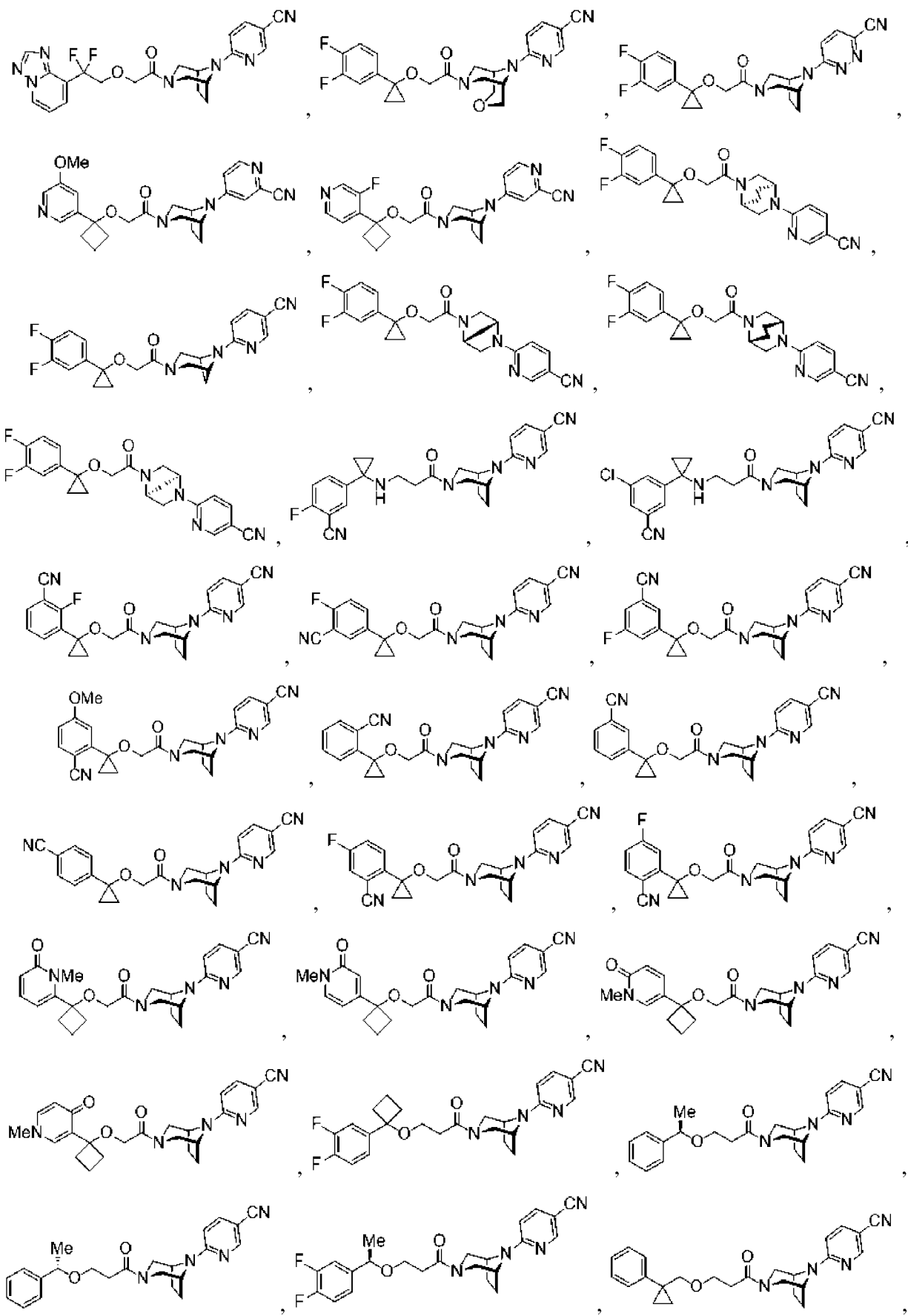


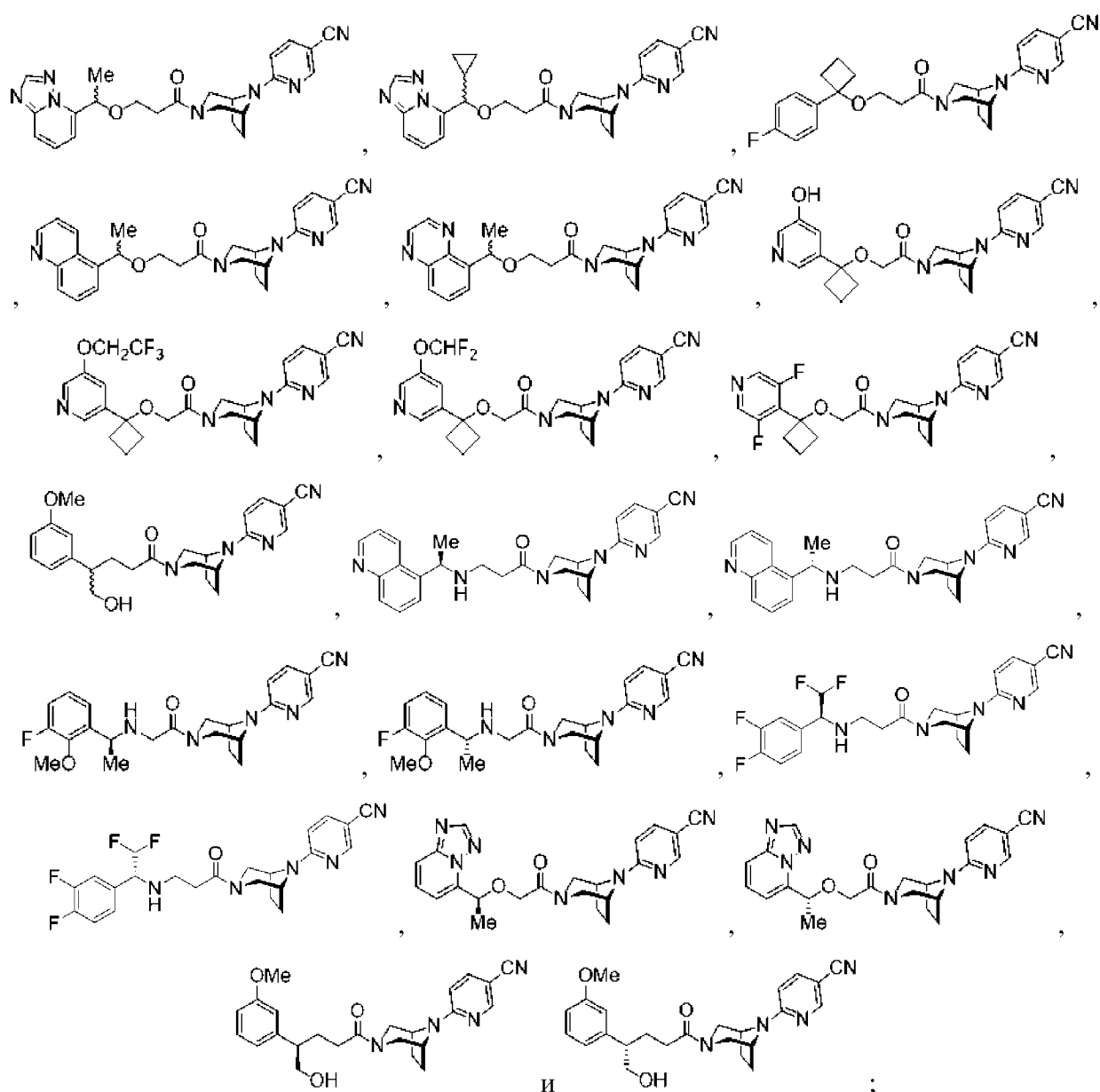












или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25. Способ лечения нейродегенеративного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

26. Способ по п. 25, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона;

финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алемтузумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

28. Способ лечения демиелинизирующего заболевания у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой рассеянный склероз.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что демиелинизирующее заболевание представляет собой демиелинизирующее заболевание периферической нервной системы.

32. Способ по п. 28, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алемтузумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

34. Способ лечения невропатического заболевания, необязательно периферической невропатии, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что невропатическое заболевание представляет собой диабетическую невропатию.

36. Способ по п. 34, дополнительно включающий введение одного или более иммуномодулирующих агентов.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что один или более иммуномодулирующих агентов выбраны из: молекулы IFN- β 1; кортикостероида; полимера глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина или глатирамера; антитела или его фрагмента против интегрина альфа-4 или натализумаба; молекулы антрацендиона или митоксантрона; финголимода или FTY720, или другого функционального модулятора S1P1; диметилфумарата или другого функционального модулятора NRF2; антитела к альфа-

субъединице рецептора IL-2 Т-клеток (CD25) или даклизумаба; антитела против CD52 или алектумаба; антитела против CD20 или окрелизумаба; и ингибитора дигидрооротатдегидрогеназы или терифлуномида.

38. Способ модулирования активности ацетилхолинового мускаринового рецептора M_1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что указанное соединение действует как селективный антагонист M_1 .

По доверенности