

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043620

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.06

(21) Номер заявки
201991898

(22) Дата подачи заявки
2018.03.12

(51) Int. Cl. A61K 31/497 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 401/02 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(54) ДВОЙНЫЕ ИНГИБИТОРЫ MAGL И FAAH

(31) 62/470,830

(32) 2017.03.13

(33) US

(43) 2020.02.07

(86) PCT/US2018/022049

(87) WO 2018/169880 2018.09.20

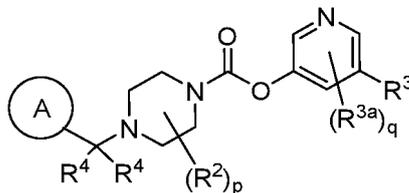
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛУНДБЕК ЛА-ХОЙЯ РИСЕРЧ
СЕНТР, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Грайс Черил А., Сайсар Джастин С.,
Дункан Кэтарин К., Фын Юй, Винер
Джон Дж. М., Вебер Оливия Д. (US)

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

(56) US-A1-20100009971
TICHENOR et al. 'Heteroaryl urea inhibitors
of fatty acid amide hydrolase: Structure-mutagenicity
relationships for arylamine metabolites', Bioorganic
and Medicinal Chemistry Letters, 2012, Vol. 22, pp.
7357-7362. ENTIRE DOCUMENT
US-B2-7915251
US-A1-20160272602

(57) Представленное изобретение относится к соединениям формулы (I), где A, R², R³, R^{3a}, R⁴, p и q определены в формуле изобретения, и фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, пригодным в качестве модуляторов MAGL и/или FAAH. Предлагаемые соединения и композиции пригодны для лечения боли и неврологических расстройств.



Формула (I)

B1

043620

043620

B1

Перекрестная ссылка

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/470,830, поданной 13 марта 2017 г., которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

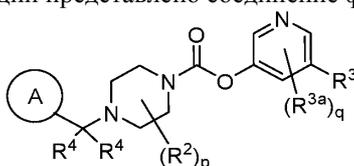
Уровень техники

Моноацилглицероллипаза (MAGL) представляет собой фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как 2-AG (2-арахидоноилглицерин), липид на основе арахидоната, в нервной системе. Амидгидролаза жирных кислот (FAAH) еще один фермент, ответственный за гидролиз эндоканнабиноидов, таких как анандамид.

Суть изобретения

Данное описание предоставляет, например, соединения и композиции, которые являются модуляторами MAGL и/или FAAH, и их применение в качестве лекарственных средств, способы их получения и фармацевтические композиции, которые включают описанные соединения в качестве по меньшей мере одного активного ингредиента. Описание также предоставляет использование описанных соединений в качестве лекарственных средств и/или в производстве лекарственных средств для ингибирования активности MAGL и/или FAAH у теплокровных животных, таких как люди.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I)

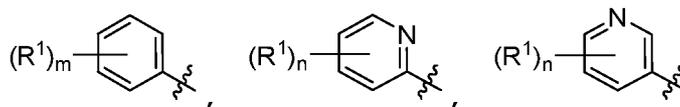


Формула (I)

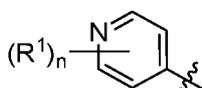
где



представляет собой



или



каждый R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$; или два соседних R^1 образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное двумя R^{11} , где гетероциклоалкильное кольцо содержит 5 кольцевых атомов, включающих два атома кислорода;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 выбирают из галогена, $-CN$, C_{1-6} галоалкила, $-NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ и $-NR^9SO_2R^8$;

R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^4 представляет собой H;

каждый R^5 и R^6 представляет собой H; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и б-членного гетероарила, содержащего два атома азота;

каждый R^8 и R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{11} независимо выбирают из галогена и C_{1-6} алкила;

m равен 1 или 2;

n равен 1;

p равен 1; и

q равен 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^1 представляет собой изопропокси,

трифторметокси, трифторметил, пирролидин или пиримидин-2-илокси.

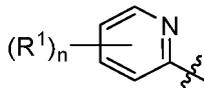
В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^2 представляет собой $-CH_3$.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или

стереоизомер, где



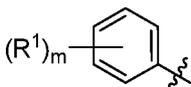
представляет собой



В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где



представляет собой



В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где m представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где m представляет собой 2. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой C_{1-6} галоалкил. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой $-C(O)NH_2$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^3 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где q представляет собой 0. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где q представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$, $-OR^7$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где каждый R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} . В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, замещенный одним R^{10} , независимо выбранными из C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и $-OR^7$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и 6-членного гетероарила, содержащего два атома азота. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где два соседних R^1 образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное двумя R^{11} , где гетероциклоалкильное кольцо содержит 5 кольцевых атомов, включающих два атома кислорода. В некоторых вариантах реализации каждый R^{11} представляет собой галоген.

В другом варианте реализации представлена фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

В другом варианте реализации представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В другом варианте реализации представлено применение соединения формулы (I) описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера для лечения неврологического расстройства у пациента, где неврологическое расстройство характеризуется нездоровыми или аномальными уровнями моноацилглицероллипазы (MAGL) и амидгидролазы жирных кислот (FAAH).

Подробное описание сути изобретения

Данное описание направлено, по меньшей мере, частично, на модуляторы или ингибиторы MAGL и/или FAAH. Например, в данном документе представлены соединения, способные ингибировать MAGL и/или FAAH. В некоторых вариантах реализации, описанные в данном документе соединения представляют собой двойные ингибиторы, способные ингибировать MAGL и FAAH.

Как используется в настоящем документе и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Так, например, ссылка на "агент" включает в себя множество таких агентов, а ссылка на "клетку" включает ссылку на одну или несколько клеток (или на множество клеток) и их эквиваленты. Когда диапазоны используются в настоящем документе для физических свойств, таких как молекулярная масса или химические свойства, такие как химические свойства, все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретные варианты реализации в них предназначены для включения. Термин "примерно" когда относится к числу или числовому диапазону означает, что упомянутый числовой или цифровой диапазон является приблизительным в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической погрешности эксперимента), и, таким образом, числовой или цифровой диапазон варьируется между 1 и 15% от указанного числа или числового диапазона. Термин "содержащий" (и родственные термины, такие как "содержит" или "содержат" или "имеющий" или "включающий") не предназначен для исключения того, что в других определенных вариантах реализации, например, вариант реализации любой композиции вещества, композиции, способа, или процесс, или тому подобное, описанных в данном документе, могут "стоять из" или "состоять, по сути, из" описанных признаков.

Определения

Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное ниже.

Как используется в настоящем документе, C₁-C_x включает C₁-C₂, C₁-C₃ ... C₁-C_x. C₁-C_x относится к числу атомов углерода, из которых состоит фрагмент, к которому он относится (за исключением необязательных заместителей).

"Амино" относится к радикалу -NH₂.

"Циано" относится к радикалу CN.

"Нитро" относится к радикалу NO₂.

"Окса" относится к радикалу -O-.

"Оксо" относится к радикалу =O.

"Тиоксо" относится к радикалу =S.

"Имино" относится к радикалу =N-H.

"Оксим" относится к радикалу =N-OH.

"Алкил" или "алкилен" относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₅ алкил). В некоторых вариантах реализации алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (например, C₁-C₁₃ алкил). В определенных вариантах реализации алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (например, C₁-C₈ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до шести атомов углерода (например, C₁-C₆ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (например, C₁-C₅ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (например, C₁-C₄ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до трех атомов углерода (например, C₁-C₃ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от одного до двух атомов углерода (например, C₁-C₂ 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). В других вариантах реализации алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (например, C₅-C₈ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (например, C₂-C₅ алкил). В других вариантах реализации алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C₃-C₅ алкил). В других вариантах реализации алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропил), 1-метилэтила (изопропил), 1-бутила (н-бутил), 1-метилпропила (втор-бутил), 2-метилпропила (изобутил), 1,1-диметилэтила (трет-бутил) и 1-пентила (н-пентил). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если специально не указано иное в описании, алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксим, триметилсиланил, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tOR^a (где t представляет собой 1 или 2), -S(O)_tR^f (где t представляет собой 1 или 2) и -S(O)_tN(R^a)₂ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо

водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы -О-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь, как определено выше.

"Алкенил" относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных 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 тому подобное. Если специально не указано иное в описании, алкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксим, триметилсиланил, OR^a , $-SR^a$, $OC(O)R^f$, $N(R^a)_2$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)N(R^a)_2$, $N(R^a)C(O)OR^f$, $OC(O)NR^aR^f$, $N(R^a)C(O)R^f$, $N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2) и $S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, арилалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Алкинил" относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. В определенных вариантах реализации алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода. В других вариантах реализации алкинил имеет от двух до четырех атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное. Если специально не указано иное в описании, алкинильная группа необязательно замещена одним или несколькими из следующих заместителей: галоген, циано, нитро, оксо, тиоксо, имино, оксим, триметилсиланил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)NR^aR^f$, $N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-S(O)_tR^f$ (где t представляет собой 1 или 2), и $-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, и каждый R^f независимо представляет собой алкил, фторалкил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

"Арил" относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода из кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или многоциклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод от шести до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ n -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой получены арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин. Если специально не указано иное в описании, термин "арил" или префикс "ар-" (такой как "аралкил") предназначен для включения арильных радикалов, необязательно замещенных одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фтороалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми группами), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Арилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы -О-арил, где арил такой, как определено выше.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -арил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и тому подобное. Часть алкиленовой цепи радикала аралкила необязательно замещена, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть радикала аралкила необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

"Аралкилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы -О-аралкил, где аралкил такой, как определено выше.

"Аралкенил" относится к радикалу формулы $-R^d$ -арил, где R^d представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арил в аралкенильном радикале является необязательно замещенным, как описано выше для арильной группы. Часть алкениленовой цепи аралкенильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

"Аралкинил" относится к радикалу формулы $-R^e$ -арил, где R^e представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть радикала аралкинила необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Часть алкиниленовой цепи радикала аралкинила является необязательно замещенной, как определено выше для алкиниленовой цепи.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода. В определенных вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до десяти атомов углерода. В других вариантах реализации циклоалкил содержит от пяти до семи атомов углерода. Циклоалкил связан с остальной частью молекулы одинарной связью. Циклоалкилы являются насыщенными (то есть содержат только одинарные связи C-C) или частично ненасыщенными (то есть содержат одну или несколько двойных связей или тройных связей). Примеры моноциклических циклоалкилов включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В определенных вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до восьми атомов углерода (например, C_3 - C_8 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до семи атомов углерода (например, C_3 - C_7 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до шести атомов углерода (например, C_3 - C_6 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до пяти атомов углерода (например, C_3 - C_5 циклоалкил). В других вариантах реализации циклоалкил содержит от трех до четырех атомов углерода (например, C_3 - C_4 циклоалкил). Частично ненасыщенный циклоалкил также называют "циклоалкенил". Примеры моноциклических циклоалкенилов включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Полициклические циклоалкильные радикалы включают, например, адамантил, норборнил (то есть, бицикло[2.2.1]гептанил), норборненил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил и тому подобное. Если специально не указано иное в описании, подразумевается, что термин "циклоалкил" включает циклоалкильные радикалы, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинил, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a независимо представляет собой водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил (необязательно замещенный одной или несколькими галогеновыми группами), аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Гало" или "галоген" относится к заместителям бром, хлор, фтор или йод.

"Галоалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими гало-радикалами, как определено выше.

"Фторалкил" относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими фторрадикалами, как определено выше, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил, 2-фторэтил и тому подобное. Алкильная часть радикала фторалкила необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

"Галоалкокси" относится к алкокси радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими радикалами галогена, как определено выше.

"Гетероциклоалкил" относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который содержит от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Если специально не указано иное в описании, радикал гетероциклоалкила представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая включает конденсированные, спиро или мостиковые кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклоалкильном радикале необязательно окисляются. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероциклоалкильный радикал частично или полностью насыщен. В некоторых вариантах реализации гетероциклоалкил присоединяется к остальной части молекулы через любой атом кольца(ец). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксозолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-

оксотиоморфолинил, и 1,1-диоксотиоморфолинил. Если специально не указано иное в описании, термин "гетероциклоалкил" предназначен для включения гетероциклоалкильных радикалов, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила, гетероарилалкила, R^bOR^a , $R^bOC(O)R^a$, $R^bOC(O)OR^a$, $R^bOC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)_2$, $R^bC(O)R^a$, $R^bC(O)OR^a$, $R^bC(O)N(R^a)_2$, $R^bOR^cC(O)N(R^a)_2$, $R^bN(R^a)C(O)OR^a$, $R^bN(R^a)C(O)R^a$, $R^bN(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $R^bS(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $R^bS(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"Гетероарил" относится к радикалу, полученному из 5-18-членного ароматического кольцевого радикала, который содержит от одного до семнадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Как используется в данном документе, гетероарильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является полностью ненасыщенным, то есть содержит циклическую делокализованную $(4n+2)$ n -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Гетероарил включает конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Гетероатом(ы) в гетероарильном радикале необязательно окисляется. Один или несколько атомов азота, если они присутствуют, необязательно кватернизованы. Гетероарил присоединен к остальной части молекулы через любой атом кольца(ец). Если специально не указано иное в описании, термин "гетероарил" подразумевает включение гетероарильных радикалов, как определено выше, которые необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкенила, галогена, галоалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, арила, аралкила, аралкенила, аралкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарил, гетероарилалкила, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t представляет собой 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t представляет собой 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t представляет собой 1 или 2), где каждый R^a представляет собой независимо водород, алкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклоалкил, гетероарил или гетероарилалкил, каждый R^b независимо представляет собой прямую связь или прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а R^c представляет собой прямую или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один азот и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится на атоме азота в гетероарильном радикале. N-гетероарильный радикал является необязательно замещенным, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"C-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится на атоме углерода в гетероарильном радикале. C-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

"Гетероарилокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы -O-гетероарил, где гетероарил такой, как определено выше.

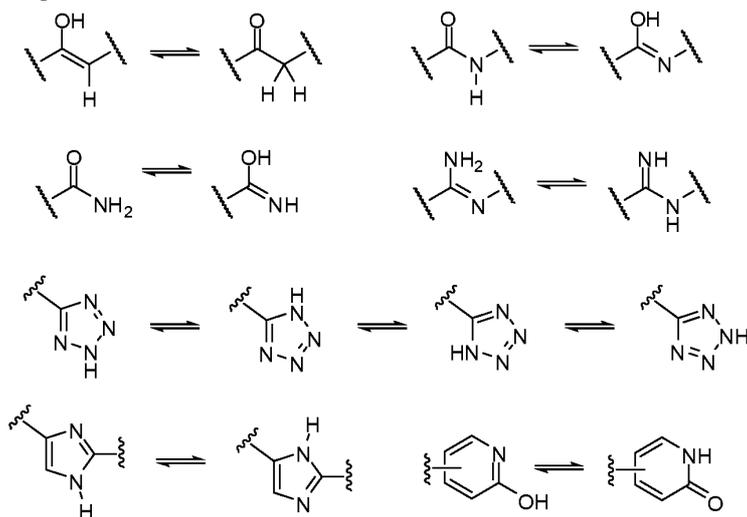
"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой гетероарил, содержащий азот, то гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

"Гетероарилалкоксокси" относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы $-O-R^c$ -гетероарил, где R^c представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой гетероарил, содержащий азот, то гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу у атома азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкоксокси радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкоксокси радикала является необязательно замещенной, как определено выше для гетероарильной группы.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, содержат один или несколько асимметричных центров и, таким образом, дают энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, описанных в данном документе, рассматриваются в этом описании. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи, и, если не указано иное, подразумевается, что это описание включает как E, так и Z геометрические изомеры (например, цис или транс). Аналогично все возможные изомеры,

а также их рацемические и оптически чистые формы, и все таутомерные формы также предназначены для включения. 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- изомерам вокруг бензольного кольца.

Термин "таутомер" относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В определенных вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, существуют в виде таутомеров. В условиях, когда таутомеризация возможна, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



"Необязательно" или "необязательный" означает, что впоследствии описанное событие или условие может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или условие, и случаи, в которых это не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал замещен или не замещен, и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы, не имеющие замещения.

"Фармацевтически приемлемая соль" включает как кислотные, так и основные соли присоединения. Фармацевтически приемлемая соль любого из пиразольных соединений, описанных в настоящем документе, предназначена для охвата любых и всех фармацевтически подходящих солевых форм. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иным образом нежелательными, и которые образуются с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодистоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и тому подобное. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксикарбоновые кислоты, алкандиоиевые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т.д., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, оксаловую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Таким образом, примерные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутиратсукататы, оксукататы, оксатулаты, оксат фумараты, малаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и тому подобное. Также рассматриваются 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)). Кислотно-аддитивные соли основных соединений получают контактированием свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают из добавления неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются 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 тому подобное. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, N,N-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, гидабамин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, N-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминовые смолы и тому подобное. См. Berge et al., *supra*.

Для терапевтического применения соли соединений изобретения представляют собой соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Термин "аддитивная соль" или "соль" также подразумевает, что включает сольваты, которые способны образовывать соединения изобретения, а также их (не сольват) соли. Такими сольватами являются, например, гидраты, алкоголяты, например, метанолаты, этанолаты, пропанолаты и тому подобное. Предпочтительными являются сольваты, которые являются фармацевтически приемлемыми. Следовательно, изобретение также охватывает фармацевтически приемлемые сольваты соединений, указанных в данном документе.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в форме N-оксида. Предполагается, что N-оксидные формы включают соединения изобретения, в которых один или несколько атомов азота окислены до так называемого N-оксида. Соединения формулы (I) могут быть превращены в соответствующие N-оксидные формы в соответствии с известными в технике процедурами превращения трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанная реакция N-окисления обычно может быть осуществлена путем взаимодействия исходного материала формулы (I) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных или щелочноземельных металлов, например, пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбонпероксоевая кислота или галогензамещенная бензолкарбонпероксоевая кислота, например, 3-хлорбензолкарбонпероксоевая кислота, пероксиалкановые кислоты, например пероксиуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например, этанол и тому подобное, углеводороды, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например, дихлорметан и смеси таких растворителей.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде четвертичных аминов. Термин "четвертичный амин" определяет соли четвертичного аммония, соединения изобретения которых, способны образовываться в результате реакции между основным азотом соединения изобретения и подходящим кватернизирующим агентом, таким как, например, необязательно замещенный алкилгалид, арилгалид или арилалкилгалид, например, метилиодид или бензилиодид. Также могут быть использованы другие реагенты с подходящими уходящими группами, такие как алкилтрифторметансульфонаты, алкилметансульфонаты и алкил-п-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный азот. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, йод, трифторацетат и ацетат. Выбранный противоион может быть введен с использованием ионообменных смол.

Понятно, что соединение настоящего изобретения может обладать связывающими, хелатирующими, комплексообразующими свойствами металла и, следовательно, может существовать в виде комплексов металлов или хелатов металлов. Такие металлизированные производные соединений изобретения предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

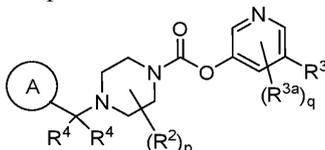
Как используется в данном документе, "лечение" или "лечить" или "облегчение" или "улучшение" используются в данном документе взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, включая, помимо прочего, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под "терапевтическим эффектом" понимается искоренение или улучшение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическое преимущество достигается за счет устранения или ослабления одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще страдает основным заболеванием. Для профилактической пользы, композиции вводят пациенту с риском

развития определенного заболевания или пациенту, сообщаящему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

Соединения

Соединения формулы (I), описанные в данном документе, являются ингибиторами MAGL и/или FAAH. В некоторых вариантах реализации соединения являются ингибиторами MAGL. В некоторых вариантах реализации соединения являются ингибиторами FAAH. В некоторых вариантах реализации соединения являются ингибиторами MAGL и FAAH. Соединения формулы (I), описанные в данном документе, и композиции, содержащие эти соединения, полезны для лечения боли или неврологического расстройства.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I)

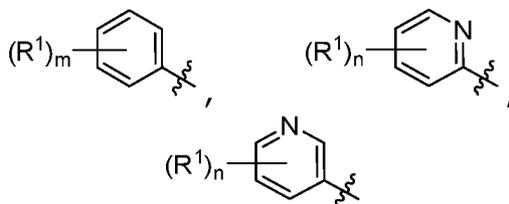


Формула (I)

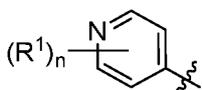
где



представляет собой



или



каждый R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$; или два соседних R^1 образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное двумя R^{11} , где гетероциклоалкильное кольцо содержит 5 кольцевых атомов, включающих два атома кислорода;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 выбирают из галогена, $-CN$, C_{1-6} галоалкила, $-NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ и $-NR^9SO_2R^8$;

R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^4 представляет собой H;

каждый R^5 и R^6 представляет собой H; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и 6-членного гетероарила, содержащего два атома азота;

каждый R^8 и R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{11} независимо выбирают из галогена и C_{1-6} алкила;

m равен 1 или 2;

n равен 1;

p равен 1; и

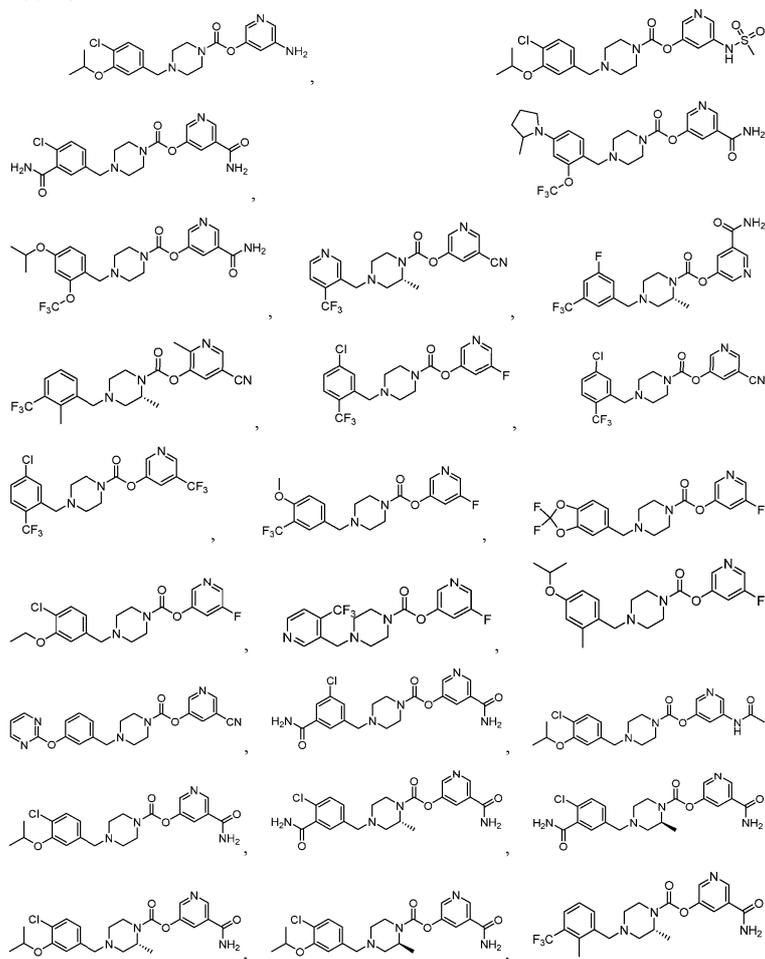
q равен 0 или 1;

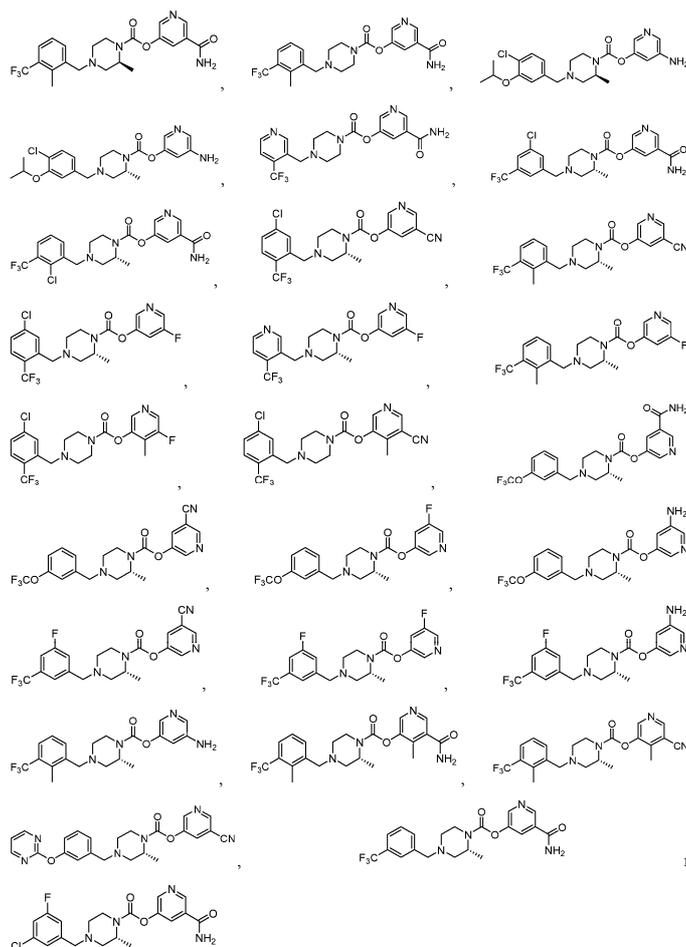
или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p представляет собой 1. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH_2CH_2CH_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где p представляет собой 1 и R^2 представляет собой $-CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой C_{1-6} галоалкил. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-CF_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-NR^5R^6$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1, R^1 представляет собой $-NR^5R^6$, и R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} . В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1, R^1 представляет собой $-NR^5R^6$, и R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный 5-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1, R^1 представляет собой $-NR^5R^6$, и R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил замещенный одним R^{10} независимо выбранными из C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-OR^7$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1, R^1 представляет собой $-OR^7$, и R^7 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, и 6-членного гетероарила, содержащего два атома азота. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где n представляет собой 1 и R^1 представляет собой $-OCF_3$.

В некоторых вариантах реализации описанное в данном документе соединение представляет собой соединение, выбранное из





или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер.

Получение соединений

Соединения, используемые в описанных в данном документе реакциях, получают в соответствии с известными методами органического синтеза, исходя из коммерчески доступных химикатов и/или из соединений, описанных в химической литературе. "Коммерчески доступные химикаты" получены из стандартных коммерческих источников, включая Acros Organics (Geel, Belgium), Aldrich Chemical (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) и WuXi (Shanghai, China).

Подходящие справочники и трактаты, которые детализируют синтез реагентов, используемых при получении соединений, описанных в данном документе, или предоставляют ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S.R. Sandier et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H.O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Дополнительные подходящие справочники и трактаты, которые детализируют синтез реагентов, полезных при получении соединений, описанных в данном документе, или предоставляют ссылки на статьи, которые описывают получение, включают, например, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor)

"Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, в 8 томах; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, в более чем 55 томах; и "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, в 73 томах.

Конкретные и аналогичные реагенты также идентифицируются с помощью индексов известных химических веществ, подготовленных Chemical Abstract Service of the American Chemical Society, которые имеются в большинстве публичных и университетских библиотек, а также через онлайн-базы данных (с American Chemical Society, Washington, D.C., можно связаться для более подробной информации). Химические вещества, которые известны, но не являются коммерчески доступными в каталогах, могут быть изготовлены по индивидуальному заказу предприятиями химического синтеза, где многие стандартные предприятия по поставке химикатов (например, перечисленные выше) предоставляют услуги по индивидуальному синтезу. Ссылка для приготовления и выбора фармацевтических солей соединений, описанных в данных документах P.H. Stahl & C.G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Другие формы соединений, описанных в данном документе

Изомеры.

Кроме того, в некоторых вариантах реализации описанные в данном документе соединения существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, обладают одной или несколькими двойными связями. Соединения, представленные в данном документе, включают все изомеры цис, транс, син, анти, энтеген (E) и цузаммен (Z), а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Описанные здесь соединения включают все возможные таутомеры в пределах формул, описанных здесь. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, обладают одним или несколькими хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Описанные в данном документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах реализации соединений и способов, представленных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимопревращения, являются полезными для применений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах реализации описанные в данном документе соединения получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах реализации описанные в данном документе соединения получают в виде отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах реализации предпочтительны диссоциируемые комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах реализации диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реакционная способность и т. д.) и разделяются, используя преимущества этих различий. В некоторых вариантах реализации диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, методами разделения, основанными на различиях в растворимости. В некоторых вариантах реализации оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделительным агентом любыми практическими средствами, которые не приводят к рацемизации.

Меченые соединения.

В некоторых вариантах реализации описанные в данном документе соединения существуют в их изотопно-меченых формах. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений. В некоторых случаях реализации описанные в данном документе способы включают в себя способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченых соединений в качестве фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах реализации описанные в данном документе соединения включают изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в данном документе, но для того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые включены в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем данного изобретения. Некоторые изотопно-меченые соединения, например, те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата

в ткани. Тритий, т.е. ^3H и углерод 14, т.е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны из-за их простоты получения и обнаруживаемости. Кроме того, замена тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть ^2H , дает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований к дозировке. В некоторых вариантах реализации изотопно-меченые соединения, его фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или их производные получают любым подходящим способом.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, помечены другими способами, включая, но не ограничиваясь, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемиллюминесцентных меток.

Фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей, как фармацевтические композиции.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, обладают кислотными или основными группами и, следовательно, реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельной реакции очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

Пролекарства.

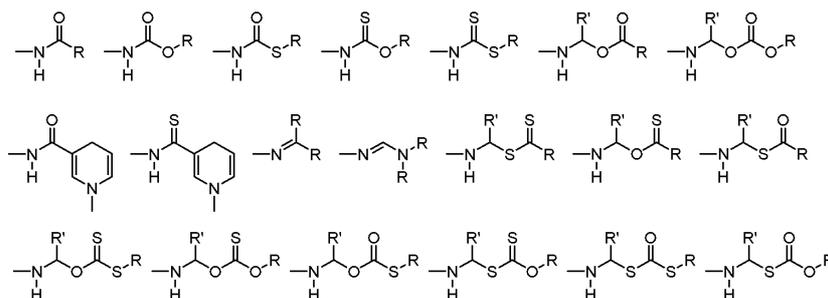
В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, существуют в форме пролекарства. Дополнительно описанными в данном документе являются способы лечения заболеваний путем введения таких пролекарств. Также описанными в данном документе являются способы лечения заболеваний путем введения таких пролекарств, как фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах реализации пролекарства включают соединения, в которых остаток аминокислоты или полипептидная цепь из двух или более (например, двух, трех или четырех) остатков аминокислоты ковалентно связанных через амидную или сложноэфирную связь со свободной амино, гидроксильной или карбоксильной группами, описанными в данном документе. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются ими, 20 встречающихся в природе аминокислот, а также включают 4-гидроксипролин, гидроксипролин, демозин, изодемозин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-амино-масляную кислоту, циртуллин, 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 соединены с соединением, описанными в данном документе.

Фармацевтически приемлемые пролекарства соединений, описанные в данном документе, также включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры, карбонаты, тиокарбонаты, N-адильные производные, N-ацилоксиалкильные производные, четвертичные производные третичных аминов, N основания Манниха, основания Шиффа, конъюгаты аминокислоты, фосфатные эфиры, соли металлов и сульфонатные эфиры. В некоторых вариантах реализации соединения, имеющие свободные амино, амидо, гидроксильные или карбоксильные группы, превращаются в пролекарства. Например, свободные карбоксильные группы дериватизируются в виде амидов или сложных алкиловых эфиров. В некоторых случаях все эти пролекарственные группы включают группы, включающие, но не ограничивающиеся ими, функциональные группы простого эфира, амина и карбоновой кислоты.

Гидрокси-пролекарства включают сложные эфиры, такие как, помимо прочего, ацилоксиалкильные (например, ацилоксиметилловые, ацилоксиэтиловые) сложные эфиры, алкоксикарбонилалкиловые сложные эфиры, алкиловые сложные эфиры, ариловые сложные эфиры, фосфатные сложные эфиры, сульфонатные сложные эфиры, сульфатные сложные эфиры и дисульфидсодержащие сложные эфиры; простые эфиры, амиды, карбаматы, полусукцинаты, диметиламиноацетаты и фосфорилоксиметилкарбонилы, как указано в *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115,

Пролекарства, полученные из амина, включают, но не ограничиваются, следующие группы и комбинации групп:



а также сульфонамиды и фосфонамиды.

В определенных случаях сайты на любых участках ароматического кольца чувствительны к различным метаболическим реакциям, поэтому включение соответствующих заместителей в структуры ароматического кольца уменьшает, минимизирует или устраняет этот метаболический путь.

Фармацевтические композиции.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I) как описано в данном документе вводят в виде чистого химического вещества. В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) описывается в данном документе в комбинации с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также упоминается в данном документе в качестве фармацевтически подходящего (или приемлемого) наполнителя, физиологически подходящего (или приемлемого) наполнителя или физиологически подходящего (или приемлемого) носителя), выбранного на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответственно в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение формулы (I), описанное в данном документе, или фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. Носитель(и) (или эксципиент(ы)) является приемлемым или подходящим, если носитель совместим с другими ингредиентами композиции и не является вредным для реципиента (то есть субъекта) композиции.

В одном варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент и соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В определенных вариантах реализации соединения формулы (I), как описано в данном документе, является по сути чистым в том смысле, что оно содержит менее чем около 5%, или менее чем около 1%, или менее чем около 0,1% других органических малых молекул, таких как загрязняющие промежуточные продукты или побочные продукты, которые образуются, например, на одной или нескольких стадиях способа синтеза.

Эти фармацевтические композиции включают те, которые подходят для перорального, ректального, местного, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), вагинального, офтальмологического или аэрозольного введения.

Примерные фармацевтические композиции используются в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая включает одно или несколько описанных соединений в качестве активного ингредиента в смеси с органическим или неорганическим носителем или эксципиентом подходящими для наружного, энтерального или парентерального применения. В некоторых вариантах активный ингредиент смешивают, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, пеллет, капсул, суппозиторий, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, подходящих для применения. Активное целевое соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для оказания желаемого эффекта на процесс или состояние заболевания.

В некоторых вариантах реализации для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например с обычными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат, или камедь, и другими фармацевтическими разбавителями, например вода, для образования твердой композиции для предварительной обработки, содержащей гомогенную смесь описанного соединения или его нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. Когда эти предварительные композиции называются гомогенными, это означает, что активный ингредиент равномерно распределен по всей композиции, так что композицию легко подразделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и тому подобное) композицию настоящего изобретения смешивают с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующих: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, силицированная микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, сахароза,

глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, гипромеллоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или акация; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как кросповидон, кроскармеллоза натрия, гликолят крахмала натрия, агар-агар, карбонат кальция, крахмал картофельный или тапиока, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) замедляющие растворение агенты, 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) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль, в некоторых вариантах реализации, композиции содержат буферные агенты. В некоторых вариантах реализации твердые композиции аналогичного типа также используются в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких эксципиентов, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации таблетка изготавливается прессованием или формовкой, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. В некоторых вариантах реализации прессованные таблетки получают с использованием связующего (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, дезинтегранта (например, гликолята крахмала натрия или поперечносшитой натрий карбоксиметилцеллюлозы), поверхностно-активного или диспергирующего агента. В некоторых вариантах реализации формованные таблетки изготавливают путем формования в подходящей машине смеси предметной композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах реализации таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, оцениваются или готовятся с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смеси 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, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и эфиры жирных кислот сорбитана, циклодекстрины и их смеси.

В некоторых вариантах реализации суспензии, помимо предлагаемой композиции, содержат суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитола и сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

В некоторых вариантах реализации формы для ректального или вагинального введения представлены в виде суппозитория, который готовят путем смешивания рассматриваемой композиции с одним или несколькими подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, содержащими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, будет плавиться в полости тела и высвобождать активный агент.

Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, аэрозоли, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В некоторых вариантах реализации активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, если требуется.

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

В некоторых вариантах реализации порошки и аэрозоли содержат, в дополнение к рассматриваемой композиции, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошок полиамида, или смеси этих веществ. В некоторых вариантах реализации аэрозоли дополнительно содержат обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в указанном документе, формируются в виде глазных капель для офтальмологического введения.

Композиции и соединения, описанные в данном документе, альтернативно вводятся в виде аэрозоля. Это достигается путем приготовления водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих соединение. В некоторых вариантах реализации используется неводная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. В некоторых вариантах реализации используются звуковые не-

булайзеры, поскольку они сводят к минимуму воздействие на агент сдвига, что приводит к разложению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Обычно водный аэрозоль получают путем формирования водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции вместе с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной композиции, но обычно включают неионные поверхностно-активные вещества (Tweens, Pluronic или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбита, олеиновая кислота, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферные соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, включают предметную композицию в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые восстанавливают в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед применением, которые, в некоторых вариантах реализации содержат антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые делают формуляцию изотонической с кровью предполагаемого реципиента или суспендирующими или загущающими агентами.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые используются в фармацевтических композициях, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобное) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат и циклодекстрины. Надлежащая текучесть поддерживается, например, путем использования покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем использования поверхностно-активных веществ.

Также рассматриваются энтеральные фармацевтические препараты, включающие описанное соединение, энтеросолюбильный материал и его фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Энтеросолюбильные материалы относятся к полимерам, которые в значительной степени нерастворимы в кислой среде желудка и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных значениях pH. Тонкая кишка является частью желудочно-кишечного тракта (кишечника) между желудком и толстой кишкой и включает в себя двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, pH тощей кишки составляет около 6,5 и pH дистального отдела подвздошной кишки составляет около 7,5. Соответственно, энтеросолюбильные материалы не растворимы, например, до pH около 5,0, около 5,2, около 5,4, около 5,6, около 5,8, около 6,0, около 6,2, около 6,4, около 6,6, около 6,8, около 7,0, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8,0, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8, около 9,0, около 9,2, около 9,4, около 9,6, около 9,8 или около 10,0. Примерные энтеросолюбильные материалы включают ацетат фталат целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), поливинилацетатфталат (PVAP), ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), ацетат тримеллитат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы сукцинат, ацетат сукцинат целлюлозы, ацетат гексагидрофталат целлюлозы, пропионатфталат целлюлозы, ацетат малеат целлюлозы, ацетилбутират целлюлозы, ацетат пропионат целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серия Gantrez ES), этилметилметакрилат-хлортриметиламмоний-этилакрилатный сополимер, природные смолы, такие как зеин, шеллак и коллофорий копала, и несколько коммерчески доступных энтеросолюбильных систем диспергирования (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из вышеуказанных материалов либо известна, либо легко определяется *in vitro*.

Доза композиции, включающей по меньшей мере одно соединение формулы (I), как описано в данном документе, различается в зависимости от состояния пациента (например, человек), то есть стадия заболевания, общее состояние здоровья, возраст и другие факторы.

Фармацевтические композиции вводят способом, соответствующим заболеванию, которое лечат (или предупреждают). Подходящая доза и подходящая продолжительность и частота введения будут определяться такими факторами, как состояние пациента, тип и степень тяжести заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. В целом, подходящая доза и схема лечения обеспечивают композицию(и) в количестве, достаточном для обеспечения терапевтического и/или профилактического эффекта (например, улучшенного клинического результата, такого как более частые полные или частичные ремиссии, или более продолжительное время без заболеваний и/или общая выживаемость, или уменьшение тяжести симптомов. Оптимальные дозы обычно определяются с использованием экспериментальных моделей и/или клинических испытаний. В некоторых вариантах реализации оптимальная доза зависит от массы тела, веса или объема крови пациента.

Пероральные дозы обычно составляют от около 1,0 до около 1000 мг, от одного до четырех или более раз в день.

Способы и применения

В данном документе описаны способы модуляции активности MAGL и/или FAAH *in vitro* (ex vivo)

и *in vivo*. Предполагаемые способы, например, включают воздействие на указанный фермент соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах реализации соединение, используемое одним или несколькими из указанных выше способов, представляет собой одно из родовых, субродовых или специфических соединений, описанных в данном документе, таких как соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или стереоизомер. Способность соединений, описанных в данном документе, модулировать или ингибировать MAGL и FAAH оценивается с помощью процедур, известных в данной области техники, и/или описанных в данном документе. Варианты реализации изобретения также относятся к применению соединения формулы (I), описанного в данном документе и любой его подгруппы, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, для лечения состояний, которые характеризуются нездоровым или аномальным уровнем MAGL и/или FAAH. Состояния, "характеризующиеся нездоровыми или аномальными уровнями MAGL и FAAH", включают такие состояния, как невропатическая боль, беспокойство и воспалительные заболевания кишечника, а также пролиферация и миграция раковых клеток.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Варианты реализации изобретения также относятся к применению соединения формулы (I), описанного в данном документе и любой его подгруппы, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, для лечения боли у пациента. В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Варианты реализации изобретения также относятся к применению соединения формулы (I), описанного в данном документе и любой его подгруппы, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера, для лечения неврологического расстройства у пациента. В некоторых вариантах реализации представлен способ лечения неврологического расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера.

Описанные соединения вводят пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозировках, которые обеспечат оптимальную фармацевтическую эффективность. Понятно, что доза, необходимая для применения в любом конкретном применении, будет варьироваться от пациента к пациенту не только с конкретным выбранным соединением или композицией, но также с путем введения, природой состояния, которое лечат, возрастом и состоянием пациента, одновременным приемом лекарств или специальными диетами, которым следует пациент, и другими факторами, при этом соответствующая дозировка в конечном итоге остается на усмотрение лечащего врача. Для лечения клинических состояний и заболеваний, отмеченных выше, рассматриваемое соединение, описанное в данном документе, вводят перорально, подкожно, местно, парентерально, путем ингаляционного спрея или ректально в дозированных единицах, содержащих традиционные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и носители. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или методы инфузии.

Примеры

Список сокращений.

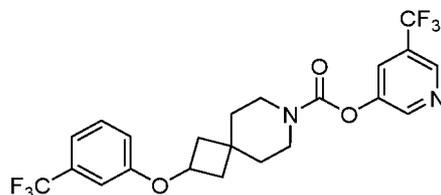
Используемые выше и во всем описании изобретения следующие аббревиатуры, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения.

- ACN или MeCN ацетонитрил
 Bn бензил
 BOC или Boc третбутилкарбамат
 CDI 1,1'-карбонилдиимдазол
 Cy циклогексил
 DCE дихлорэтан (ClCH₂CH₂Cl)
 DCM дихлорметан (CH₂Cl₂)
 DIPEA или DIEA диизопропилэтиламин
 DMAP 4(N, Nдиметиламино)пиридин
 DMF диметилформамид
 DMA N, Nдиметилацетамид
 DMSO диметилсульфоксид
 экв. эквивалент (ы)
 Et этил
 EtOH этанол
 EtOAc этилацетат
 HATU 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазол[4,5-
 b]пиридиния 3-оксидгексафторфосфат
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография
 ЛАН алюмогидрид лития
 Me метил
 MeOH метанол
 MS масс-спектрометрия
 NMM N-метилморфолин
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 PMB пара-метоксибензил
 TEA триэтиламин
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 ТСХ тонкослойная хроматография

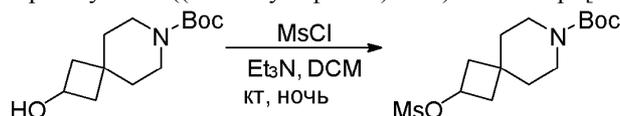
I. Химический синтез.

Если не указано иное, реагенты и растворители использовались как полученные от коммерческих поставщиков. Безводные растворители и высушенную в печи стеклянную посуду использовали для синтетических превращений, чувствительных к влаге и/или кислороду. Выходы не были оптимизированы. Время реакции является приблизительным и не было оптимизировано. Колоночную хроматографию и тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле, если не указано иное. Спектры приведены в м.д. (δ), а константы расщепления (J) приведены в герцах. Для протонных спектров пик растворителя использовали в качестве контрольного пика.

Пример 1. 5-(Триформетил)пиридин-3-ил 2-(3-(триформетил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

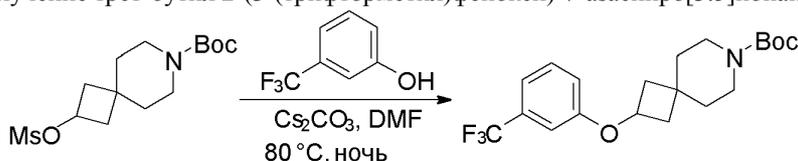


Стадия 1. Получение трет-бутил 2-((метилсульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



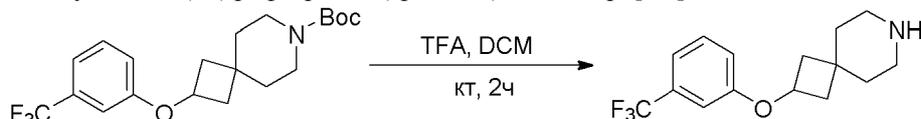
В круглодонную колбу на 250 мл загружали трет-бутил 2-гидрокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (3,00 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (3,77 г, 37,3 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметан (50 мл). Метансульфонилхлорид (2,13 г, 18,7 ммоль, 1,50 экв.) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (100 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 4,55 г трет-бутил 2-((метилсульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде коричневого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 320 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



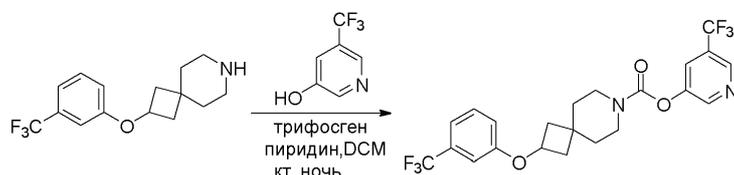
В круглодонную колбу на 50 мл загружали трет-бутил 2-((метилсульфонил)окси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (0,909 г, 2,85 ммоль, 1,00 экв.), 3-(трифторметил)фенол (0,554 г, 3,42 ммоль, 1,20 экв.), карбонат цезия (2,79 г, 8,55 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (1×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,880 г (80% выход) трет-бутил 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 386 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонана.



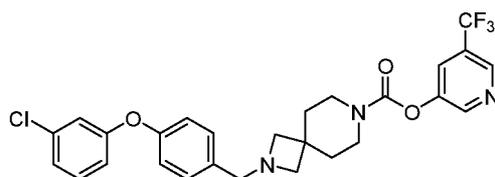
В круглодонную колбу на 50 мл загружали трет-бутил 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (880 мг, 2,28 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (12 мл). Полученный раствор перемешивали в течении 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в 1М растворе гидроксида натрия (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 638 мг (98% выход) 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонана в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 286 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

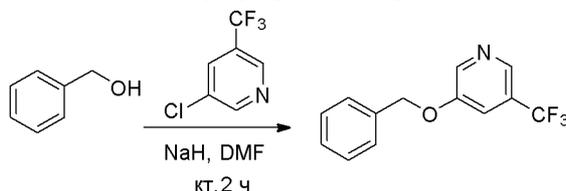


В круглодонную колбу на 50 мл загружали трифосген (158 мг, 0,530 ммоль, 0,70 экв.) и дихлорметан (20 мл). 5-(Трифторметил)пиридин-3-ол (248 мг, 1,52 ммоль, 2,00 экв.) и пиридин добавляли по порядку при 0°C, и смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч при 0°C перед добавлением 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонана (217 мг, 0,760 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (1×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (900 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 206,5 мг (57% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(трифторметил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75(с, 1H), 8,66(с, 1H), 7,81(с, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 6,99-7,04 (м, 2H), 4,74-4,82 (м, 1H), 3,51-3,68 (м, 4H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,03-2,10 (м, 2H), 1,78 (с, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 516 [M+H+MeCN]⁺.

Пример 2. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

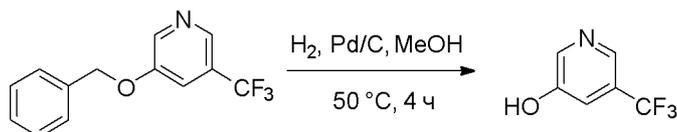


Стадия 1. Получение 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридина.



В трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл загружали 3-хлор-5-(трифторметил)пиридин (5,04 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.), фенолметанол (2,98 г, 27,6 ммоль, 1,00 экв.) и DMF (30 мл) в атмосфере азота. Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,32 г, 55,8 ммоль, 2,00 экв.) добавляли порциями при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 40°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 3,00 г (43% выход) 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридина в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 254 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ола.

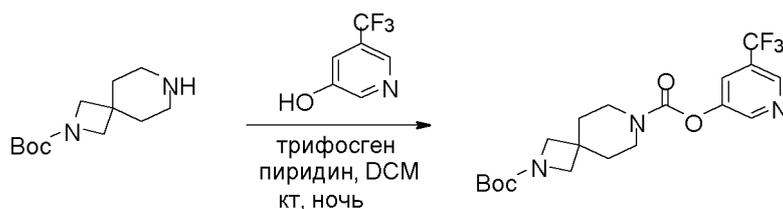


В трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл загружали 3-(бензилокси)-5-(трифторметил)пиридин (3,00 г, 11,9 ммоль, 1,00 экв.), метанол (30 мл) и 10% палладий на угле (150 мг).

Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 50°C в атмосфере водорода. Твердые вещества фильтровали и промывали метанолом (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,60 г (83% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ола в виде белого твердого вещества.

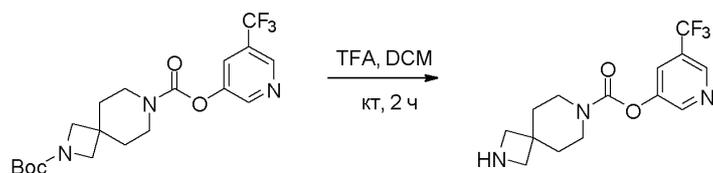
ЖХМС (ЭСИ, m/z): 164 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 2-(трет-бутил) 7-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил) 2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата.



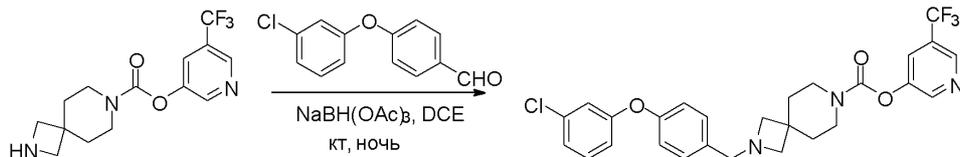
В круглодонную колбу на 100 мл загружали трифосген (0,971 мг, 3,27 ммоль, 0,37 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил хлорформат (2,08 г, 8,87 ммоль, 1,10 экв.) и дихлорметан (30 мл). Пиридин (1,94 г, 24,5 ммоль, 3,00 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C и затем добавляли трет-бутил 2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,85 г, 8,17 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,40 г (41% выход) 2-(трет-бутил) 7-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил) 2,7-diazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 416 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-diazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



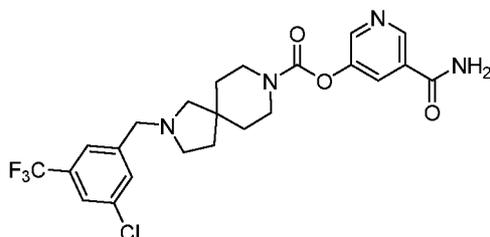
В круглодонную колбу на 100 мл загружали 2-(трет-бутил) 7-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил) 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилат (1,40 г, 3,37 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,02 г 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 316 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

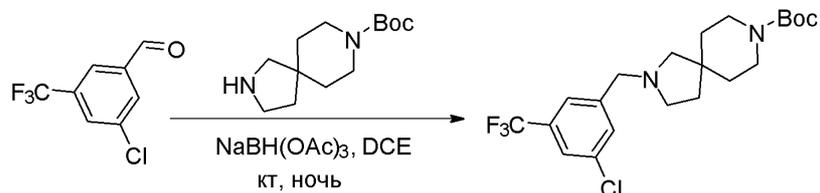


В круглодонную колбу на 40 мл загружали 4-(3-хлорфенокси)бензальдегид (100 мг, 0,431 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (164 мг, 0,522 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (130 мг, 1,28 ммоль, 3,0 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 36,4 мг (16% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 6,90-7,00 (м, 3H), 6,88-6,90 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (ш, 2H), 3,50 (ш, 2H), 3,04-3,15 (м, 4H), 1,87 (ш, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 532 [M+H]⁺.

Пример 3. 5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

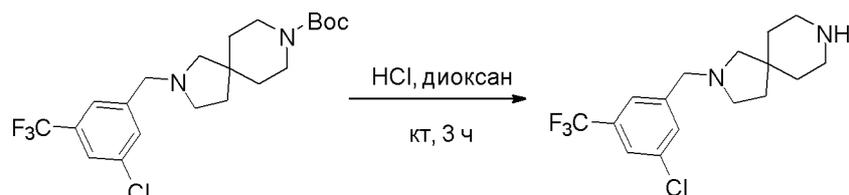


Стадия 1. Получение трет-бутил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.



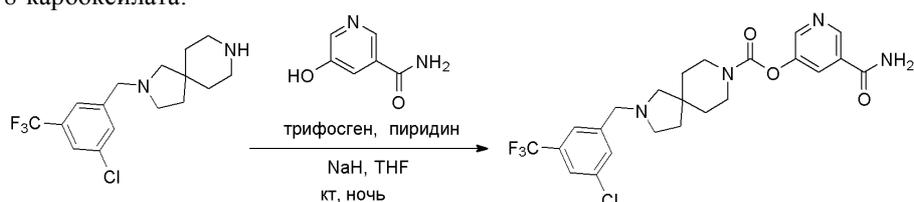
В круглодонную колбу на 250 мл загружали 3-хлор-5-(трифторметил)бензальдегид (2,08 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (2,40 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,24 г, 20,0 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (150 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле с получением 3,67 г (90% выход) трет-бутил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 433 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана.



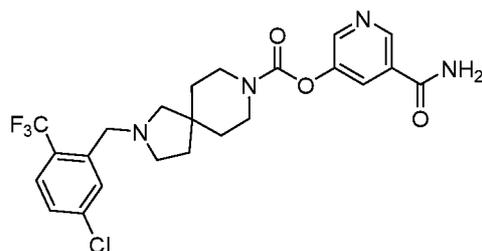
В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (3,67 г, 9,20 ммоль, 1,00 экв.), концентрированную соляную кислоту (10 мл) и 1,4-диоксан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 2,82 г 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 333 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

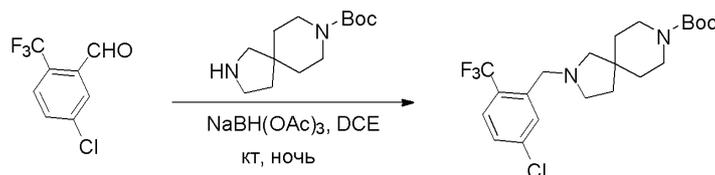


В сосуд на 40 мл загружали 5-гидроксипиридин-3-карбоксамид (207 мг, 1,50 ммоль, 1,50 экв.), трифосген (93,0 мг, 0,330 ммоль, 0,33 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Пиридин (395 мг, 4,99 ммоль, 5,00 экв.) добавляли по каплям при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 0°C. 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан (333 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с гидридом натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 48,0 мг, 1,20 моль, 1,20 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) и этот раствор добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 50,1 мг (10% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹Е ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 (с, 1H), 8,57 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (т, J =2,2 Гц, 1H), 7,50-7,61 (м, 3H), 6,29 (ш, 1H), 5,91 (ш, 1H), 3,45-3,70 (м, 6H), 2,64 (ш, 2H), 2,44 (ш, 2H), 1,67-1,76 (м, 6H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 497 [M+H]⁺.

Пример 4. 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.



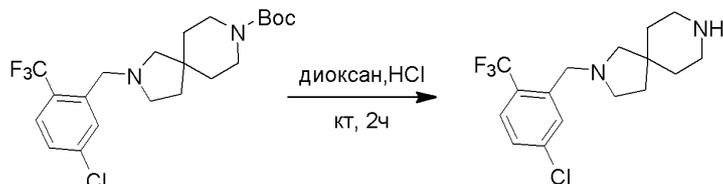
Стадия 1. Получение трет-бутил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 250 мл загружали 5-хлор-2-(трифторметил)бензальдегид (0,860 г, 4,12 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,00 г, 4,16 ммоль, 1,00 экв.), и 1,2-дихлорэтан (50 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (3,90 г, 18,4 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали

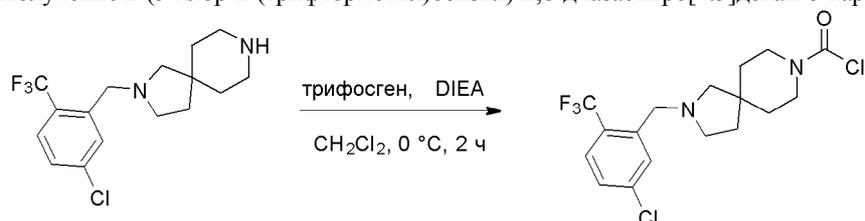
на колонке с силикагелем с получением 1,50 г (84% выход) трет-бутил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 433 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана.



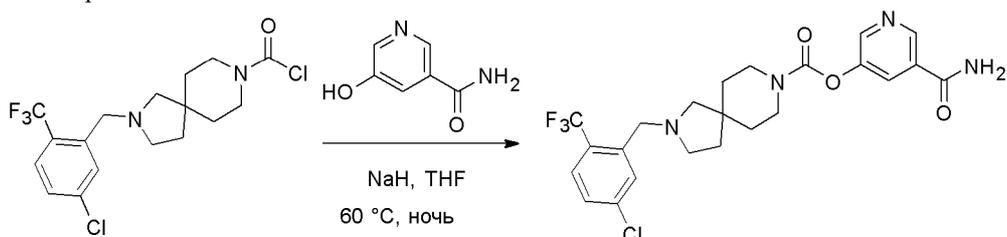
В круглодонную колбу на 250 мл загружали трет-бутил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1,50 г, 3,46 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (50 мл) и концентрированную соляную кислоту (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,20 г 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декана в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 333 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонил хлорида.



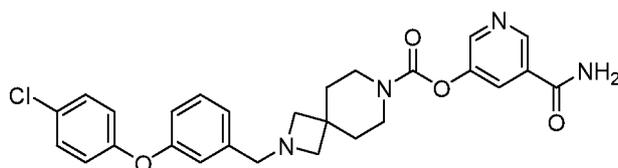
В круглодонную колбу на 40 мл загружали 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан (1,00 г, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (0,358 г, 1,21 ммоль, 0,40 экв.) и дихлорметан (10 мл). DIPEA (0,777 г, 6,01 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям при 0 °C, и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, а перед тем гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,18 г 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонилхлорида в виде желтого масла.

Стадия 4. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

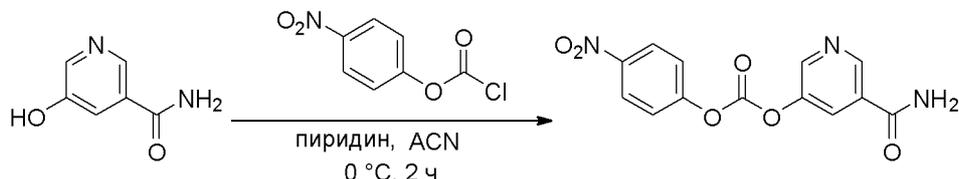


В сосуд на 40 мл загружали 5-гидроксипиридин-3-карбоксамид (83,0 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв.), гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 120 мг, 3,00 ммоль, 3,00 экв.), и тетрагидрофуран (10 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбонилхлорид (237 мг, 0,600 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °C и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл), и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 42,6 мг (14% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,84 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98-8,00 (м, 1H), 7,84-7,86 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 5,70-6,40 (м, 2H), 3,50-3,80 (м, 6H), 2,50-2,72 (м, 4H), 1,66-1,74 (м, 6H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 497 [M+H]⁺.

Пример 5. 5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

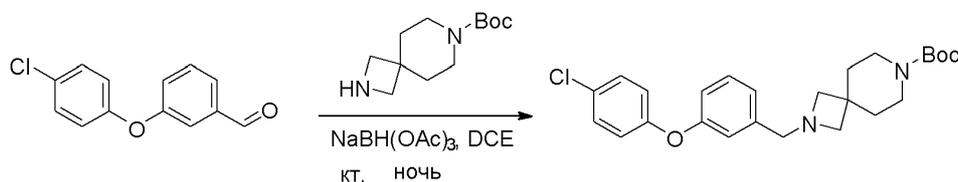


Стадия 1. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил (4-нитрофенил) карбоната.



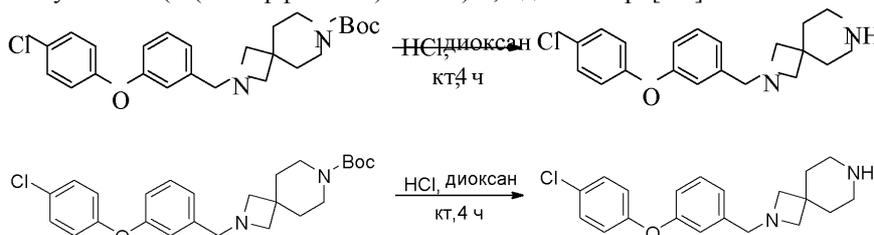
В сосуд на 40 мл загружали 5-гидроксипиридин-3-карбоксамид (138 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), пиридин (158 мг, 2,00 ммоль, 2,00 экв.) и ацетонитрил (5 мл). 4-нитрофенилхлорформат (222 мг, 1,10 ммоль, 1,10 экв.) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C и концентрировали при пониженном давлении, с получением 303 мг 5-карбамоилпиридин-3-ил (4-нитрофенил)карбоната в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение трет-бутил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



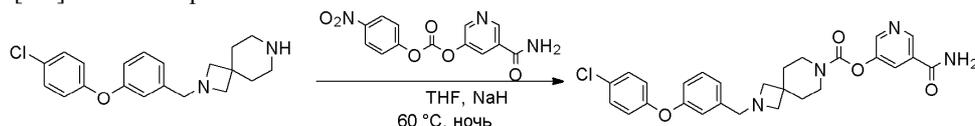
В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (452 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), 3-(4-хлорфенокси)бензальдегид (466 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (848 мг, 4,00 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 700 мг (79% выход) трет-бутил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде белого полутвердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 443 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (443 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (20 мл) и концентрированную соляную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 343 мг 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонана в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 343 [M+H]⁺.

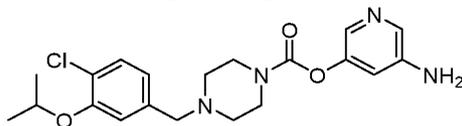
Стадия 4. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



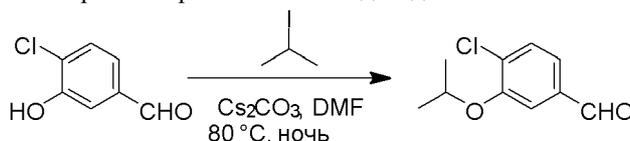
В сосуд на 40 мл загружали 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан (343 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (5 мл) и гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 100 мг, 2,50 ммоль, 2,50 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем добавляли 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-нитрофенилкарбонат (303 мг, 1,00

ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали раствором (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 21,2 мг (4% выход) 5-карбамоилпиперидин-3-ил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,94 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,05-7,08 (м, 1H), 6,86-6,96 (м, 4H), 6,23 (ш, 1H), 5,78 (ш, 1H), 3,39-3,74 (м, 6H), 3,27 (ш, 4H), 1,87 (ш, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 507 [M+H]⁺.

Пример 6. 5-Аминопиперидин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

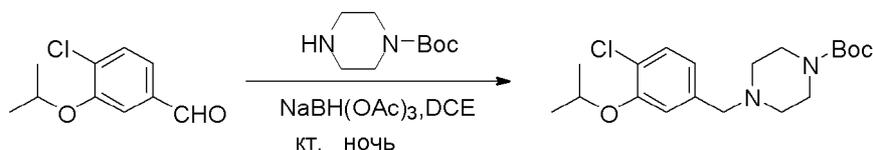


Стадия 1. Получение 4-хлор-3-изопропоксибензальдегида.



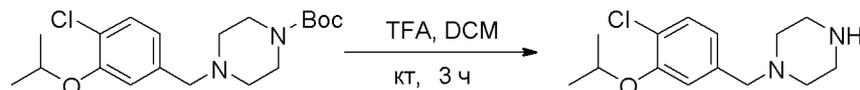
В круглодонную колбу на 250 мл загружали 4-хлор-3-гидроксибензальдегид (2,00 г, 12,8 ммоль, 1,00 экв.), 2-иодпропан (4,30 г, 25,3 ммоль, 2,00 экв.), карбонат цезия (12,4 г, 38,1 ммоль, 3,00 экв.) и DMF (80 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,37 г (93% выход) 4-хлор-3-изопропоксибензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 199 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата.



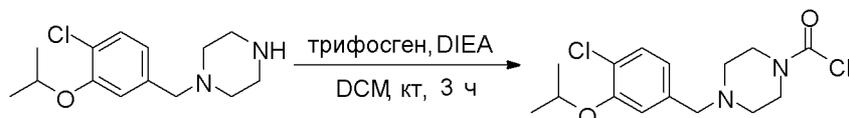
В круглодонную колбу на 100 мл загружали 4-хлор-3-изопропоксибензальдегид (1,00 г, 5,03 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,40 г, 7,52 ммоль, 1,50 экв.) и 1,2-дихлорэтан (30 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (2,20 г, 10,4 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,49 г (80% выход) трет-бутил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 369 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 1-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазина.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали трет-бутил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (1,11 г, 3,00 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 0,807 г 1-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазина в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 269 [M+H]⁺.

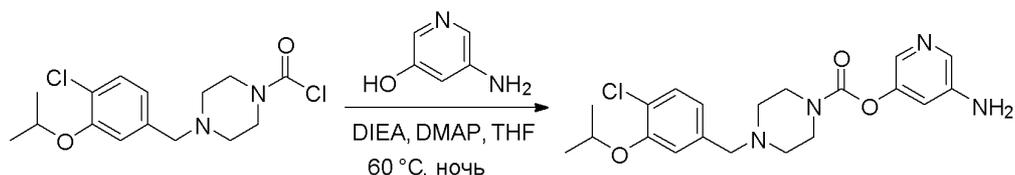
Стадия 4. Получение 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбонил хлорида.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали 1-(4-хлор-3-изопропоксибензил) пиперазин (538 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (298 мг, 1,00 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (10 мл). DIPEA (516 мг, 4,00 ммоль, 2,00 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и

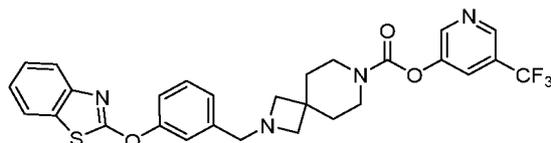
органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 662 мг 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбонил хлорида в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 5-Аминопиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил) пиперазин-1-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбонилхлорид (390 мг, 1,18 ммоль, 1,20 экв.), 5-аминопиридин-3-ол (108 мг, 0,980 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (23,9 мг, 0,200 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (457 мг, 3,54 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60 °С и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 249,0 мг (63% выход) 5-аминопиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР: (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,71-7,93 (м, 2H), 7,34-7,38 (м, 1H), 6,89-7,01 (с, 1H), 6,74-6,89 (м, 2H), 4,42-4,71 (м, 1H), 3,34-3,90 (м, 8H), 2,30-2,61 (м, 4H), 1,24-1,40 (м, 6H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 405 [M+H]⁺.

Пример 7. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

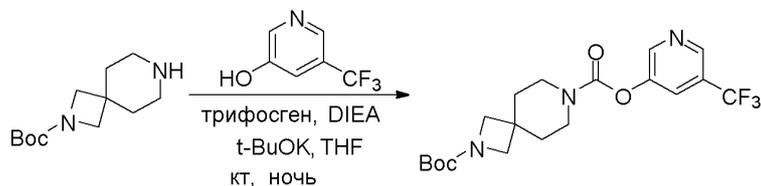


Стадия 1. Получение 3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензальдегида.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 3-гидроксибензальдегид (1,00 г, 8,20 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлорбензо [d] тиазол (2,08 г, 12,3 ммоль, 1,50 экв.), DMF (25 мл) и карбонат калия (3,40 г, 24,6 ммоль, 3,00 экв.) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С и гасили водой (25 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×25 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,800 г (38% выход) 3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 256 [M+H]⁺.

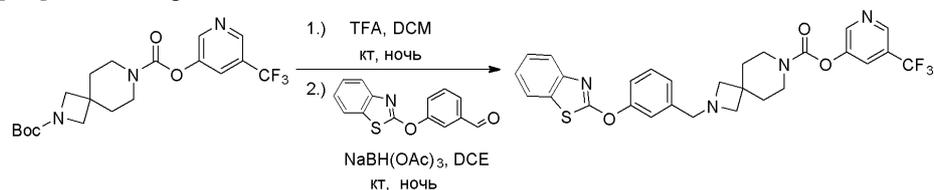
Стадия 2. Получение 2-(грет-бутил) 7-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил) 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трифосген (0,986 г, 3,32 ммоль, 0,50 экв.) и тетрагидрофуран (15 мл). При 0 °С добавляли трет-бутил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (1,50 г, 6,64 ммоль, 1,00 экв.) и затем добавляли DIPEA (3,43 г, 26,6 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили водой (15 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×15 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли 5-(трифторметил)пиридин-3-ол (1,30 г, 7,97 ммоль, 1,20 экв.) и трет-бутоксид калия (1,12 г, 9,96 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали ди-

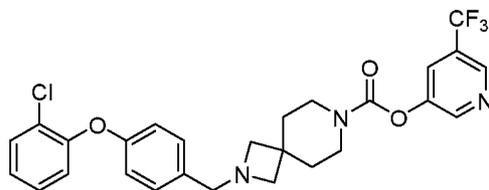
хлорметаном (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×75 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,60 г (58% выход) 2-(трет-бутил) 7-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил) 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2,7-дикарбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 416 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

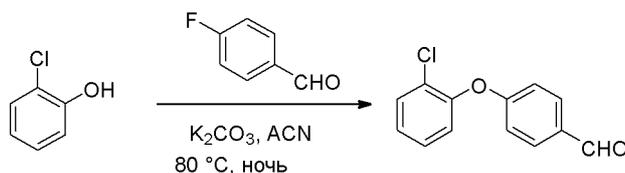


Указанное в заголовке соединение синтезировали как описано в примере 2, стадии 4-5, используя 3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензальдегид на стадии 5 с получением 111 мг (50% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,62-8,71 (м, 2H), 7,66-7,76 (м, 3H), 7,30-7,48 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,12-7,24 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,59 (ш, 2H), 3,49 (ш, 2H), 3,11-3,14 (м, 4H), 1,75-1,85 (м, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 555 [M+H]⁺.

Пример 8. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

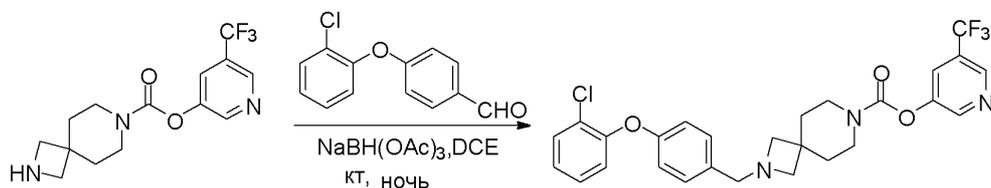


Стадия 1. Получение 4-(2-хлорфенокси)бензальдегида.



В круглодонную колбу на 250 мл загружали карбонат калия (4,30 г, 31,1 ммоль, 2,00 экв.), 2-хлорфенол (2,00 г, 15,6 ммоль, 1,00 экв.), 4-фторбензальдегид (1,94 г, 15,6 ммоль, 1,00 экв.) и ацетонитрил (50 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 2,20 г (61% выход) 4-(2-хлорфенокси)бензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 233 [M+H]⁺.

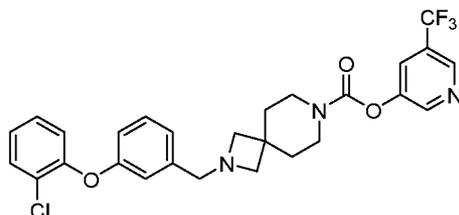
Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



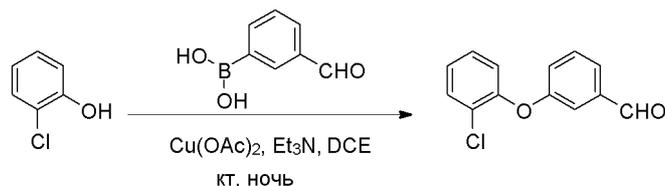
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 4-(2-хлорфенокси)бензальдегид (100 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (164 мг, 0,522 ммоль, 1,20 экв., получен как описано в Примере 2, Стадии 1-4), триэтиламин (130 мг, 1,28 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5 6,2 мг (25% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(4-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,19-7,26 (м, 3H), 7,06-

7,11 (м, 1H), 6,90-7,00 (м, 3H), 3,50-3,64 (м, 4H), 3,49 (ш, 2H), 3,10-3,11 (м, 4H), 1,85-1,97 (м, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 532 [M+H]⁺.

Пример 9. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

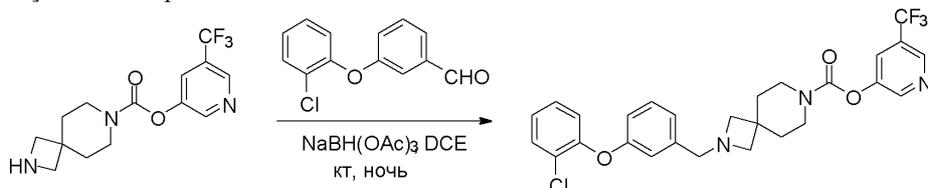


Стадия 1. Получение 3-(2-хлорфенокси)бензальдегида.



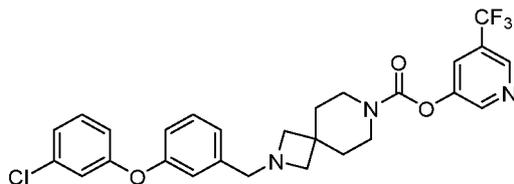
В круглодонную колбу на 250 мл загружали 2-хлорфенол (1,28 г, 9,96 ммоль, 1,00 экв.), (3-формилфенил)борную кислоту (1,50 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (5,05 г, 49,9 ммоль, 5,00 экв.), 1,2-дихлорэтан (100 мл) и ацетат меди (II) (1,82 г, 10,0 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 760 мг (33% выход) 3-(2-хлорфенокси)бензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 233 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

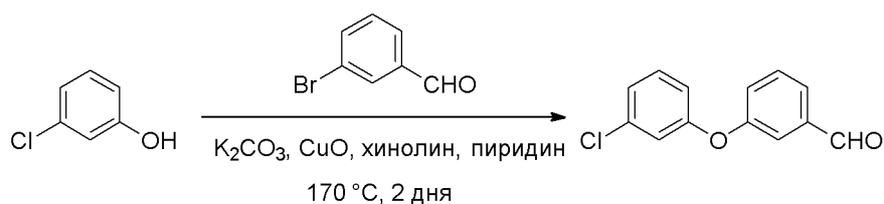


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 3-(2-хлорфенокси)бензальдегид (100 мг, 0,432 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (164 мг, 0,522 ммоль, 1,20 экв., получен как описано в Примере 2, Стадии 1-4), триэтиламин (130 мг, 1,28 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 16,5 мг (7% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,48-7,60 (м, 1H), 7,36-7,45 (м, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,07-7,20 (м, 2H), 7,01-7,05 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,40-3,59 (м, 4H), 3,01-3,35 (м, 4H), 1,86 (ш, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 532 [M+H]⁺.

Пример 10. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

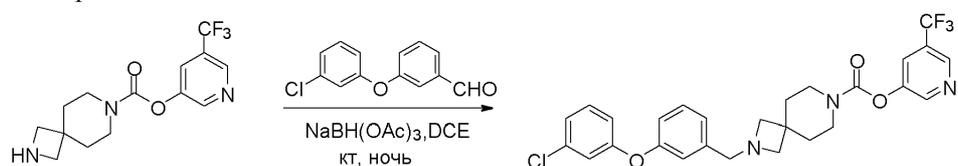


Стадия 1. Получение 3-(3-хлорфенокси)бензальдегида.



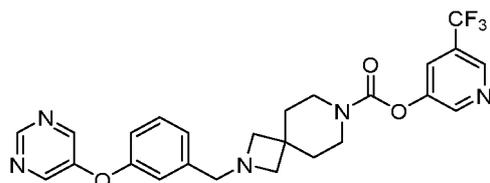
В круглодонную колбу на 500 мл загружали 3-хлорфенол (1,53 г, 11,9 ммоль, 1,10 экв.), карбонат калия (11,2 г, 81,0 ммоль, 8,00 экв.), 3-бромбензальдегид (2,00 г, 10,8 ммоль, 1,00 экв.), хинолин (50 мл), пиридин (100 мл) и оксид меди (II) (6,50 г, 81,2 ммоль, 8,00 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 дней при 170°C, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 500 мг (20% выход) 3-(3-хлорфенокси)бензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 233 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспи-ро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

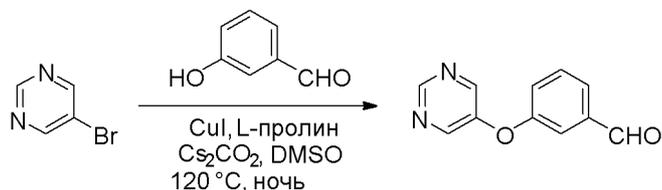


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 3-(3-хлорфенокси)бензальдегид (100 мг, 0,432 ммоль, 0,83 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспи-ро[3.5]нонан-7-карбоксилат (164 мг, 0,522 ммоль, 1,00 экв., получен как описано в Примере 2, Стадии 1-4), триэтиламин (130 мг, 1,28 ммоль, 2,50 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 2,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 10,8 мг (4% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспи-ро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,12 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 1H), 7,00-7,12 (м, 2H), 6,88-6,98 (м, 4H), 3,87 (с, 2H), 3,49-3,77 (м, 4H), 3,14-3,42 (м, 4H), 1,87-1,89 (м, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 532 [M+H]⁺.

Пример 11. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(пиримидин-5-илокси) бензил)-2,7-дiazаспи-ро[3.5]нонан-7-карбоксилат.



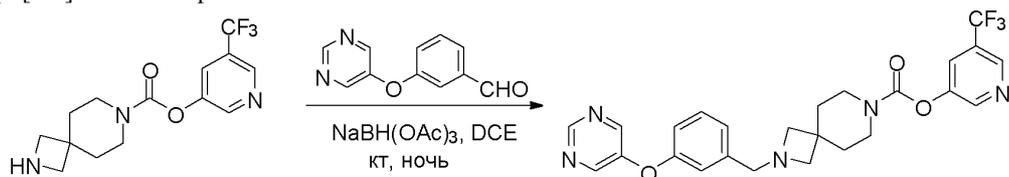
Стадия 1: Получение 3-(пиримидин-5-илокси)бензальдегида



В круглодонную колбу на 250 мл загружали 5-бромпиримидин (3,18 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), 3-гидроксибензальдегид (2,44 г, 20,0 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (13,0 г, 40,0 ммоль, 2,00 экв.), йодид меди (I) (380 мг, 2,00 ммоль, 0,10 экв.), L-пролин (460 мг, 4,00 ммоль, 0,20 экв.) и диметилсульфоксид (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,00 г (25% выход) 3-(пиримидин-5-илокси)бензальдегида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 201 [M+H]⁺.

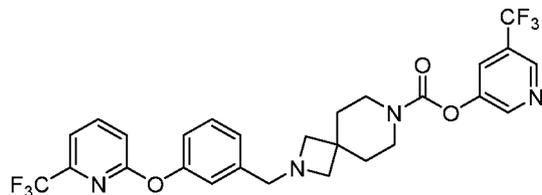
Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(пиримидин-5-илокси)бензил)-2,7-

диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

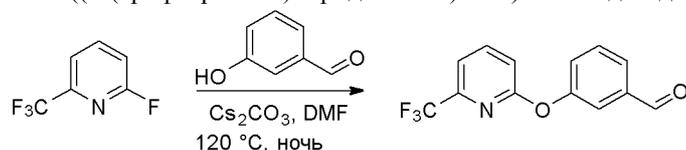


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 3-(пиридин-5-илокси)бензальдегид (100 мг, 0,501 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (189 мг, 0,602 ммоль, 1,20 экв.), получен как описано в Примере 2, Стадии 1-4), триэтиламин (151 мг, 1,49 ммоль, 3,00 экв.), и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (265 мг, 1,25 ммоль, 2,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 36,5 мг (15% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(пиридин-5-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде серого полутвердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,98 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,48 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,15-7,18 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,95-6,98 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 3,49-3,60 (м, 4H), 3,14 (ш, 4H), 1,87 (ш, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 500 [M+H]⁺.

Пример 12. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

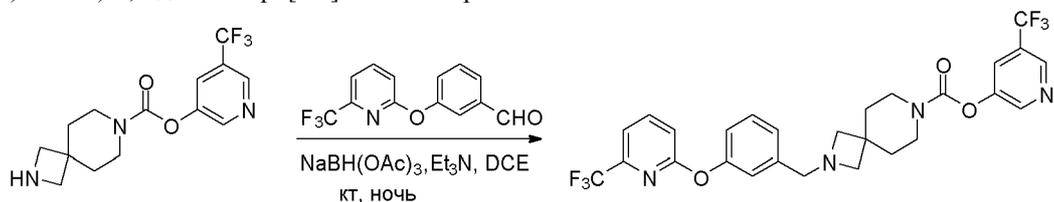


Стадия 1. Получение 3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегида.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 2-фтор-6-(трифторметил)пиридин (0,330 г, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), 3-гидроксibenзальдегид (0,244 г, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (1,30 г, 4,00 ммоль, 2,00 экв.) и DMF (15 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 120°C и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,438 г (82% выход) 3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 268 [M+H]⁺.

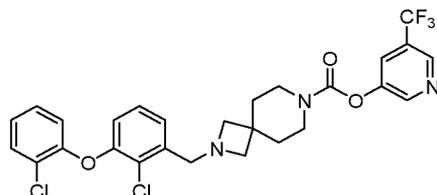
Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



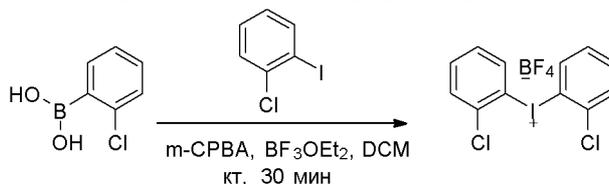
(Трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензальдегид (160 мг, 0,601 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (189 мг, 0,601 ммоль, 1,00 экв.), получен как описано в примере 2, стадии 1-4), триэтиламин (121 мг, 1,20 ммоль, 2,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (382 мг, 1,80 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 86,4 мг (25% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде

бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ- d) δ 8,50-8,80 (м, 2H), 7,68-7,95 (м, 2H), 7,30-7,50 (м, 2H), 7,10-7,25 (м, 2H), 6,98-7,10 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,37-3,63 (м, 4H), 2,92-3,23 (м, 4H), 1,72-1,92 (д, $J=3,0$ Гц, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспи-ро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

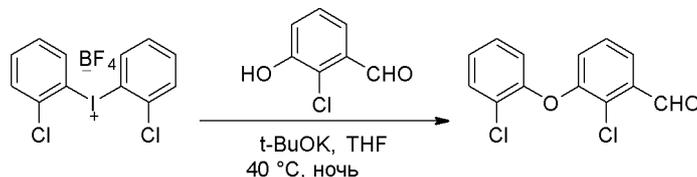


Стадия 1. Получение бис(2-хлорфенил)йодоний тетрафторбората.



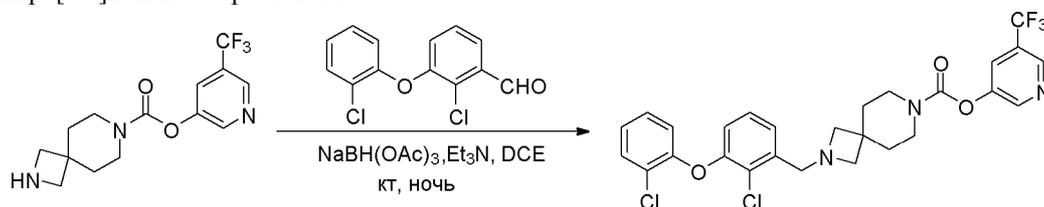
В круглодонную колбу на 100 мл загружали 3-хлорпероксибензойную кислоту (1,20 г, 6,94 ммоль, 1,12 экв.), 1-хлор-2-йодбензол (1,48 мг, 6,20 ммоль, 1,00 экв.), эфират трифтористого бора (2,18 г, 15,5 ммоль, 2,50 экв.) и дихлорметан (30 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, охлаждали до 0°C и затем добавляли (2-хлорфенил)борную кислоту (1,08 г, 6,91 ммоль, 1,12 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,36 г (50% выход) бис(2-хлорфенил)йодоний тетрафторбората в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 349 $[\text{M}-\text{BF}_4]^+$.

Стадия 2. Получение 2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензальдегида.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 2-хлор-3-гидроксибензальдегид (0,366 г, 2,34 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутоксид калия (0,289 г, 2,58 ммоль, 1,10 экв.), бис(2-хлорфенил)йодоний тетрафторборат (1,23 г, 2,82 ммоль, 1,20 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 0,481 г 2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензальдегида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

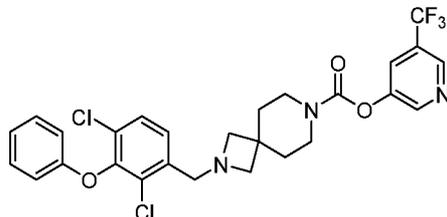
Стадия 3. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.



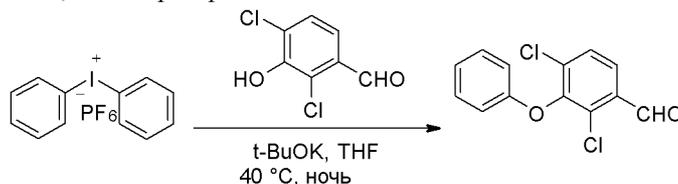
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензальдегид (120 мг, 0,451 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (141 мг, 0,451 ммоль, 1,00 экв., получен как описано в примере 2, стадии 1-4), триэтиламин (91,1 мг, 0,902 ммоль, 2,00 экв.), и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (286 мг, 1,35 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 52,8 мг (21% выход) 5-

(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2-хлор-3-(2-хлорфенокси)бензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,14-7,26 (м, 3H), 7,01-7,14 (м, 1H), 6,81-6,93 (м, 1H), 6,68-6,81 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,57-3,70 (м, 2H), 3,45-3,57 (м, 2H), 3,22 (с, 4H), 1,81-2,00 (м, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14. 5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2,4-дихлор-3-феноксибензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат.

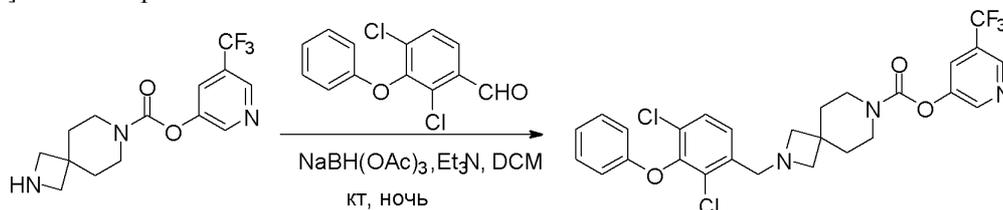


Стадия 1. Получение 2,4-дихлор-3-феноксибензальдегида.



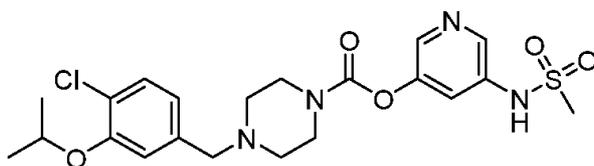
В круглодонную колбу на 100 мл загружали 2,4-дихлор-3-гидроксibenзальдегид (0,380 г, 1,99 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутоксид калия (0,246 г, 2,19 ммоль, 1,10 экв.), дифенилийодоний гексафторфосфат (1,02 г, 2,39 ммоль, 1,20 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40°C и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 0,380 г 2,4-дихлор-3-феноксибензальдегида в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2,4-дихлор-3-феноксибензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата.

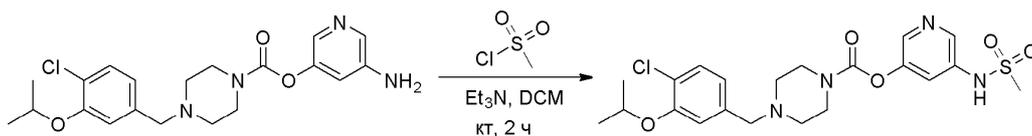


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 2,4-дихлор-3-феноксибензальдегид (134 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат (158 мг, 0,500 ммоль, 1,00 экв.), получен как описано в Примере 2, Стадии 1-4), триэтиламин (152 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (318 мг, 1,50 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (40 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 60,3 мг (21% выход) 5-(трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2,4-дихлор-3-феноксибензил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,74 (с, 1H), 8,40-8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,28-7,48 (м, 4H), 6,99-7,15 (м, 1H), 6,73-6,93 (м, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,49-3,68 (м, 4H), 3,20 (с, 4H), 1,90 (с, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15. 5-(Метилсульфонамид)пиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат.

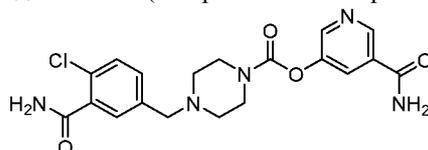


Стадия 1. Получение 5-(метилсульфонамид)пиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилата.

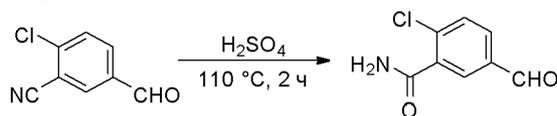


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 5-аминопиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)пиперазин-1-карбоксилат (83,0 мг, 0,200 ммоль, 1,00 экв., получен как описано в примере 6, стадии 1-5), триэтиламин (63,6 мг, 0,630 ммоль, 3,00 экв.) и дихлорметан (5 мл). Метилсульфонилхлорид (36,2 мг, 0,310 ммоль, 1,50 экв.) добавляли при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8 3,4 мг (84% выход) 5-(метилсульфонамид)пиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил) пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,14-8,35 (м, 2H), 7,87-8,14 (м, 1H), 7,52-7,67 (м, 1H), 7,26-7,37 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,73-6,91 (м, 1H), 4,45-4,67 (м, 1H), 3,42-3,78 (м, 6H), 3,04 (с, 3H), 2,35-2,57 (м, 4H), 1,30-1,47 (м, 6H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 483 [M+H]⁺.

Пример 16. 5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(3-карбамоил-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилат.

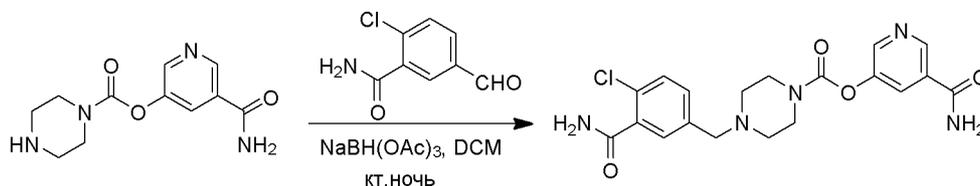


Стадия 1. Получение 2-хлор-5-формилбензамида.



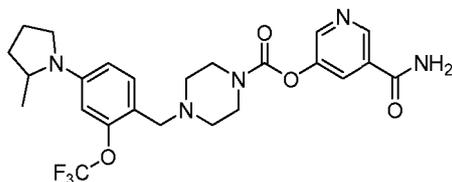
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 2-хлор-5-формилбензонитрил (500 мг, 3,00 ммоль, 1,00 экв.) и серную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C и выливали в ледяную воду (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 430 мг (78% выход) 2-хлор-5-формилбензамида, в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(3-карбамоил-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата.

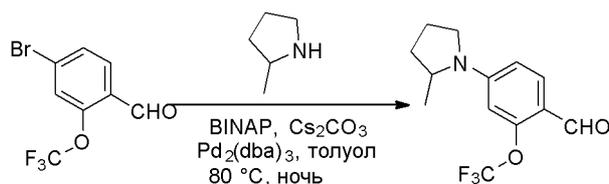


В сосуд на 40 мл загружали 5-карбамоилпиридин-3-ил пиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,400 ммоль, 1,00 экв.), 2-хлор-5-формилбензамид (135 мг, 0,740 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (228 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 61,4 мг (37% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(3-карбамоил-4-хлорбензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,82-8,99 (м, 1H), 8,50-8,65 (м, 1H), 8,03-8,14 (м, 1H), 7,48-7,60 (м, 1H), 7,38-7,48 (м, 2H), 3,67-3,85 (м, 2H), 3,51-3,67 (м, 4H), 2,48-2,67 (м, 4H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 418 [M+H]⁺.

Пример 17. 5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-(2-метилпирролидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

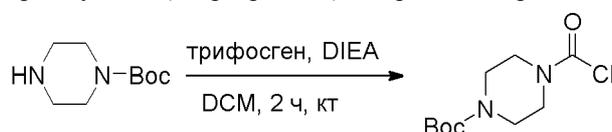


Стадия 1. Получение 4-(2-метилпирролидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бензальдегида.



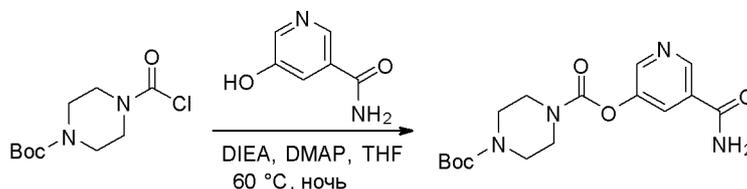
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 4-бром-2-(трифторметокси)бенальдегид (0,500 г, 1,86 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (1,82 г, 5,59 ммоль, 3,00 экв.), 2-метилпиперидин (0,367 г, 4,31 ммоль, 2,00 экв.), 2,2'-бис(дифенилфосфин)-1,1'-бинафтил (0,116 г, 0,190 ммоль, 0,10 экв.), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,100 г, 0,110 ммоль, 0,05 экв.) и толуол (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,300 г (59% выход) 4-(2-метилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бенальдегида в виде белого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 274 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (2,86 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.), трифосген (2,29 г, 7,71 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (20 мл). DIPEA (7,95 г, 61,5 ммоль, 4,00 экв.) добавляли при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл), и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 3,82 г трет-бутил 4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

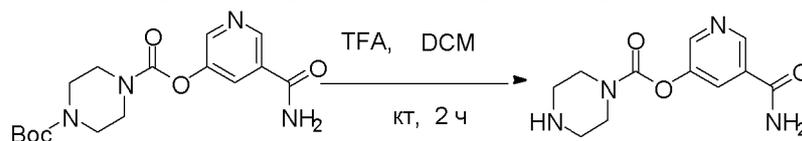
Стадия 3. Получение 1-(трет-бутил) 4-(5-карбамоилпиридин-3-ил) пиперазин-1,4-дикарбоксилата.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали 5-гидроксипиридин-3-карбоксаимид (276 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил 4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (598 мг, 2,40 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридин (48,8 мг, 0,400 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (774 мг, 5,99 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл).

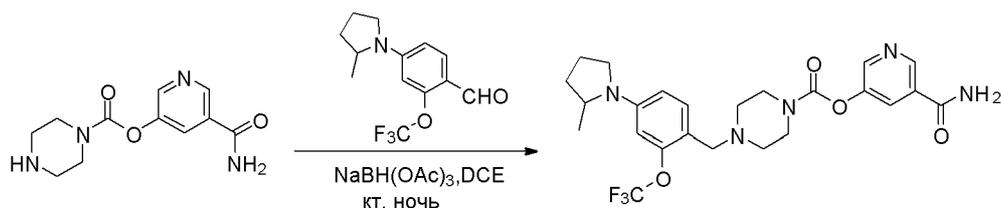
Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 437 мг (62% выход) 1-(трет-бутил) 4-(5-карбамоилпиридин-3-ил) пиперазин-1,4-дикарбоксилата в виде белого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 351 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил пиперазин-1-карбоксилата.



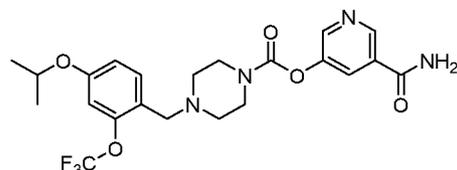
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 1-(трет-бутил) 4-(5-карбамоилпиридин-3-ил) пиперазин-1,4-дикарбоксилат (200 мг, 0,570 ммоль, 1,00 экв.), трифторуксусную кислоту (1 мл) и дихлорметан (4 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 143 мг 5-карбамоилпиридин-3-ил пиперазин-1-карбоксилата в виде белого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 251 [M+H]⁺.

Стадия 5. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-(2-метилпиперидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

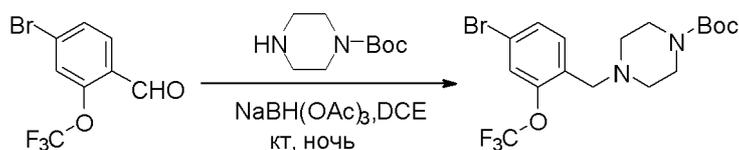


В круглодонную колбу на 50 мл загружали 5-карбамоилпиридин-3-ил пиперазин-1-карбоксилат (107 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.), 4-(2-метилпирролидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бензальдегид (117 мг, 0,430 ммоль, 1,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (182 мг, 0,860 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 14,5 мг (8% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-(2-метилпирролидин-1-ил)-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75-8,87 (м, 1H), 8,50-8,61 (м, 1H), 7,92-7,98 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,05-6,31 (м, 1H), 5,59-5,95 (м, 1H), 3,34-3,92 (м, 8H), 3,05-3,22 (м, 1H), 2,50 (с, 4H), 1,91-2,17 (м, 3H), 3,78-2,87 (м, 1H), 1,10-1,24 (м, 3H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 508 [M+H]⁺.

Пример 18. 5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.



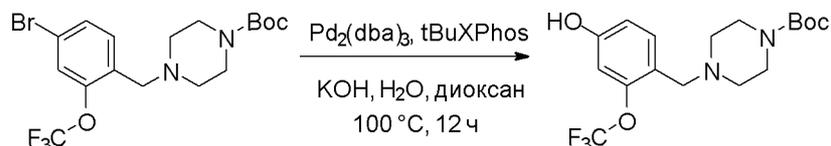
Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(4-бром-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 4-бром-2-(трифторметокси)бензальдегид (1,08 г, 4,00 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,823 г, 4,42 ммоль, 1,10 экв.) и 1,2-дихлорэтан (50 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,70 г, 8,00 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

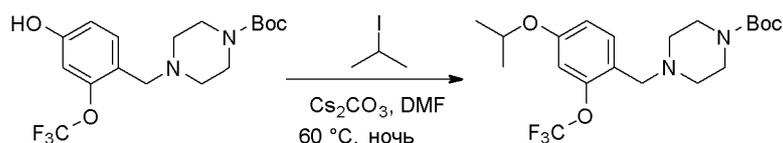
Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 0,980 г (55,6% выход) трет-бутил 4-(4-бром-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 439 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(4-гидрокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.



В сосуд на 40 мл загружали трет-бутил 4-(4-бром-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (880 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (183 мг, 0,200 ммоль, 0,10 экв.), 2-ди-трет-бутилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил (85,1 мг, 0,200 ммоль, 0,10 экв.), гидроксид калия (449 мг, 8,01 ммоль, 4,00 экв.), воду (2 мл) и 1,4-диоксан (8 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 100 °C и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 661 мг (87,7% выход) трет-бутил 4-(4-гидрокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 377 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.



В сосуд на 40 мл загружали трет-бутил 4-(4-гидрокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 1,33 ммоль, 1,00 экв.), 2-изопропан (0,248 г, 1,46 ммоль, 1,10 экв.), карбонат цезия (1,30 г, 3,98 ммоль, 3,00 экв.) и диметилформамид (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и разбавляли водой (5 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 420 мг (76% выход) трет-бутил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 419 [M+H]⁺.

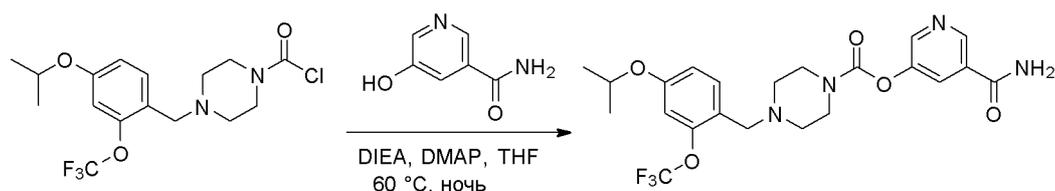
Стадия 4. Получение 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил хлорида.



В сосуд на 40 мл загружали трет-бутил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 152 мг 1-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазина в виде белого твердого вещества (ЖХМС (ЭСИ, m/z): 319 [M+H]⁺). Полученный неочищенный продукт помещали в сосуд на 40 мл в который добавляли трифосген (71,3 мг, 0,240 ммоль, 0,50 экв.) и дихлорметан (15 мл). DIPEA (278 мг, 2,16 ммоль, 4,50 экв.) добавляли по каплям при 0°C.

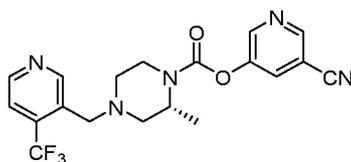
Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и разбавляли водой (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×5 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (3×5 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 182 мг 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонил хлорида в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5. Получение 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

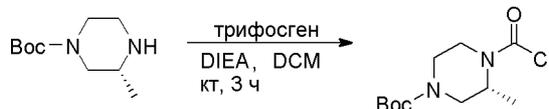


В сосуд на 40 мл загружали 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбонилхлорид (182 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидроксипиридин-3-карбоксамид (66,0 мг, 0,480 ммоль, 1,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (11,7 мг, 0,100 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (124 мг, 0,960 ммоль, 2,00 экв.) и тетрагидрофуран (15 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали водой (3×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 60,3 мг (26% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-изопропокси-2-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 8,89-8,90 (м, 1H), 8,56-8,57 (м, 1H), 8,08-8,10 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 6,81-6,82 (м, 1H), 4,59-4,67 (м, 1H), 3,75 (ш, 2H), 3,58 (ш, 4H), 2,56 (ш, 4H), 1,33-1,35 (м, 6H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 483 [M+H]⁺.

Пример 19. 5-Цианопиридин-3-ил (R)-2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат.

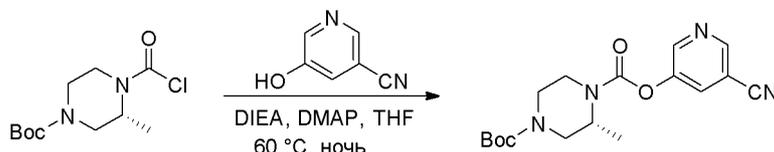


Стадия 1. Получение трет-бутил (R)-4-(хлоркарбонил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.



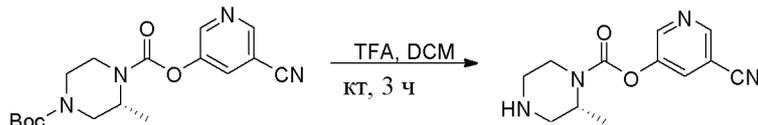
В круглодонную колбу на 100 мл загружали трифосген (0,743 г, 2,50 ммоль, 0,50 экв.), трет-бутил (R)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.) и дихлорметан (10 мл). DIEA (1,94 г, 15,0 ммоль, 3,00 экв.) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и гасили водой (80 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,40 г трет-бутил (R)-4-(хлоркарбонил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 263 [M+H]⁺.

Стадия 2. Получение 4-(трет-бутил) 1-(5-цианопиридин-3-ил) (R)-2-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата.



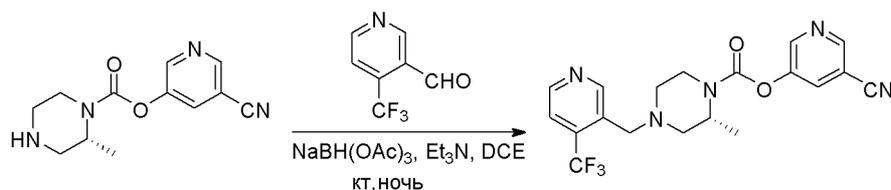
В круглодонную колбу на 50 мл загружали трет-бутил (R)-4-(хлоркарбонил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,31 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидроксипиридин-3-карбонитрил (0,720 г, 6,00 ммоль, 1,20 экв.), DIEA (1,94 г, 15,0 ммоль, 3,00 экв.), 4-диметиламинопиридин (0,122 г, 1,00 ммоль, 0,20 экв.) и тетрагидрофуран (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×80 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 1,30 г (75% выход) 4-(трет-бутил) 1-(5-цианопиридин-3-ил) (R)-2-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 347 [M+H]⁺.

Стадия 3. Получение 5-цианопиридин-3-ил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали 4-(трет-бутил) 1-(5-цианопиридин-3-ил) (R)-2-метилпиперазин-1,4-дикарбоксилат (750 мг, 2,17 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), и трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении, с получением 800 мг 5-цианопиридин-3-ил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 247 [M+H]⁺.

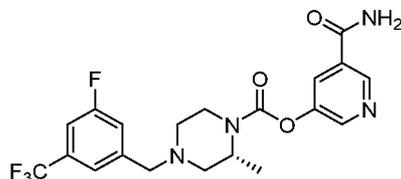
Стадия 4. Получение 5-цианопиридин-3-ил (R)-2-метил-4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата.



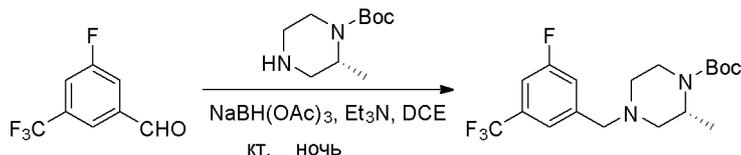
В круглодонную колбу на 50 мл загружали 5-цианопиридин-3-ил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (179 мг, 0,727 ммоль, 1,20 экв.), 4-(трифторметил)пиридин-3-карбальдегид (106 мг, 0,606 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (184 мг, 1,82 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (386 мг, 1,82 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (30 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентриро-

вали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 94,9 мг (39% выход) 5-цианопиридин-3-ил (R)-2-метил-4-((4-(трифторметил)пиперидин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 9,02 (с, 1H), 8,71-8,73 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,54 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 4,41 (ш, 1H), 3,99-4,03 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,48 (ш, 1H), 2,84-2,87 (м, 1H), 2,69-2,73 (м, 1H), 2,42-2,47 (м, 1H), 2,01-2,31 (м, 1H), 1,41-1,42 (м, 3H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 406 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 20. 5-Карбамоилпиперидин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат.

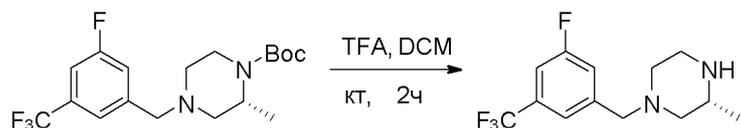


Стадия 1. Получение трет-бутил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали 3-фтор-5-(трифторметил)бензальдегид (2,00 г, 10,4 ммоль, 1,00 экв.), трет-бутил (R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,50 г, 12,5 ммоль, 1,20 экв.), триэтиламин (3,16 г, 31,2 ммоль, 3,00 экв.) и 1,2-дихлорэтан (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем добавляли триацетоксидборгидрид натрия (6,63 г, 31,2 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой (20 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 3,00 г (77% выход) трет-бутил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде бесцветного масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. Получение (R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазина.



В круглодонную колбу на 100 мл загружали трет-бутил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (2,00 г, 5,31 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в насыщенном растворе NaHCO_3 (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×60 мл). Органические слои объединяли, промывали рассолом (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,87 г (R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазина в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

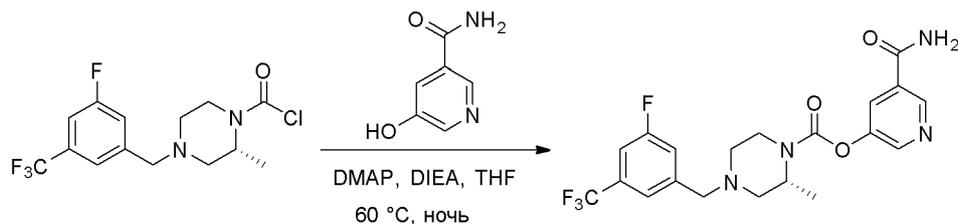
Стадия 3. Получение (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонилхлорида.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали трифосген (646 мг, 2,18 ммоль, 0,50 экв.), дихлорметан (10 мл), (R)-1-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-3-метилпиперазин (1,20 г, 4,34 ммоль, 1,00 экв.), DIEA (2,24 г, 17,4 ммоль, 4,00 экв.) добавляли по каплям 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением 1,40 г (95% выход) (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонилхлорида в виде желтого масла. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

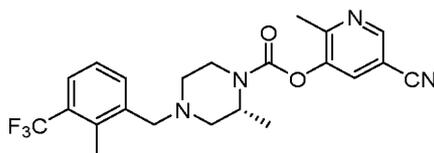
Стадия 4. Получение 5-карбамоилпиперидин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилата.

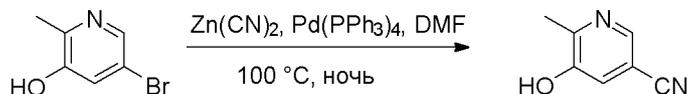


В круглодонную колбу на 25 мл загружали (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбонилхлорид (350 мг, 1,03 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метилпиридин-3-илкарбоксамид (171 мг, 1,24 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридин (25,2 мг, 0,206 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (400 мг, 3,10 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (400 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 96,9 мг (21% выход) 5-карбамоилпиридин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,83 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,98 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,31 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,03-6,41 (м, 2H), 4,40 (ш, 1H), 4,02 (ш, 1H), 3,62-3,66 (м, 1H), 3,31-3,53 (м, 2H), 2,84-2,88 (м, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,18-2,35 (м, 2H), 1,41 (д, J=5,7 Гц, 3H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 441 [M+H]⁺.

Пример 21. 5-Циано-2-метилпиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат.

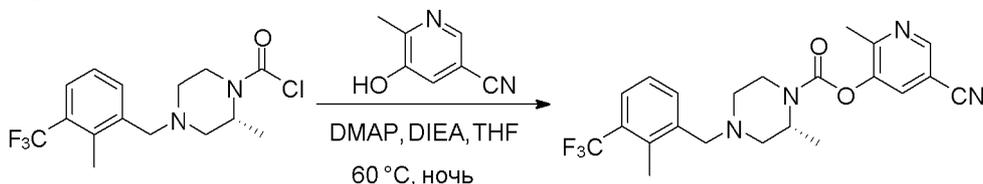


Стадия 1. Получение 5-гидрокси-6-метилникотинонитрила.



В круглодонную колбу на 50 мл загружали 5-бром-2-метилпиридин-3-ол (1,00 г, 5,32 ммоль, 1,00 экв.), цианид цинка (802 мг, 6,83 ммоль, 1,30 экв.), тетраakis(трифенилфосфан)палладий (615 мг, 0,532 ммоль, 0,10 экв.) и DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C и гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем с получением 250 мг (35% выход) 5-гидрокси-6-метилникотинонитрила в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ЭСИ, m/z): 135 [M+H]⁺.

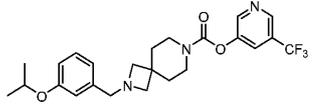
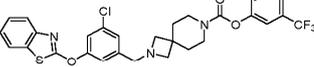
Стадия 2. Получение 5-циано-2-метилпиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

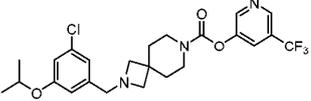
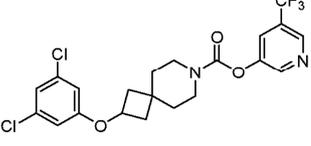


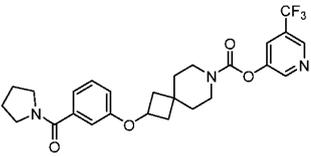
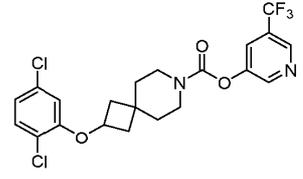
В круглодонную колбу на 25 мл загружали (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбонилхлорид (240 мг, 0,716 ммоль, 1,00 экв., получен как описано в примере 20, стадии 1-3), 5-гидрокси-6-метилникотинонитрил (115 мг, 0,858 ммоль, 1,20 экв.), 4-диметиламинопиридин (17,5 мг, 0,143 ммоль, 0,20 экв.), DIPEA (277 мг, 2,15 ммоль, 3,00 экв.) и тетрагидрофуран (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C и гасили водой (5 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и органические слои объединяли, промывали рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 95,3 мг (31% выход) 5-циано-2-метилпиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 8,61 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=1,8

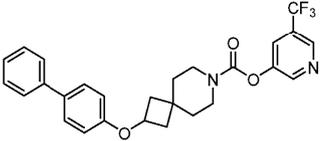
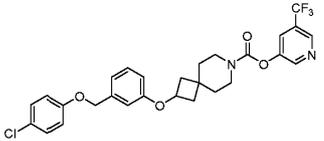
Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 4,41 (ш, 1H), 3,98 (ш, 1H), 3,49-3,59 (м, 2H), 3,28-3,32 (м, 1H), 2,81-2,85 (м, 1H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,48-2,53 (м, 6H), 2,34-2,38 (м, 1H), 2,12-2,21 (м, 1H), 1,38 (ш, 3H). ЖХМС (ЭСИ, m/z): 433 [M+H]⁺.

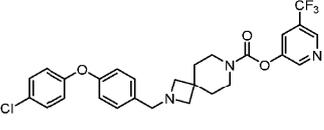
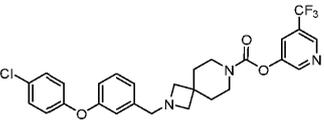
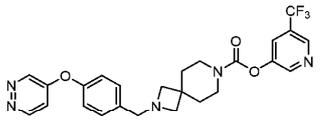
Примеры 22-86. Примеры 22-86 были получены по методикам, описанным в примерах 1-21.

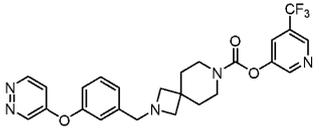
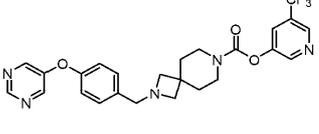
Пр.	Название	Структура	ЯМР (¹ H ЯМР, 300 МГц или 400 МГц, Хлороформ-d)	МС [M+H] ⁺
22	5-(Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(3-изопропоксибензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ8,62-8,71 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,21-7,24 (м, 1H), 6,77-6,85 (м, 3H), 4,52-4,60 (м, 1H), 3,59-3,64 (м, 4H), 3,48 (ш, 2H), 3,10-3,12 (м, 4H), 1,74-1,85 (м, 4H), 1,34 (т, J=6,0 Гц, 6H).	464
23	5-(Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(3-(бензо[d]тиазол-2-илокси)-5-хлорбензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,69-7,76 (м, 3H), 7,39-7,44 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 2H), 7,23 (с, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,60 (ш, 2H), 3,49 (ш, 2H), 3,11-3,13 (м, 4H), 1,86 (ш, 4H).	589

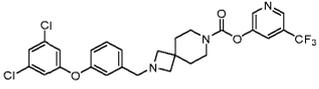
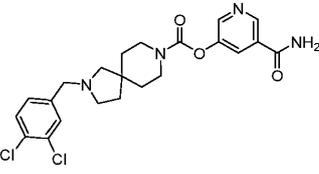
24	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-хлор-5-изопропоксибензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,62-8,71 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,71-6,76 (м, 2H), 4,48-4,56 (м, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,49 (ш, 2H), 3,08-3,10 (м, 4H), 1,85 (ш, 4H), 1,33 (т, 4H), $J=6,0$ Гц, 6H).	498
25	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3,5-дихлорфенокси)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,74 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,71 (с, 2H), 4,65-4,74 (м, 1H), 3,52-3,67 (м, 4H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,00-2,06 (м, 2H), 1,75 (с, 4H).	475

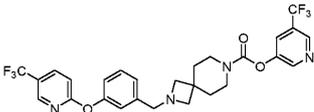
26	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил-2-(3-(пирролидин-1-карбонил)феноксид)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,72 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,06-7,09 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 4,71-4,80 (м, 1H), 3,48-3,67 (м, 6H), 3,42-3,46 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 1,84-2,07 (м, 6H), 1,75 (с, 4H).	504
27	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил-2-(2,5-дихлорфеноксид)-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,75 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,29-7,30 (м, 1H), 6,90-6,93 (м, 1H), 6,73-6,74 (м, 1H), 4,72-4,81 (м, 1H), 3,51-3,70 (м, 4H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,10-2,16 (м, 2H), 1,75-1,81 (м, 4H).	516 [M+H+MeCN] ⁺

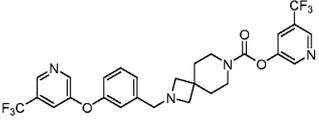
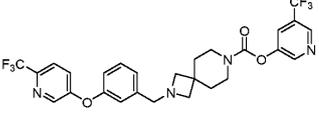
28	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-([1,1'-бифенил]-4-илокси)-7-азаспиро[3.5]нон-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,67-8,76 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,54-7,62 (м, 4H), 7,43-7,48 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 6,90-6,93 (м, 2H), 4,76-4,84 (м, 1H), 3,52-3,69 (м, 4H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,02-2,13 (м, 2H), 1,76-1,80 (м, 4H).</p>	483
29	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(4-хлорфенокси)метил)фенокси)-7-азаспиро[3.5]нон-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,75 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,01 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,88-6,94 (м, 3H), 6,77-6,80 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,71-4,80 (м, 1H), 3,50-3,69 (м, 4H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,01-2,08 (м, 2H), 1,76 (ш, 4H).</p>	547

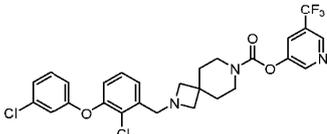
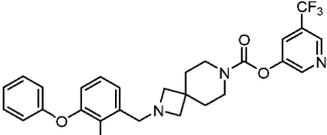
30	5-(Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(4-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,72 (с, 1H), 8,62-8,65 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,23-7,40 (м, 4H), 6,92-7,02 (м, 4H), 3,68-3,75 (м, 2H), 3,40-3,60 (м, 4H), 3,06-3,29 (м, 4H), 1,88 (ш, 4H).	532
31	5-(Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(3-(4-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,97 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,26-7,33 (м, 3H), 7,07-7,10 (м, 1H), 6,88-6,97 (м, 4H), 3,70 (с, 2H), 3,49-3,60 (м, 4H), 3,00-3,28 (м, 4H), 1,87 (ш, 4H).	532
32	5-(Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(4-(пиридазин-4-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,18-8,21 (м, 1H), 8,03-8,04 (м, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H), 7,50-7,66 (м, 4H), 6,59-6,63 (м, 1H), 3,75-3,83 (м, 2H), 3,39-3,61 (м, 4H), 3,15 (ш, 4H), 1,88 (ш, 4H).	500

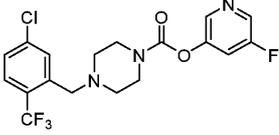
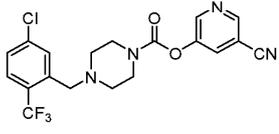
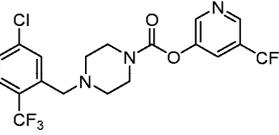
33	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил-2-(3-(пиридазин-4-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,23-8,26 (м, 1H), 8,04-8,05 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 2H), 7,31-7,38 (м, 1H), 6,60-6,64 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,36-3,61 (м, 4H), 3,17 (с, 4H), 1,89 (ш, 4H).</p>	500
34	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил-2-(4-(пиримидин-5-илокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,97 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,01-7,04 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,50-3,69 (м, 4H), 3,13-3,15 (м, 4H), 1,88 (ш, 4H).</p>	500

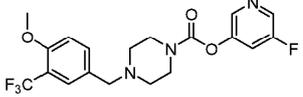
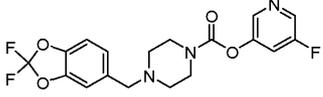
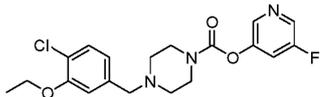
35	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(3,5-дихлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,73 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,92-6,95 (м, 1H), 6,87 (д, $J=1,8$ Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,61 (ш, 2H), 3,50 (ш, 2H), 3,11 (ш, 4H), 1,86 (ш, 4H).	566
36	5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-(3,4-дихлорбензил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат		δ 8,82 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,37-7,44 (м, 1H), 7,16-7,19 (м, 1H), 6,28 (ш, 1H), 5,86 (ш, 1H), 3,45-3,69 (м, 6H), 2,62 (ш, 2H), 2,43 (ш, 2H), 1,66-1,90 (м, 6H).	463

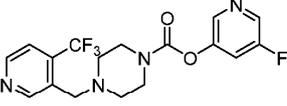
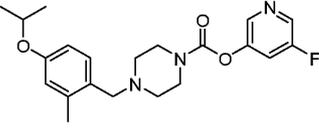
37	<p>5- (Трифторметил) пиридин-3-ил 2-(3-((5- (трифторметил) пиридин-2- ил)окси)бензил)-2,7- диазаспиро[3.5]]нонан-7- карбоксилат</p>		<p>δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,82- 7,96 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,32-7,48 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,15-7,23 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,83-7,09 (м, 2H), 3,70 (с, 2H), 3,40-3,65 (м, 4H), 3,01- 3,20 (д, $J=4,3$ Гц, 4H), 1,73- 1,96 (д, $J=3,2$ Гц, 4H).</p>	567
----	---	---	--	-----

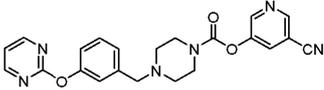
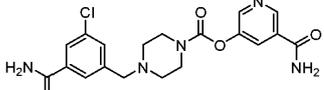
38	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (т, $J=4,6$ Гц, 2H), 8,57 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,30-7,40 (т, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 6,87-7,00 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,54-3,63 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 3,38-3,54 (т, $J=10,7$ Гц, 2H), 3,03-3,18 (м, 4H), 1,75-1,93 (м, 4H).</p>	567
39	<p>5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(3-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат</p>		<p>δ 8,72 (с, 1H), 8,62 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,17 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,88-7,01 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 3,40-3,70 (м, 6H), 3,00-3,18 (м, 4H), 1,80-1,90 (м, 4H).</p>	567

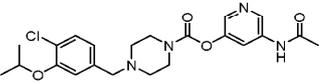
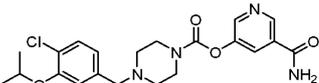
40	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2-хлор-3-(3-хлорфенокси)бензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,73 (с, 1H), 7,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 3H), 7,02-7,10 (м, 1H), 6,92-7,00 (м, 1H), 6,88-6,92 (м, 1H), 6,78-6,88 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,43-3,72 (м, 4H), 3,22 (с, 4H), 1,76-2,00 (д, $J=4,6$ Гц, 4H).	566
41	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 2-(2-хлор-3-феноксибензил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат		δ 8,73 (с, 1H), 8,50-8,69 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,29-7,40 (м, 2H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,04-7,15 (м, 1H), 6,92-7,01 (м, 2H), 6,82-6,92 (м, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,59-3,72 (м, 2H), 3,43-3,59 (м, 2H), 3,21 (с, 4H), 1,85-1,98 (м, 4H).	532

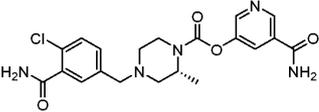
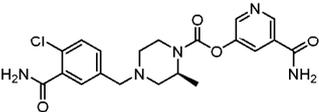
42	5-Фторпиридин-3-ил 4-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,30-8,36 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 2H), 3,63-3,72 (м, 6H), 2,55-2,58 (м, 4H).	418
43	5-Цианопиридин-3-ил 4-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,66-8,72 (м, 2H), 7,83-7,86 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,64-3,73 (м, 6H), 2,58 (т, $J=4,8$ Гц, 4H).	425
44	5-(Трифторметил)пиридин-3-ил 4-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,65-8,73 (м, 2H), 7,80-7,84 (м, 2H), 7,58 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 3,70-3,76 (м, 4H), 3,64 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=5,1$ Гц, 4H).	468

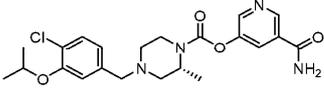
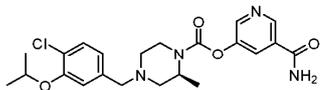
45	5-Фторпиридин-3-ил 4-(4-метокси-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,34-8,35 (м, 1H), 8,29-8,30 (м, 1H), 7,54-7,55 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26-7,37 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,53-3,68 (м, 6H), 2,50 (ш, 4H).	414
46	5-Фторпиридин-3-ил 4-((2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,29-8,35 (м, 2H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,98-7,04 (м, 2H), 3,54-3,68 (м, 6H), 2,49-2,52 (м, 4H).	396
47	5-Фторпиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-этоксibenзил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,35 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 6,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,83-6,86 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 2H), 3,57-3,69 (м, 4H), 3,51 (с, 2H), 2,48-2,51 (м, 4H), 1,48 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).	394

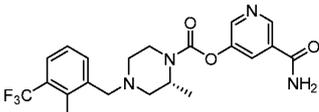
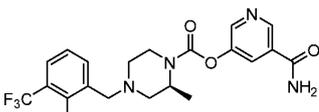
48	5-Фторпиридин-3-ил 4-(4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат		89.02 (с, 1H), 8,71 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,30- 8,35 (м, 2H), 7,53 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,34- 7,38 (м, 1H), 3,60-3,76 (м, 6H), 2,58 (т, $J=4,8$ Гц, 4H).	385
49	5-Фторпиридин-3-ил 4-(4-изопропокси-2-метилбензил)пиперазин-1-карбоксилат		88,29-8,34 (м, 2H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,65-6,73 (м, 2H), 4,49- 4,57 (м, 1H), 3,55-3,64 (м, 4H), 3,45 (с, 2H), 2,47-2,50 (м, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,33 (д, $J=6,3$ Гц, 6H).	388

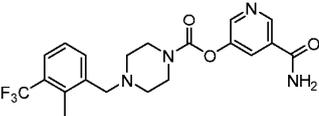
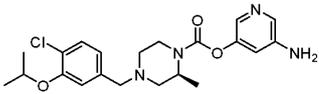
50	5- Цианопиридин- 3-ил 4-(3-(пиримидин-2- илокси) бензил) пиперазин-1- карбоксилат		δ 8,71 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 7,83-7,85 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,22- 7,27 (м, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,04-7,07 (м, 1H), 3,58- 3,70 (м, 6H), 2,53-2,56 (м, 4H).	417
51	5- Карбамоилпирид ин-3-ил 4-(3- карбамоил-5- хлорбензил) пип еразин-1- карбоксилат		δ 8,89 (с, 1H), 8,56 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,18 (ш, 1H), 8,09 (ш, 1H), 8,02- 8,03 (м, 1H), 7,80-7,83 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,53-7,56 (м, 2H), 3,60- 3,65 (м, 4H), 3,48 (ш, 2H), 2,49-2,51 (м, 4H).	418

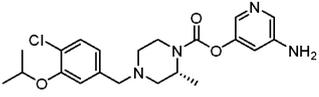
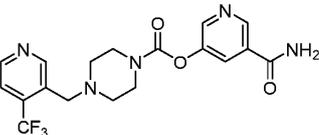
52	5-Ацетиамидо-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксibenзил) пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,11 (с, 3H), 7,95 (с, 1H), 7,25-7,40 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,73-6,92 (м, 1H), 4,45- 4,72 (м, 1H), 3,26-3,93 (м, 6H), 2,58 (с, 4H), 2,15 (с, 3H), 1,34-1,47 (м, 6H).	447
53	5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксibenзил) пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,84 (с, 1H), 8,50-8,61 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,81- 6,88 (м, 1H), 5,73-6,60 (м, 2H), 4,51-4,64 (м, 1H), 3,51- 3,74 (м, 4H), 3,48 (с, 2H), 2,41-2,73 (м, 4H), 1,24-1,51 (м, 6H).	433

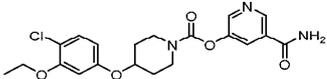
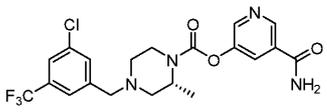
54	5- Карбамоилпиридин-3-ил (<i>R</i>)-4-(3-карбамоил-4-хлорбензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,82-8,95 (м, 1H), 8,52-8,62 (м, 1H), 8,01-8,17 (м, 1H), 7,50-7,62 (м, 1H), 7,30-7,50 (м, 2H), 4,28-4,57 (м, 1H), 3,90-4,19 (м, 1H), 3,48-3,67 (м, 2H), 3,35-3,48 (м, 1H), 2,84-2,97 (м, 1H), 2,69-2,82 (м, 1H), 2,28-2,39 (м, 1H), 2,08-2,25 (м, 1H), 1,35-1,55 (м, 3H).	432
55	5- Карбамоилпиридин-3-ил (<i>S</i>)-4-(3-карбамоил-4-хлорбензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,89-9,05 (м, 1H), 8,65-8,81 (м, 1H), 8,18-8,39 (м, 1H), 7,49-7,85 (м, 3H), 4,18-4,77 (м, 4H), 3,33-3,88 (м, 5H), 1,28-1,78 (м, 3H).	432

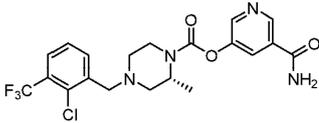
56	(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,90 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,27-4,54 (ш, 1H), 3,86-4,18 (ш, 1H), 3,56-3,66 (м, 1H), 3,36-3,51 (м, 2H), 2,86-2,99 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,70-2,80 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,12-2,34 (м, 2H), 1,40-1,50 (м, 3H), 1,37 (м, 6H).	447
57	(S)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,90 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,13 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,27-4,54 (ш, 1H), 3,86-4,18 (ш, 1H), 3,56-3,66 (м, 1H), 3,36-3,51 (м, 2H), 2,86-2,99 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,70-2,80 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,12-2,34 (м, 2H), 1,40-1,50 (м, 3H), 1,37 (м, 6H).	447

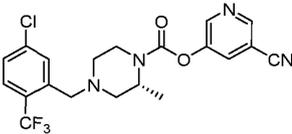
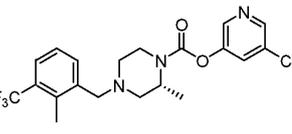
58	(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,90 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,49-7,70 (м, 2H), 7,22-7,40 (м, 1H), 4,28-4,59 (ш, 1H), 3,87-4,19 (ш, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,37-3,50 (м, 1H), 2,80-2,91 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,31-2,41 (м, 1H), 2,10-2,28 (м, 1H), 1,38 (с, 3H).	437
59	(S)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,90 (м, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,49-7,70 (м, 2H), 7,22-7,40 (м, 1H), 4,28-4,59 (ш, 1H), 3,87-4,19 (ш, 1H), 3,60 (с, 2H), 3,37-3,50 (м, 1H), 2,80-2,91 (м, 1H), 2,70-2,80 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,31-2,41 (м, 1H), 2,10-2,28 (м, 1H), 1,38 (с, 3H).	437

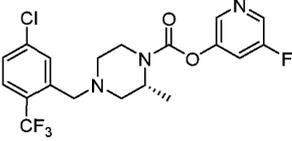
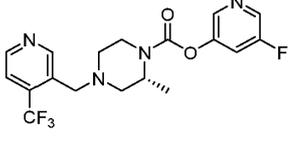
60	5- Карбамоилпиридин-3-ил 4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,84 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,95-8,04 (м, 1H), 7,51-7,64 (м, 1H), 7,37-7,50 (м, 1H), 7,17-7,26 (м, 1H), 5,79-6,26 (м, 1H), 6,26-6,67 (м, 1H), 3,46-3,79 (м, 6H), 2,45-2,62 (м, 7H).	423
61	(S)-5-Аминопиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 8,89-8,99 (м, 1H), 8,82-8,86 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 6,98-7,18 (м, 1H), 6,79-6,94 (м, 2H), 4,50-4,71 (м, 1H), 4,28-4,35 (м, 1H), 3,26-4,08 (м, 6H), 2,58-3,11 (м, 2H), 2,07-2,41 (м, 2H), 1,35-1,45 (м, 9H).	419

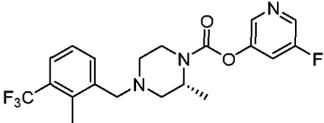
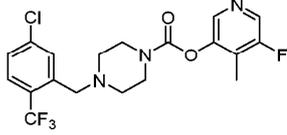
62	(R)-5-Аминопиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-изопропоксибензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 8,89-8,97 (м, 1H), 8,82-8,87 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 6,98-7,12 (м, 1H), 6,79-6,88 (м, 2H), 4,50-4,71 (м, 1H), 4,28-4,35 (м, 1H), 3,18-4,15 (м, 6H), 2,52-3,01 (м, 2H), 2,07-2,38 (м, 2H), 1,25-1,48 (м, 9H).	419
63	5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-((4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 9,04 (с, 1H), 8,85-8,93 (м, 1H), 8,67-8,76 (м, 1H), 8,53-8,62 (м, 1H), 8,04-8,14 (м, 1H), 7,67-7,77 (м, 1H), 3,82-3,91 (м, 2H), 3,70-3,82 (м, 2H), 3,54-3,66 (м, 2H), 2,57-2,67 (м, 4H), 1,88-2,02 (м, 2H).	410

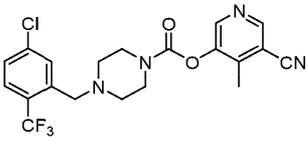
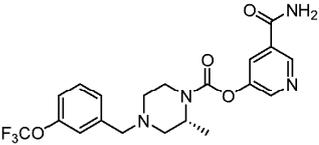
64	5- Карбамоилпиридин-3-ил 4-(4-хлор-3-этоксифенокси)пиперидин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,82-8,96 (м, 1H), 8,49-8,66 (м, 1H), 7,99-8,15 (м, 1H), 7,12-7,28 (м, 1H), 6,48-6,72 (м, 2H), 4,53-4,72 (м, 1H), 3,51-4,18 (м, 6H), 1,78-2,19 (м, 4H), 1,38-1,51 (м, 3H).	420
65	(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(3-хлор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,90-8,91 (м, 1H), 8,57-8,58 (м, 1H), 8,09-8,10 (м, 1H), 7,62-7,72 (м, 3H), 4,25-4,61 (м, 1H), 3,83-4,25 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 1H), 3,54-3,67 (м, 1H), 3,38-3,54 (м, 1H), 2,83-2,98 (м, 1H), 2,62-2,80 (м, 1H), 2,18-2,45 (м, 2H), 1,30-1,56 (м, 3H).	457

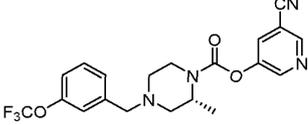
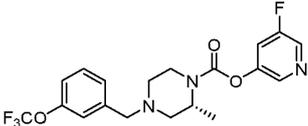
66	(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 4-(2-хлор-3-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- d_4) δ 8,86-8,95 (м, 1H), 8,52-8,60 (м, 1H), 8,05-8,14 (м, 1H), 7,82-7,93 (м, 1H), 7,69-7,78 (м, 1H), 7,44-7,56 (м, 1H), 4,24-4,69 (м, 1H), 3,84-4,24 (м, 1H), 3,65-3,84 (ш, 2H), 3,38-3,57 (м, 1H), 2,85-2,98 (м, 1H), 2,70-2,85 (м, 1H), 2,38-2,54 (м, 1H), 2,17-2,38 (м, 1H), 1,32-1,56 (м, 3H).	457
----	--	---	--	-----

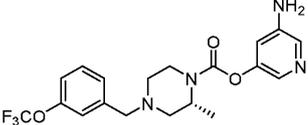
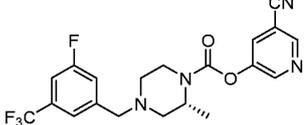
67	(R)-5- Цианопиридин- 3-ил 4-(5- хлор-2-(трифторметил) бензил)-2- метилпиперазин -1-карбоксилат		δ8,71 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,85 (с, 2H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,41 (ш, 1H), 4,00-4,04 (м, 1H), 3,67 (с, 2H), 3,43 (ш, 1H), 2,85- 2,88 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 2,40-2,42 (м, 1H), 2,25- 2,32 (м, 1H), 1,44-1,46 (м, 3H).	439
68	(R)-5- Цианопиридин- 3-ил 2-метил- 4-(2-метил-3-(трифторметил) бензил)пипераз ин-1- карбоксилат		δ8,70 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44- 7,46 (м, 1H), 7,23-7,27 (м, 1H), 4,40 (ш, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,32 (ш, 1H), 2,81- 2,84 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,35-2,38 (м, 1H), 2,13- 2,21 (м, 1H), 1,38 (ш, 3H).	419

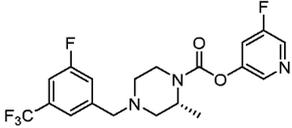
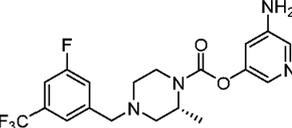
69	<p>(R)-5- Фторпиридин-3- ил 4-(5-хлор- 2-((трифторметил) бензил)-2- метилпиперазин -1-карбоксилат</p>		<p>δ8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,85 (ш, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,34-7,37 (м, 2H), 4,41 (ш, 1H), 4,01- 4,05 (м, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,49 (ш, 1H), 2,84-2,88 (м, 1H), 2,70-2,76 (м, 1H), 2,39- 2,42 (м, 1H), 2,24-2,28 (м, 1H), 1,43-1,45 (м, 3H).</p>	432
70	<p>(R)-5- Фторпиридин-3- ил 2-метил-4- (4-((трифторметил) пиридин-3- ил)метил)пипер- азин-1- карбоксилат</p>		<p>δ9.01 (с, 1H), 8,72 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,54 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 4,41 (ш, 1H), 3,99-4,09 (м, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,49 (ш, 1H), 2,82- 2,85 (м, 1H), 2,68-2,71 (м, 1H), 2,41-2,46 (м, 2H), 2,21- 2,30 (м, 1H), 1,41-1,47 (м, 3H).</p>	399

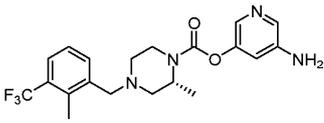
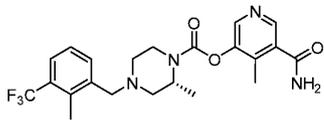
71	(R)-5-Фторпиперидин-3-ил 2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		<p> δ 8,34 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,58 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 4,39 (ш, 1H), 3,96-4,00 (м, 1H), 3,52-3,58 (м, 2H), 3,30 (ш, 1H), 2,80-2,83 (м, 1H), 2,65-2,69 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,20-2,38 (м, 1H), 2,11-2,19 (м, 1H), 1,35-1,37 (м, 3H). </p>	412
72	5-Фтор-4-метилпиперидин-3-ил 4-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		<p> δ 8,29 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,84 (ш, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 3,76 (ш, 2H), 3,71 (ш, 2H), 3,63 (ш, 2H), 2,56-2,59 (м, 4H), 2,18 (с, 3H). </p>	432

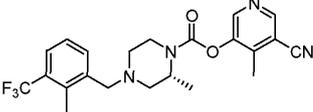
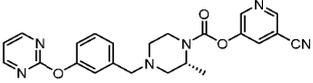
73	5-Циано-4-метилпиридин-3-ил 4-(5-хлор-2-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,66 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,83 (ш, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,34- 7,37 (м, 1H), 3,72-3,76 (м, 4H), 3,64 (ш, 2H), 2,58-2,65 (м, 4H), 2,44 (с, 3H).	439
74	(R)-5-Карбамоилпиридин-3-ил 2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,83 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,97 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,26- 7,28 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,36 (ш, 1H), 5,90 (ш, 1H), 4,38 (ш, 1H), 3,99- 4,03 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 1H), 3,37-3,49 (м, 2H), 2,85- 2,88 (м, 1H), 2,65-2,69 (м, 1H), 2,15-2,31 (м, 2H), 1,40 (д, $J=6,0$ Гц, 3H).	439

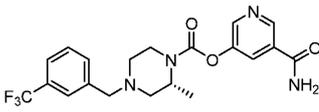
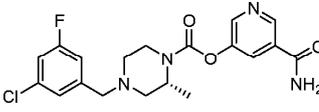
75	(R)-5- Цианопиридин-3-ил 2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,64-8,71 (м, 2H), 7,84 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,36 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,26-7,27 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,37 (ш, 1H), 3,98-4,02 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 1H), 3,40-3,49 (м, 2H), 2,86-2,89 (м, 1H), 2,66-2,70 (м, 1H), 2,16-2,31 (м, 2H), 1,40 (д, $J=5,7$ Гц, 3H).	421
76	(R)-5- Фторпиридин-3-ил 2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,29-8,34 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 2H), 7,26-7,27 (м, 2H), 7,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,38 (ш, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 3,60-3,64 (м, 1H), 3,37-3,48 (м, 2H), 2,84-2,88 (м, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,15-2,30 (м, 2H), 1,39 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	414

77	5-Аминопиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(3-(трифторметокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 7,84-7,92 (м, 2H), 7,35 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,27 (м, 2H), 7,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,37 (ш, 1H), 3,92-4,02 (м, 1H), 3,34-3,71 (м, 3H), 2,82-2,86 (м, 1H), 2,65-2,67 (м, 1H), 2,13-2,29 (м, 2H), 1,40 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).	411
78	5-Цианопиридин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 8,71 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 4,39 (ш, 1H), 4,00-4,04 (м, 1H), 3,40-3,67 (м, 3H), 2,85-2,89 (м, 1H), 2,65-2,69 (м, 1H), 2,19-2,36 (м, 2H), 1,42 (д, $J=6,3$ Гц, 3H).	423

79	5-Фторпиридин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 8,29-8,35 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,29-7,43 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 4,40 (ш, 1H), 4,00-4,04 (м, 1H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,39-3,53 (м, 2H), 2,83-2,87 (м, 1H), 2,64-2,68 (м, 1H), 2,18-2,35 (м, 2H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).	416
80	5-Аминопиридин-3-ил (R)-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 7,84-7,92 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,31 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,83 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,39 (ш, 1H), 3,99-4,04 (м, 1H), 3,73 (ш, 2H), 3,47-3,65 (м, 2H), 3,35 (ш, 1H), 2,82-2,85 (м, 1H), 2,62-2,66 (м, 1H), 2,16-2,33 (м, 2H), 1,39 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).	413

81	<p>5-Аминопиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат</p>		<p>δ 7,93 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,84 (т, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,39 (ш, 1H), 3,95-3,99 (м, 1H), 3,46-3,74 (м, 4H), 3,26 (ш, 1H), 2,77-2,81 (м, 1H), 2,64-2,67 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,31-2,36 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 1,34 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).</p>	409
82	<p>5-Карбамоил-4-метилпиридин-3-ил (R)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат</p>		<p>δ 8,48 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,59 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 6,01-6,21 (м, 2H), 4,41-4,45 (м, 1H), 3,99 (ш, 1H), 3,47-3,59 (м, 2H), 3,28-3,31 (м, 1H), 2,80-2,84 (м, 1H), 2,67-2,71 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,34-2,38 (м, 4H), 2,13-2,21 (м, 1H), 1,38 (ш, 3H).</p>	451

83	5-Циано-4-метилпиридин-3-ил (<i>R</i>)-2-метил-4-(2-метил-3-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,65 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,59 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 4,42- 4,43 (м, 1H), 3,99 (ш, 1H), 3,49-3,59 (м, 2H), 3,25-3,39 (м, 1H), 2,82- 2,85 (м, 1H), 2,68-2,72 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,34-2,43 (м, 4H), 2,13- 2,22 (м, 1H), 1,38 (ш, 3H).	433
84	5-Циано-4-метилпиридин-3-ил (<i>R</i>)-2-метил-4-(3-(пиримидин-2-илокси)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		δ 8,74 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,66 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,57-8,60 (м, 2H), 7,85- 7,86 (м, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,08- 7,08 (м, 1H), 6,93-7,07 (м, 1H), 4,45 (ш, 1H), 4,05 (ш, 1H), 3,64-3,89 (м, 3H), 2,83- 3,12 (м, 2H), 2,32-2,42 (м, 2H), 1,47 (ш, 3H).	431

85	5- Карбамоилпиридин-3-ил (R)-4-(3-хлор-5-фторбензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		δ 8,83 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,49 (ш, 1H), 6,12 (ш, 1H), 4,40 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,46- 3,38 (м, 2H), 2,85-2,83 (м, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,32- 2,30 (м, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 1,41 (д, J=3,2 Гц, 3H).	407
86	5- Цианопиридин-3-ил (R)-4-(3-хлор-5-(пиримидин-2-илокси)бензил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат		(Метанол- <i>d</i> 4) δ 8,80-8,73 (м, 1H), 8,72-8,60 (м, 1H), 8,60- 8,58 (м, 2H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 1H), 7,31- 7,22 (м, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 4,61-4,23 (м, 1H), 4,18- 3,85 (м, 1H), 3,71-3,60 (м, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,49- 3,37 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,41- 2,28 (м, 1H), 2,28-2,11 (м, 1 H), 1,55-1,27 (м, 3H).	487 [M+Na]] ⁺

II. Биологическая оценка.

Соединения тестировали для оценки их активности относительно MAGL и FAAH с использованием следующих исследований *in vitro* и *in vivo*.

In vitro профилирование белка на основе конкурентной активности.

Протеомы (фракция мембран головного мозга мыши или клеточные лизаты для исследований мыши; префронтальная кора головного мозга человека или фракции клеточных мембран для исследований человека) (50 мкл, концентрация общего белка 1,0 мг/мл) предварительно инкубировали с ингибиторами в различных концентрациях при 37°C. Через 30 мин добавляли FP-Rh или HT-01 (1,0 мкл, 50 мкМ в DMSO) и смесь инкубировали еще в течение 30 мин при 37°C. Реакционные смеси гасили загрузочным буфером SDS (15 мкл - 4X) и запускали на SDS-PAGE. После гель-отображения, активность серин-гидролазы определяли путем измерения интенсивности флуоресценции полос геля, соответствующих MAGL и FAAH, с использованием программного обеспечения ImageJ 1.43u. Данные IC₅₀ этого исследования показаны в табл. 1.

Получение протеом мышинного мозга у мышей, получавших ингибитор.

Ингибиторы вводили в C57B1/6J дикого типа перорально через желудочный зонд в носителе из полиэтиленгликоля. Каждое животное умерщвляли через 4 ч после введения и протеомы мозга готовили и анализировали в соответствии с ранее установленными способами (см. Niphakis, M. J., et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Lonr, J. Z., et al. Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

Соединения продемонстрировали активность в описанных в данном документе исследованиях, как указано в табл. 1.

Таблица 1

Пр.	FAAH	MAGL	FAAH	MAGL	FAAH	MAGL
	(человек) % инг. 1 мкМ	(человек) % инг. 1 мкМ	(человек) IC ₅₀ (мкМ)	(человек) IC ₅₀ (мкМ)	(мышь) % инг. 5 мг/кг	(мышь) % инг. 5 мг/кг
1	A	A	***	***		
2			*	**		
3	A	A	***	***		
4	A	A	***	***	A	A
5	A	A	***	***		
6	A	A	***	**	A	D
7	A	A	***	***	A	C
8			**	***		
9			**	**		
10			***	***		
11			**	**		
12	B	A				
13	B	A				
14	B	A				
15	A	A	***	**	D	D
16	A	C				
17	A	A	**	***		

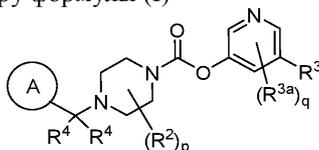
18	A	A	**	**	A	A
19	A	A	***	*	A	D
20	A	A	***	***	A	A
21	A	C	**	*		
22	B	C				
23	A	A	***	***		
24	A	A				
25	A	A	**	***		
26	A	A	**	***		
27	A	A	***	***		
28	A	A	***	***		
29	A	A	***	**		
30			*	**		
31			***	**		
32	A (10 МКМ)	A (10 МКМ)				
33	C	B				
34			*	**		
35	A	A				
36	A	A	***	***	A	C
37	A	A				
38	A	A	***	***	A	D
39	A	A	**	**		
40	A	A	**	***		
41	A	A				
42	A	A	***	***		
43	A	A	***	***		
44	A	A	**	**		
45	A	A	***	***		
46	A	A				
47	A	A				
48	A	A	***	**		
49	A	A	***	**		
50	A	A	**	***		
51	A	A	**	*	D	D
52	A	A	**	***	A	D
53	A	A	***	***	A	B
54	A	C (10 МКМ)				

55	A (50 мкМ)	B				
56	A	A	**	**		
57	A (10 мкМ)	A				
58	A	A	***	**		
59	B	A				
60	A	A				
61	A (10 мкМ)	A				
62	A	C	***	*		
63	A	A (10 мкМ)				
64	A	A	***	***	A	A
65	A	A	**	**	A	A
66	A	A	***	***		
67	A	A	***	**		
68	A	A	***	***		
69	A	A (10 мкМ)				
70	A	B (10 мкМ)				
71	A	B	***	**	A	D
72	A	A	***	*		
73	A	A	***	***		
74	A	C	***	**	A	A
75	A	A	***	***		
76	A	A (50 мкМ)	***	*		
77	A	D				
78	A	A	***	***		
79	A	A (10 мкМ)	***	**		
80	A	C (50 мкМ)				
81	A	D				
82	A	D				
83	A	A	***	**		
84	A	A	**	***		
85	A	A	***	**	A	A
86	A	A	***	**	A	A

*** IC₅₀ меньше чем или равно 100 нМ; ** IC₅₀ больше чем 100 нМ и меньше чем 1 мкМ; * IC₅₀ больше чем или равно 1 мкМ и меньше или равно 10 мкМ.
 A = % ингибирование больше или равно 75%; B = % ингибирования больше или равно 50% и меньше 75%; C = % ингибирования больше или равно 25% и меньше 50%; D = % ингибирования больше или равно 0% и меньше 25%

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

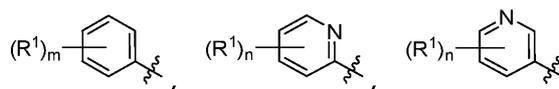
1. Соединение, имеющее структуру формулы (I)



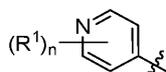
Формула (I);

где

(A) представляет собой



или



каждый R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$, $-C(O)NR^5R^6$, $-OR^7$; или два соседних R^1 образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное двумя R^{11} , где гетероциклоалкильное кольцо содержит 5 кольцевых атомов, включающих два атома кислорода;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 выбирают из галогена, $-CN$, C_{1-6} галоалкила, $-NR^8R^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-NR^8C(O)R^9$ и $-NR^9SO_2R^8$;

R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^4 представляет собой H;

каждый R^5 и R^6 представляет собой H; или R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} ;

каждый R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и 6-членного гетероарила, содержащего два атома азота;

каждый R^8 и R^9 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

каждый R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{11} независимо выбирают из галогена и C_{1-6} алкила;

m равен 1 или 2;

n равен 1;

p равен 1; и

q равен 0 или 1;

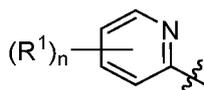
или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^1 представляет собой изопропокси, трифторметокси, трифторметил, пирролидин или пиримидин-2-илокси.

3. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^2 представляет собой $-CH_3$.

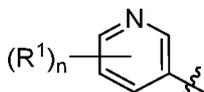
4. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что

(A) представляет собой



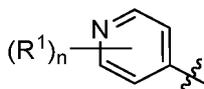
5. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что

(A) представляет собой



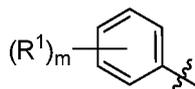
6. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что

(A) представляет собой

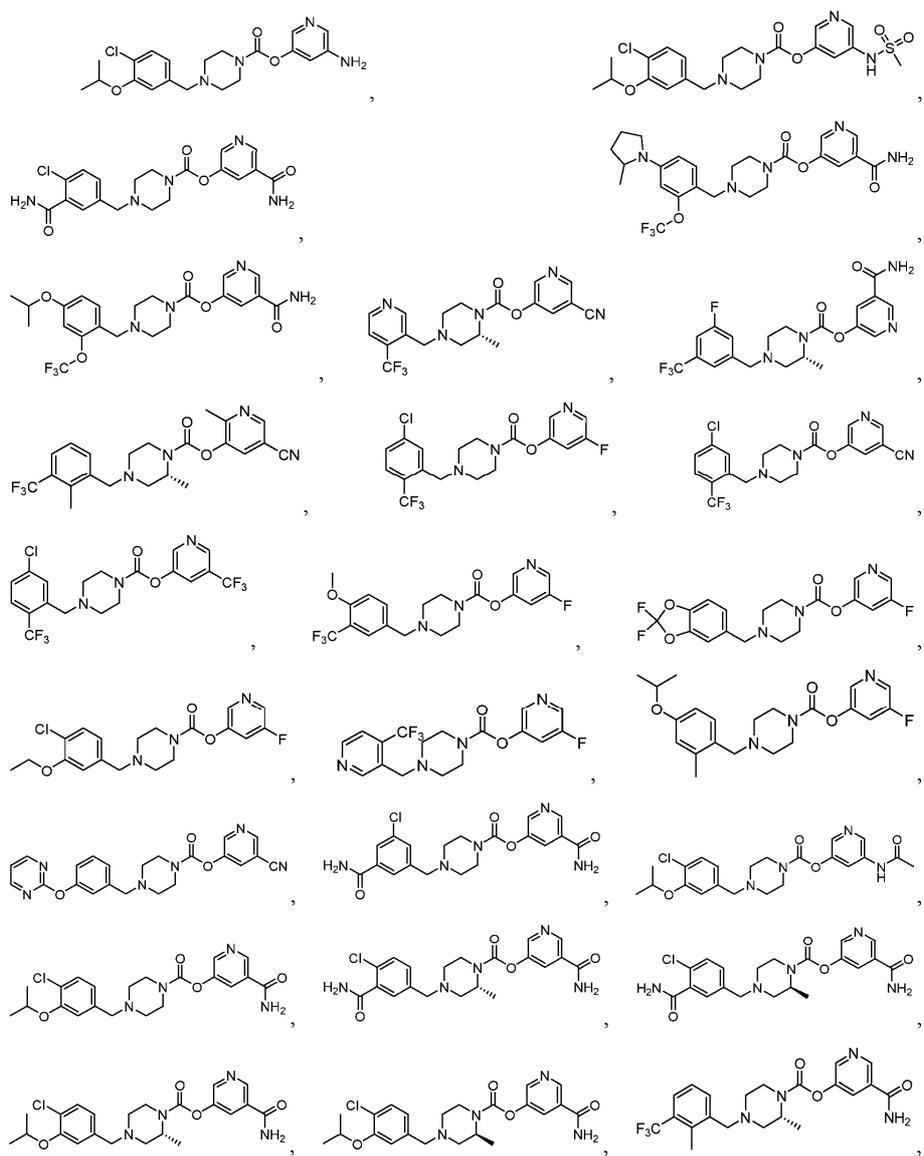


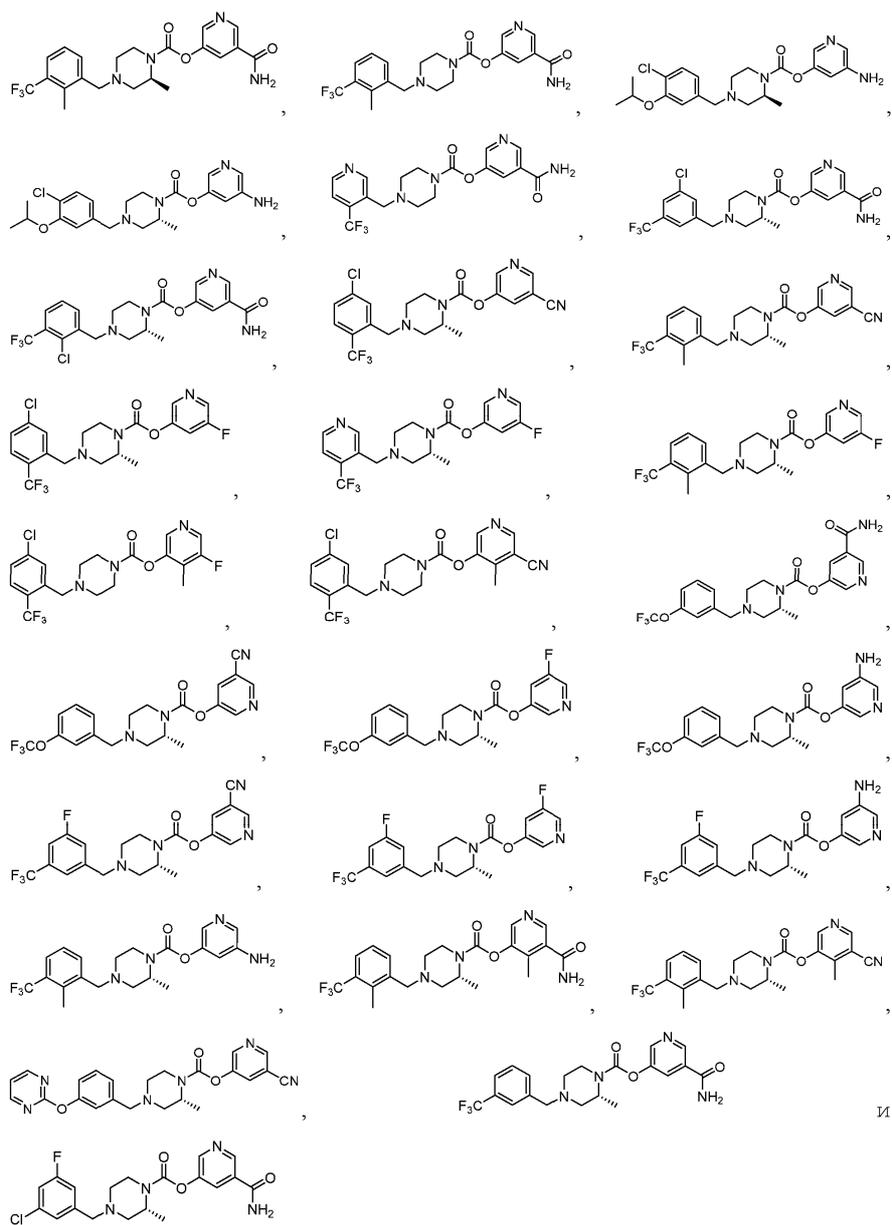
7. Соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что

(A) представляет собой



8. Соединение по п.7, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что m равен 1.
9. Соединение по п.7, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что m равен 2.
10. Соединение по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} галоалкил.
11. Соединение по п.10, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-CF_3$.
12. Соединение по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой галоген.
13. Соединение по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-C(O)NH_2$.
14. Соединение по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-CN$.
15. Соединение по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что q равен 0.
16. Соединение по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что q равен 1.
17. Соединение по любому из пп.1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$.
18. Соединение по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} галоалкила, $-NR^5R^6$ и $-OR^7$.
19. Соединение по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^5 и R^6 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним R^{10} .
20. Соединение по любому из пп.1-18, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^5 и R^6 , вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный 5-членный гетероциклоалкил.
21. Соединение по любому из пп.1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^1 независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила и $-OR^7$.
22. Соединение по любому из пп.1-21, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что R^7 независимо выбирают из C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.
23. Соединение по любому из пп.1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что два соседних R^1 образуют гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное двумя R^{11} .
24. Соединение по п.23, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, отличающееся тем, что каждый R^{11} представляет собой галоген.
25. Соединение, выбранное из





или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

27. Способ лечения боли у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

28. Способ лечения неврологического расстройства у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера.

29. Применение соединения по любому из пп.1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера для лечения неврологического расстройства у пациента, где неврологическое расстройство характеризуется нездоровыми или аномальными уровнями моноацилглицероллипазы (MAGL) и амидгидролазы жирных кислот (FAAH).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2