



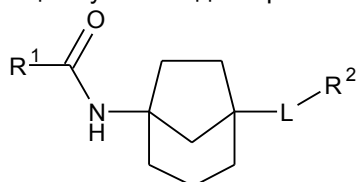
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109802** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)**C07D 403/12** (2006.01)**A01N 29/00****A61K 31/025** (2006.01)**A01N 29/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 08888</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Лі Гуйін (US),</b> <b>Джоу Хао (US),</b> <b>Вейсс Джессі (US),</b> <b>Доллер Даріо (US),</b> <b>Форд Джеймс (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>22.12.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>Х. ЛУННБЕК А/С,</b> Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>12.10.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>61/426,379</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2010011570 A1, 28.01.2010 WO 0116121 A1, 08.03.2001 US 6143783 A, 07.11.2000
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.12.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>25.10.2013, Бюл.№ 20</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>12.10.2015, Бюл.№ 19</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/US2011/066690, 22.12.2011</b>	

**(54) ПОХІДНІ БІЦИКЛО[3.2.1]ОКТИЛАМІДУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ****(57) Реферат:**

У цьому винаході запропоновані похідні біцикло[3.2.1]октиламідів формули (I):



, (I)

де L, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими, як визначено в цьому документі, або їх фармацевтично прийнятні солі; фармацевтичні композиції і способи їх використання.

UA 109802 C2



Галузь техніки, до якої відноситься винахід

У цьому винаході запропоновані похідні біцикло[3.2.1]октиламіду, а також фармацевтичні композиції і способи лікування з їх використанням.

Попередній рівень техніки

5 Цей винахід відноситься до похідних біцикло[3.2.1]октиламіду, які діють як алостеричні модулятори метаботропного глутаматного рецептора 5 (рецептори mGlu5 або mGluR5), а також до фармацевтичних композицій і до способів лікування з використанням даних сполук.

Глутамат є основним збуджуючим нейротрансмітером в центральній нервовій системі ссавців. Одним із засобів модуляції глутаматної нейротрансмісії є вплив на метаботропні глутаматні рецептори (mGluR); другим об'єктом є іонотропні рецептори. В даний час вісім mGluR були клоновані і класифіковані на три групи на підставі ступеня гомології між послідовностями, переважного шляху сигнальної трансдукції і фармакології. Група I рецепторів mGluR включає рецептори mGluR1 і mGluR5, тоді як група II рецепторів включає рецептори mGluR2 і mGluR3, і група III рецепторів включає рецептори mGlu4, 6, 7 і 8.

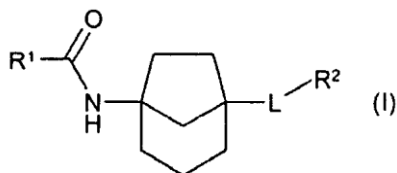
15 Рецептори mGlu відіграють істотну роль в нормальних функціях мозку, а також при неврологічних, психіатричних і нейроім'язових розладах. Рецептори mGlu5 локалізовані, головним чином, постсинаптично з високою експресією в лімбічних ділянках мозку. Рецептори mGlu5 також експресовані в таламусі, спинному мозку і вагусних нервових системах, а також периферично в шкірі на нервових закінченнях і С-волокнах.

20 Як було показано, ліганди рецепторів mGlu5 є перспективними засобами для лікування розладів периферичної і центральної нервової систем. Див., наприклад, G. Jaeschke et al., "mGlu5 receptor antagonists and their therapeutic potential", Expert Opin. Ther. Patents, 2008, 18, 2: 123-142. Проте деякі вважають, що низьке проникнення в мозок і недостатня селективність відносно різних підтипів рецепторів mGluR можуть обмежувати направлену дію аналогів глутамату на ортостеричний центр зв'язування. Синтетичні агоністи можуть приводити до безперервної стимуляції рецептора, оскільки вони часто створені метаболічно стабільними. Безперервна стимуляція ніколи не є бажаною унаслідок можливої десенсибілізації рецептора. Крім того, відносно ступеня зайнятості рецепторів, синтетичні антагоністи можуть приводити до тривалої блокади функції рецептора, що може бути несумісним з кінетикою патології розладу центральної нервової системи.

Проте, більш селективна і контрольована "тонкою настройкою" дія на рецептор mGlu5 допустима через алостеричну модуляцію. Дивіться, наприклад, P. Bach et al., "Metabotropic glutamate receptor 5 modulators and their potential therapeutic applications", Expert Opin. Ther. Patents, 2007, 17, 4: 371-381. Алостерична модуляція відноситься до зв'язування модуляторного ліганду з сайтом на рецепторі, який відрізняється від ортостеричного первинного субстрату або сайту зв'язування лігандів. Цей процес зв'язування лігандів приводить до конформаційних змін, які можуть глибоко впливати на функцію білка (наприклад, рецепторів, зв'язаних з G-білком, таких як рецептори mGluR, включаючи рецептори mGluR5). Нові ліганди mGluR5, які алостерично модулюють рецептор mGlu5, можуть поліпшити терапевтичне вікно традиційних засобів, що діють на центральну нервову систему, і/або лікування розладів центральної нервової системи. Цей винахід спрямований на ці та інші важливі цілі.

Суть винаходу

Цим винаходом пропонуються сполуки формули (I):



45 ;

де:

L являє собою -NHCO- або -CONH-; і

50 кожен R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно являє собою алкіл, циклоалкіл, кетоциклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, які, необов'язково, незалежно моно-, ди- або три-заміщені алкілом, алкокси, галогеном, ціано, нітро, трифторалкілом, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацилом, арилом, гетероарилом, гетероциклілом, гетероцикліл-R<sup>3</sup>, -NHR<sup>3</sup>, -N(алкіл)R<sup>3</sup>, -C(O)NHR<sup>3</sup>, -C(O)N(алкіл)R<sup>3</sup>, -NHC(O)R<sup>3</sup>, -N(алкіл)C(O)R<sup>3</sup>, -OH або -OR<sup>3</sup>, де:

55 R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, який необов'язково заміщений галогеном, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілгетероциклілом, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілкарбаматом,

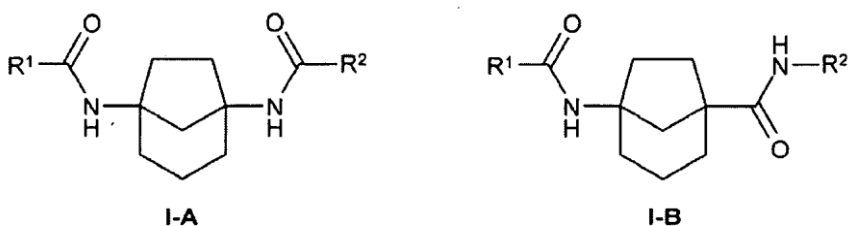
-C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, -ОН або -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілом; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Цим винаходом також пропонується фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку за цим винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій.

Цим винаходом також пропонується спосіб лікування захворювання або розладу, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі ссавцеві, що потребує цього, в якому вказаним захворюванням або розладом є захворювання або розлад центральної нервової системи. У деяких варіантах здійснення способу лікуванню піддають симптом захворювання або розладу.

Докладний опис винаходу

У одному аспекті цим винаходом пропонується похідні біцикло[3.2.1]октиламіду. Цей винахід включає сполуку формули (I-A) або (I-B):



де:

кожен R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно являє собою алкіл, циклоалкіл, кетциклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил, які, необов'язково, незалежно моно-, ди- або три-заміщені алкілом, алкокси, галогеном, ціано, нітро, трифторалкілом, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацилом, арилом, гетероарилом, гетероциклілом, гетероцикліл-R<sup>3</sup>, -NHR<sup>3</sup>, -N(алкіл)R<sup>3</sup>, -C(O)NHR<sup>3</sup>, -C(O)N(алкіл)R<sup>3</sup>, -NHC(O)R<sup>3</sup>, -N(алкіл)C(O)R<sup>3</sup>, -ОН або -OR<sup>3</sup>, де:

R<sup>3</sup> являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкіл, який необов'язково заміщений галогеном, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілгетероциклілом, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілкарбаматом, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл)-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкілом, -ОН або -О-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкілом; або

її фармацевтично прийнятну сіль.

Термін "алкіл", використовуваний самостійно або як частина назви групи, означає в даному документі, якщо не вказано інше, або прямий, або розгалужений насичений вуглеводень, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю. У деяких варіантах здійснення винаходу алкільна група містить 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 або 1 атом вуглецю. Якщо термін "алкіл" приводиться тут без вказівки кількості атомів вуглецю, то це означає, що їх число знаходиться в інтервалі C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>. Приклади насичених вуглеводневих алкільних радикалів включають, але цим не обмежуються, хімічні групи, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил і тому подібне.

Термін "алкокси", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, -О-алкіл, де "алкіл" має значення, вказані тут вище. Приклади алкоксигруп включають, але цим не обмежуються, хімічні групи, такі як метокси, етокси, ізопропокси, втор-бутокси, трет-бутокси і гомологи, ізомери і тому подібне. "Алкокси" відноситься також до -О-алкільної групи, де алкільна група замінена гідрокси, ціано, алкокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкіламідом, діалкіламідом і тому подібним, включаючи без обмеження -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-ОН, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-ОСН<sub>3</sub>, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-NHCH<sub>3</sub>, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-CONHCH<sub>3</sub>, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-NHCOCH<sub>3</sub> і -ОС<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкіл-N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>.

Як використовується в цьому описі, термін "циклоалкіл", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, циклічну алкільну групу, що має від 3 до 8 кільцевих атомів вуглецю, де "алкіл" є таким, як визначено тут. Приклади циклоалкільних груп включають, але цим не обмежуються, хімічні групи, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Як використовується в цьому описі, термін "кетциклоалкіл", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше,

циклоалкіл, що містить приєднаний до нього кето-радикал, де "циклоалкіл" є таким, як визначено тут. Приклади включають цикlopентанон або циклогексанон.

Терміни "галo" або "галоген", використовувані самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означають в даному документі, якщо не вказано інше, фтор, хлор, бром або йод.

5 Термін "арил", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, ароматичний вуглеводень, що містить до 14 атомів вуглецю, який може являти собою одинарне кільце (моноциклічний) або багато кілець (наприклад, біциклічний, трициклічний, поліциклічний), сконденсованих або сполучених ковалентно. Будь-яке відповідне положення кільця арильної групи може бути ковалентно зв'язане з певними хімічними структурами. Приклади арильних груп включають, але цим не обмежуються, хімічні групи, такі як феніл, бензил, 1-нафтил, 2-нафтил і тому подібне. Арильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як описано в даному документі.

15 Термін "гетероарил", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, моноциклічне або поліциклічне (сконденсоване або зв'язане ковалентно) ароматичне вуглеводневе кільце, що містить один або декілька гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню і сірки. Гетероарильна група містить до 14 атомів вуглецю і від 1 до 6 гетероатомів. Приклади гетероарильної групи включають, але цим не обмежуються, піридиніл, піридазиніл, триазиніл, піроліл, піразоліл, імідазоліл, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазоліл, піразиніл, піримідиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, оксазоліл, 2-хінолініл, 2-хіназолініл, 3-феніл-2-хінолініл і тому подібне. Гетероарильна група може бути незаміщеною або заміщеною, як описано в даному документі.

Термін "гетероцикліл", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, одновалентну групу, утворену шляхом видалення атома водню від будь-якого кільцевого атома гетероциклу.

25 Термін "ацил", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, групи формули  $-C(O)-$ алкіл, де алкіл має значення, описані тут раніше; тобто алкілкарбоніл, такий як форміл, ацетил і тому подібне.

Термін "аміноалкіл", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, алкіл-аміно, де термін "алкіл" має значення, вказані тут вище, і термін "аміно" являє собою  $-NH_2$ ,  $-NH-$  або  $-N<$ . Необмежувальні приклади включають  $-CH_3NH-$ ,  $CH_3CH_2NH-$ .

Термін "алкіламіно", використовуваний самостійно або у поєднанні з іншими термінами, означає в даному документі, якщо не вказано інше, аміно-алкіл, де термін "алкіл" має значення, вказані тут вище, і термін "аміно" являє собою  $-NH_2$ ,  $-NH-$  або  $-N<$ . Необмежувальні приклади включають  $-NHCH_3$ ,  $-NHCH_2CH_3$ .

У деяких варіантах здійснення цього винаходу  $R^1$  і  $R^2$  обидва являють собою арил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу  $R^1$  і  $R^2$  обидва являють собою гетероарил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу  $R^1$  являє собою арил, а  $R^2$  являє собою гетероарил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу або  $R^1$ , або  $R^2$  являє собою гетероарил. У деяких варіантах здійснення цього винаходу або  $R^1$ , або  $R^2$  являє собою арил.

У деяких варіантах здійснення винаходу принаймні один арил являє собою феніл. У деяких варіантах здійснення винаходу принаймні один гетероарил являє собою бензофураніл, бензо[с]ізоксазоліл, бензооксазоліл, бензотіазоліл, дигідротієно[3,4-*b*][1,4]діоксиніл, фураніл, імідазо[1,2-*a*]піридиніл, індазоліл, індолініл, індоліл, ізохінолініл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроло[3,2-*c*]піридин, хінолініл, хіноксалініл, тіазоліл або тіофеніл.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу обидва арили являють собою феніл. У деяких варіантах здійснення цього винаходу обидва гетероарили є вибраними з групи, яка складається з принаймні одного гетероарилу, який являє собою бензофураніл, бензо[с]ізоксазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, дигідротієно[3,4-*b*][1,4]діоксиніл, фураніл, імідазо[1,2-*a*]піридиніл, індазоліл, індолініл, індоліл, ізохінолініл, ізоксазоліл, нафтиридиніл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроло[3,2-*c*]піридиніл, хінолініл, хіноксалініл, тіазоліл або тіофеніл.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу гетероарил являє собою піридиніл, причому вказаний піридиніл є моно-, ди- або три-заміщеним, як визначено вище. У деяких таких варіантах здійснення цього винаходу у вказаних моно-, ди- або три-заміщеннях замісники незалежно являють собою гетероарил, гетероцикліл, гетероцикліл- $R^3$ ,  $-NHR^3$ ,  $-N(алкіл)R^3$ , де  $R^3$  є таким, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення винаходу  $R^1$  являє собою арил або гетероарил, і  $R^2$  являє собою циклоалкіл, кетокциклоалкіл або гетероцикліл. У деяких варіантах здійснення винаходу

або R<sup>1</sup>, або R<sup>2</sup> являє собою циклоалкіл. У деяких варіантах здійснення винаходу принаймні один циклоалкіл являє собою циклобутил, циклогексил, циклопентил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення винаходу циклоалкіл заміщений далі понад трьох заміщень, вказаних раніше, тобто циклоалкіл заміщений більше трьох разів, як описано вище; наприклад, циклоалкіл є тетра-заміщений фтором.

У деяких варіантах здійснення винаходу принаймні один циклоалкіл, кеточиклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил заміщений, як описано вище. У деяких таких варіантах здійснення винаходу 1, 2 або 3 замісники незалежно вибрані з групи, що складається з метилу, метокси, диметиламіно-етокси, аміно, метиламіно, диметиламіно, ціано, хлору, фтору, фуранілу і тіофенілу.

У деяких варіантах здійснення винаходу у вказаних моно-, ди- або три-заміщеннях замісники незалежно вибрані з групи, що складається з аміно, хлору, ціано, диметиламіно, диметиламіно-етокси, метилу, метиламіно, метокси, фтору, -C(O)NHCH<sub>3</sub>, фуранілу, піролідінілу, тіофенілу і трифтомметилу.

У деяких варіантах здійснення винаходу сполука за цим винаходом є сполукою, описаною в експериментальній частині нижче. У деяких варіантах здійснення винаходу сполука є однією з вказаних в Таблиці 1 або Таблиці 2, представлених нижче.

Іншим аспектом цього винаходу є композиція, яка містить фармацевтично ефективну кількість сполуки відповідно до цього винаходу і фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

Композиція за цим винаходом може бути придатною для будь-якого способу введення, такого як пероральне (включаючи сублінгвальне), через імпланти, парентеральне (включаючи внутрішньовенні, інтраперитонеальні, внутрішньосуглобові і підшкірні ін'єкції), ректальне, інтраназальне, місцеве, в очі (за допомогою очних крапель), вагінальне і трансдермальне.

Сполука за цим винаходом може використовуватися або у вигляді вільної основи, або у вигляді солей, отриманих з фармацевтично прийнятних кислот або основ. Солі включають без обмеження наступні: солі з неорганічними кислотами, наприклад, з хлористоводневою кислотою, бромистоводневою кислотою, сірчаною кислотою, азотною кислотою і фосфорною кислотою, і з органічними кислотами, наприклад, з оцтовою кислотою, щавлевою кислотою, лимонною кислотою, винною кислотою, бурштиною кислотою, малеїною кислотою, бензойною кислотою, бензолсульфоною кислотою, фумаровою кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, памовою кислотою і пара-толуолсульфоною кислотою. Інші солі включають солі з лужними металами або лужноземельними металами, наприклад, з натрієм, калієм, кальцієм і магнієм, або з органічними основами, включаючи четвертинні солі амонію. Наступні необмежувальні приклади солей з фармацевтично прийнятними неорганічними і органічними кислотами включають ті, які вказані в роботах [S.M. Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1: 2, і G.S. Paulekuhn, et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 26: 6665-6672].

Сполука за цим винаходом також може бути використана у вигляді її естеру, карбамату і іншої загальновідомої форми проліків, яка зазвичай є функціональним похідним сполуки, що легко перетворюється в активну форму *in vivo*. Також включені метаболіти сполуки за цим винаходом, визначені як активні зразки, що утворюються при введенні сполуки в біологічну систему.

Коли сполука за цим винаходом використовується так, як описано вище, тоді вона може бути об'єднана з одним або декількома фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами або носіями, наприклад, розчинниками, розріджувачами і таке подібне. Такі фармацевтичні препарати можуть бути введені перорально у такому вигляді, як пігулки, капсули (включаючи, наприклад, препарати з відстроченим і із сповільненим вивільненням), пілюлі, пастили, аерозолі, дисперговні порошки, гранули, розчини, суспензії (що містять, наприклад, суспендувальний агент, наприклад, в кількості від приблизно 0,05 до приблизно 5 % суспендувального агента), сиропи (що містять, наприклад, цукор або замінник цукру, такий як аспартам, наприклад, в кількості від приблизно 10 до приблизно 50 % цукру або замінника цукру), еліксири і тому подібне, або парентерально у вигляді стерильних розчинів для ін'єкцій, суспензій або емульсій, що містять, наприклад, від приблизно 0,05 до приблизно 5 % суспендувального агента, в ізотонічному середовищі. Такі препарати можуть містити, наприклад, від приблизно 25 до приблизно 90 % активного інгредієнта у поєднанні з носієм, більш звичайно від приблизно 5 % і до приблизно 60 % за масою. Ефективна доза використовуваного активного інгредієнта (наприклад, сполука або сіль за цим винаходом і її проліки або метаболіти) може мінятися залежно від конкретної використовуваної сполуки, солі, проліків або метаболіту, способу введення, віку, маси, статі і медичних показань пацієнта, і

серйозності захворювання, порушення, стану і/або системи, що піддаються лікуванню. Вибір відповідного шляху введення і лікарської форми для кожного окремого ссавця зрозумілий фахівцеві в даній галузі. Такі визначення є звичайними для лікаря, ветеринара або клініциста середнього рівня в даній галузі (дивіться, наприклад, Harrison's Principles of Internal Medicine, Anthony Fauci et al. (eds.) 14<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill (1998)). Крім того, може бути встановлений режим доз для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Наприклад, декілька розділених доз можуть бути введені протягом доби, або доза може бути пропорційно зменшена, як це слідує за показаннями терапевтичної ситуації.

Можуть бути використані тверді носії, наприклад, крохмаль, лактоза, дикальцій фосфат, мікрокристалічна целюлоза, сахароза і каолін, рідкі носії, наприклад, стерильна вода, поліетиленгліколі, гліцерин, неіонні поверхнево-активні речовини і харчові олії, такі як кукурудзяна, арахісова і кунжутна олії, в залежності від того, що є підходящим у відповідності з природою активного інгредієнта і конкретного виду бажаного шляху введення. З успіхом можуть бути включені допоміжні речовини, зазвичай використовувані при приготуванні фармацевтичних композицій. Необмежувальні приклади допоміжних речовин включають ароматизатори, барвники, консерванти і антиоксиданти, такі як вітамін Е, аскорбінова кислота, BHT і BHA.

Активна сполука також може бути введена парентерально або інтраперитонеально. Розчини або суспензії активної сполуки у вигляді вільної основи, нейтральної сполуки або фармакологічно прийнятної солі можуть бути отримані у воді, зручно, змішаною з поверхнево-активною сполукою, такою як гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії також можуть бути отримані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в оліях. Дані препарати можуть містити консервант для попередження зростання мікроорганізмів в звичайних умовах зберігання і використання.

Фармацевтичні форми, відповідні для ін'єкційного або інфузійного застосування, включають стерильні водні розчини, суспензії або дисперсії, а також стерильні порошки, призначені для приготування з метою негайного прийому стерильних відповідних для ін'єкційного або інфузійного введення розчинів, суспензій або дисперсій. У всіх випадках форма має бути стерильною і має бути текучою настільки, щоб бути легко введеною за допомогою ін'єкції або інфузії. Вона має бути стабільною в умовах виробництва і зберігання і має бути захищеною від шкідливої дії мікроорганізмів. Носієм може бути середовище розчинника або дисперсії, що містить, наприклад, воду, етанол і поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), їх відповідні суміші і рослинну олію.

Далі, активні сполуки за цим винаходом можуть бути введені інтраназально або трансдермально, використовуючи наповнювачі, відповідні для інтраназальної або трансдермальної доставки, відомі звичайному фахівцеві в даній галузі. Трансдермальне введення включає всі види введення через поверхню тіла і інші внутрішні тканини, що вистилають проходи тіла, включаючи епітеліальні і слизисті тканини, використовуючи системи носіїв, такі як лосьйони, креми, піни, пасти, пластири, суспензії, розчини і супозиторії (ректальні і вагінальні). Креми і мазі можуть бути в'язкими рідкими або напівтвердими емульсіями типу або "масло-у-воді", або "вода-в-маслі". Пасти, що містять абсорбуючі порошки в бензині або гідрофільному бензині, що містять активний інгредієнт, також можуть бути відповідними. Для доставки активного інгредієнта в кров'яний потік можуть бути використані різні закриті пристрої, такі як напівпроникна мембрана, що покриває резервуар, який містить активний інгредієнт з носієм або без носія, або матрикс, що містить активний інгредієнт. Інші закриті пристрої відомі з літератури. Коли використовують трансдермальну систему доставки, тоді введення дози буде тривалішим, ніж разова або розділена денна доза.

Сполука за цим винаходом також може бути введена у вигляді ліпосомної системи доставки, де ліпосомний ліпідний бі-шар утворений з різних фосфоліпідів. Сполука за цим винаходом також може бути доставлена за допомогою носія, такого як моноклональні антитіла, з якими зв'язана сполука. Інші носії, з якими сполука за цим винаходом також може бути зв'язаною, являють собою розчинний полімер або біорозкладаний полімер, використовуваний при досягненні контрольованого вивільнення активного інгредієнта.

Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що деякі сполуки за цим винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів, і тому вони можуть бути у вигляді енантіомерів і діастереомерів. Цей винахід включає всі стереоізомери, включаючи індивідуальні діастереомери і розділені, енантіомерно чисті стереоізомери, а також рацемати і всі інші варіанти стереоізомерів і їх суміші і фармацевтично прийнятні солі, які мають вказану активність. Оптичні ізомери можуть бути отримані в чистому вигляді за загальновідомими способами, відомими фахівцям в даній галузі, і ці способи включають, але цим не обмежуються, різні види хірального хроматографічного розділення, утворення діастереомерних солей,

кінетичне перерозчинення і асиметричний синтез. Слід також розуміти, що даний винахід охоплює всі можливі ізомери положення, ендо-екзо-ізомери і їх суміші, які мають вказану активність. Такі ізомери можуть бути отримані в чистому вигляді за загальновідомими способами, відомими фахівцям в даній галузі, і включають, але цим не обмежуються, колоночну хроматографію, тонкошарову хроматографію і рідинну хроматографію високого розділення. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що деякі сполуки за цим винаходом можуть бути хіральними, зважаючи на утруднене обертання, і давати атропізомери, які можуть бути розділені і отримані в чистому вигляді за допомогою загальновідомих методів, відомих фахівцям в даній галузі. Фахівцям в даній галузі зрозуміло також, що деякі сполуки за цим винаходом мають структурні ізомери, включаючи таутомери.

У даний винахід включені також все поліморфи і гідрати сполук за цим винаходом.

Іншим аспектом цього винаходу є застосування або спосіб використання сполук за винаходом. Слід враховувати, що винахід охоплює одночасне, послідовне або окреме застосування будь-якої комбінації сполук за винаходом з будь-якою фармацевтичною композицією, використовуваною в способах, описаних тут.

У деяких варіантах здійснення винаходу застосування або спосіб включає введення ефективної кількості комбінації двох або декількох сполук, описаних тут, або їх солей. Слід особливо відзначити, що фраза "комбінації двох або декількох сполук, описаних тут, або їх солей" або "принаймні одну сполуку, описану тут, або її фармацевтично прийнятну сіль" або подібний вираз, що описує конкретні сполуки, включає введення таких сполук в будь-якому співвідношенні і комбінації солей, нейтральних або форм вільних основ; тобто включає введення таких сполук, кожної, у формі основи, кожної, в нейтральному вигляді або, кожної, у вигляді солі, або однієї або декількох сполук у вигляді основи і однієї або декількох сполук в нейтральному вигляді, або однієї або декількох сполук у вигляді основи і однієї або декількох сполук у вигляді солі, або однієї або декількох сполук в нейтральному вигляді і однієї або декількох сполук у вигляді солі, в будь-якому співвідношенні нейтральної і/або основної сполуки і/або солі.

Як використовується в цьому описі, фраза "ефективна кількість", коли застосовується до сполуки за винаходом, призначена для вказівки кількості, достатньої для прояву передбачуваного біологічного ефекту. Фраза "терапевтично ефективна кількість", коли застосовується до сполуки за винаходом, призначена для вказівки кількості сполуки, достатньої для поліпшення, тимчасового полегшення, стабілізації, зворотного протікання, уповільнення або зупинки розвитку розладу або стану захворювання або симптому розладу або захворювання. У деяких варіантах здійснення винаходу спосіб за цим винаходом відноситься до введення комбінації сполук. У такому разі "ефективна кількість" є кількістю комбінації, достатньою для прояву передбачуваного біологічного ефекту.

Термін "лікування" або "обробка", як використовується в цьому описі, має на увазі зцілення, поліпшення або реверсію розвитку захворювання або розладу, або поліпшення або реверсію одного або декількох симптомів або побічних ефектів такого захворювання або розладу. "Лікування" або "обробка", як використовується в цьому описі, також має на увазі інгібування або блокування, у вигляді затримування, пригнічення, утримання, перешкоджання або утруднення, розвитку системи, умови або стану захворювання або розладу. В цілях даного винаходу "лікування" або "обробка", крім того, має на увазі можливість досягнення успішних або бажаних клінічних результатів, де "успішні або бажані клінічні результати" включають, без обмеження, полегшення симптому, зменшення тривалості розладу або захворювання, стабілізацію стану (тобто не погіршення) захворювання або розладу, затримку або уповільнення стану захворювання або розладу, поліпшення або тимчасове полегшення стану захворювання або розладу, і ремісію захворювання або розладу, або частково, або повністю, що піддаються виявленню або не піддаються виявленню.

Термін "запобігати" або "запобігання", як використовується в цьому описі, має на увазі утримання від виникнення або посилення захворювання. Термін "введення", як використовується в цьому описі, відноситься або до прямого введення сполуки за цим винаходом, або до введення проліків, похідних або їх аналога, що забезпечуватиме ефективну кількість сполуки у ссавця.

Цим винаходом також пропонується спосіб лікування захворювання або розладу, який включає введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за цим винаходом або її фармацевтично прийнятної солі ссавцеві, при необхідності цього, де захворювання або розлад є захворюванням або розладом центральної нервової системи.

Цим винаходом також пропонується застосування сполуки формули (I), включаючи її фармацевтично прийнятну сіль, при приготуванні лікарського засобу для лікування



захворювання або розладу центральної нервової системи. Цим винаходом також пропонується сполука формули (I) для використання при лікуванні захворювання або розладу.

Сполука формули (I) може алостерично модулювати рецептор mGlu5. Алостеричний модулятор, який підвищує або підсилює афінність ортостеричного ліганду по відношенню до рецептора mGluR5 і/або підвищує або підсилює ефективність ортостеричного агоніста, є алостеричним підсилювачем (або потенціатором) або позитивним алостеричним модулятором (PAM). Дивіться, наприклад, May, L.T. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007, 47, 1-51. Алостеричний модулятор, який зменшує або послаблює афінність ортостеричного ліганду по відношенню до рецептора mGluR5 і/або зменшує або послаблює ефективність ортостеричного агоніста, є алостеричним антагоністом (або інгібітором) або негативним алостеричним модулятором (NAM). Див. там же.

У деяких варіантах здійснення винаходу ссавцем за способом цього винаходу є людина.

У деяких варіантах здійснення способу або застосування за винаходом, захворюванням або розладом центральної нервової системи є когнітивне або нейродегенеративне захворювання або розлад. У деяких варіантах здійснення когнітивне або нейродегенеративне захворювання або розлад є вибраним з групи, що складається з розладу настрою, тривоги, шизофренії (включаючи шизоафективні розлади), хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, розсіяного склерозу, хореї Хантігтона, аміотрофічного бічного склерозу, хвороби Крейтцфельда-Якоба, викликані травмою нейродегенерації, викликані СНІДом енцефалопатії, пов'язаної з іншою інфекцією енцефалопатії (тобто енцефалопатії, не викликані СНІДом), синдрому ламкої Х-хромосоми, розладу аутичного спектру, і їх комбінацій.

У цьому документі вираз "розлад настрою" відноситься до будь-якого з декількох психологічних розладів, які характеризуються аномаліями емоційного стану, таких як, без обмеження, біполярні розлади, депресивні розлади, циклотимічні розлади, дистимічні розлади, розлади настрою, викликані загальним медичним станом, розлади настрою без додаткових уточнень і викликані психоактивними речовинами розлади настрою; і як охарактеризовано в роботі Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association: Arlington, VA, 1994).

Як використовується в цьому описі, фраза "розлад аутичного спектру" (ASD) відноситься до розладу, який викликаний серйозним і глибоким погіршенням в мисленні, відчутті, мовленні і здатності спілкування з іншими, який часто спочатку діагностують в ранньому дитячому віці і який становить ряд від серйозної форми, що називається аутистичним розладом ("класичний" аутизм), через глибокий розлад, що розвивається, без додаткових уточнень (PDD-NOS), до значно легшої форми, синдрому Аспергера. Фраза, як використовується в цьому описі, також включає синдром Ретта і дитячий дезінтегративний розлад, і, як використовується в цьому описі, є синонімом фрази "загальний розлад психологічного розвитку" ("первазивний розлад розвитку" (PDD)).

У деяких таких варіантах здійснення винаходу розлад настрою являє собою депресію (тобто депресивний розлад). У деяких таких варіантах здійснення винаходу депресія вибрана з групи, яка складається з атипової депресії, біполярної депресії, уніполярної депресії, великої депресії, ендогенної депресії (тобто гострої депресії без очевидної причини), інволюційної депресії (тобто депресії, яка зустрічається в середині життя або в літньому віці), реактивної депресії (тобто депресії, викликані звичайною травматичною життєвою подією), постнатальної депресії, первинної депресії (тобто депресії, яка не має явної фізичної або психологічної причини, такої як медичне захворювання або розлад), психотичної депресії і вторинної депресії (тобто депресії, яка здається викликані іншим основним станом, таким як інше медичне захворювання або розлад).

У деяких таких варіантах здійснення винаходу тривожне захворювання або розлад є вибраним з групи, що включає генералізований тривожний розлад, панічну тривогу, obsесивно-компульсивний розлад, соціальну фобію, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостру стресову реакцію, порушення адаптації, іпохондричний розлад, страх розлуки, агорафобію, специфічну фобію, тривожний розлад, викликаний загальним медичним станом, тривожний розлад, викликаний речовиною, тривогу, викликану відміною алкоголю, і їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу захворювання або розлад центральної нервової системи, вказані для способу або застосування сполуки за цим винаходом, являє собою судомне захворювання або розлад. У деяких варіантах здійснення винаходу судомне захворювання або розлад вибирають з групи, яка складається з конвульсій, епілепсії, епілептичного статусу і їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу захворювання або розлад центральної

нервової системи, вказані для способу або застосування сполуки за цим винаходом, являє собою захворювання або розлад, що супроводжується болем, що вибирають з групи, яка складається з болю при запаленні, невропатичного болю і мігренового болю. У деяких варіантах здійснення винаходу невропатичне больове або мігреневе больове захворювання або розлад вибирають з групи, що складається з алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невропатичного болю, пов'язаного з діабетичною невропатією, невропатичного болю, пов'язаного з мігренню, і їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу захворювання або розлад центральної нервової системи, вказані у зв'язку із способом або застосуванням сполуки за цим винаходом, є захворюванням або розладом нейронального гіперзбудженого стану. У деяких варіантах здійснення винаходу захворювання або розлад нейронального гіперзбудженого стану являє собою нейрональний гіперзбуджений стан при синдромі відміни лікарських препаратів, нейрональний гіперзбуджений стан при інтоксикації або їх комбінацію.

У деяких варіантах здійснення способу або застосування сполуки за цим винаходом піддають лікуванню принаймні один симптом когнітивного, нейродегенеративного, психіатричного або неврологічного захворювання або розладу.

У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою депресію. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом депресії являє собою пригнічене почуття, тужливий настрій, втрату інтересу або задоволення в деяких або в усіх видах активності, зміну апетиту, зміну маси тіла, зміну в характері сну, знесилення, втому, знижену самооцінку, ослаблення розумових здібностей, уваги або рішучості, відчуття безвихідності або даремності, психомоторне збудження або загальмованість, самозвинувачення, відчуття неіснуючої провини, часті думки про смерть або самогубство, плани або спроби здійснення самогубства або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою тривогу. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом тривоги являє собою відчуття тривоги, страх, нервові тремтіння, м'язовий біль, інсомнію, абдомінальні розлади, запаморочення, дратівливість, думки, що постійно повторюються, компульсивні спонуки, прискорене серцебиття, біль в грудях, дискомфорт в грудях, потовиділення, відчуття поколювання, відчуття задухи, страх втрати контролю, "стоп-кадр" (мимовільне повторювання галюциногенних переживань, спотворених сприйнять), кошмарні сновидіння, нав'язливі думки, нав'язливі спогади, поведінка уникнення, емоційне залякнення, неможливість заснути, відчуття неспокою, надактивний старт-рефлекс (реакція здригання), гіпернастороженість, вибухи гніву, втрата свідомості, почервоніння (припливи крові), профузне потовиділення або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою шизофренію. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом шизофренії являє собою позитивний симптом, вибраний з групи, що складається з галюцинацій, маревних ідей, параної і їх комбінацій. У деяких таких варіантах здійснення винаходу симптом шизофренії являє собою негативний симптом, вибраний з групи, що складається з соціальної самоізоляції, сплюснення емоцій, ангедонії, зниженої мотивації і їх комбінацій. У деяких таких варіантах здійснення винаходу симптом шизофренії являє собою когнітивний симптом, вибраний з групи, що складається з серйозного дефіциту уваги, серйозного дефіциту у називанні об'єктів, серйозного дефіциту робочої пам'яті, серйозного дефіциту зберігання інформації в довготривалій пам'яті, серйозного дефіциту виконавчих функцій, сповільненої переробки інформації, уповільнення невральної активності, довготривалої депресії і їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення способу або застосування сполуки за цим винаходом, когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою хворобу Паркінсона. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом хвороби Паркінсона являє собою дискінезію, викликану леводопою, порушення координації, паркінсонічну ходу, брадикінезію, ригідність, тремор, зміни в мовленні, відсутність міміки, мікрографію, утруднення ковтання, слинотечу, біль, деменцію, сплутаність свідомості, порушення сну, констипацію, проблеми зі шкірою, депресію, страх, тривогу, проблеми з пам'яттю, сповільнене мислення, статеву дисфункцію, проблеми з сечовипусканням, втому, хворобливість, втрату енергії або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою хворобу Альцгеймера. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом хвороби Альцгеймера являє собою

погіршення пам'яті, ослаблення уваги, погіршення в здібності до суджень, погіршення в здатності ухвалення рішень, погіршення в орієнтації в навколишньому середовищі, порушення в мовленні, погіршення в залежній від швидкості активності, погіршення в абстрактному мисленні, погіршення в зорово-просторовій здатності, погіршення у виконавчій функції, погіршення в поведінкових порушеннях, відсутність інтересу і пасивність, апатію, неналежну манеру одягатися, неохайність, ажитацію, емоційні сплески, агресію, депресію, тривогу, галюцинації, маревні ідеї, зміни в особистості, зміну настрою, деменцію або їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення винаходу когнітивне, нейродегенеративне, психіатричне або неврологічне захворювання або розлад являє собою розсіяний склероз. У деяких таких варіантах здійснення винаходу принаймні один симптом розсіяного склерозу являє собою ретробульбарний невритний розфокусований зір, очний біль, втрату колірного зору, медичну сліпоту, диплопію подвійного зору, поштовхоподібний ністагм руху очей, зорову дисметрію, постійний рух очей щодо недостатньої або надмірної оцінки відстані, між'ядерну офтальмоплегію, ністагм, диплопію, фосфен від руху або звуку, диплопію, аферентний пупілярний дефект, руховий парез, монопарез, парпарез, геміпарез, квадрапарезну плегію, параплегію, геміплегію, тетраплегію, квадраплегію, спастичність, дизартрію, м'язову атрофію, спазми, крампі, гіпотонію, клонус, міоклонус, міокімію, синдром неспокійних ніг, дисфункціональні рефлексивні стопи (MRS, ознаки Бабінського, Гоффмана, Чеддока), парастезію, втрату чутливості, невралгію, невропатичний біль, неврогенний біль, симптом Лермітта (l'Hermitte), пропріоцептивну дисфункцію, тригемінальну невралгію, атаксію, інтенційний тремор, розлад координації руху, вестибулярну атаксію, просторову дезорієнтацію, мовну атаксію, дистонію, дисдіадохокінезію, часте сечовипускання, спастичність сечового міхура, слабкий сечовий міхур, сфінктерну диссинергію щодо стискання, еректильну дисфункцію, аноргазмію, ретроградну еякуляцію, фригідність, констипацію, невідкладні позиви до калового випорожнення, депресію, когнітивну дисфункцію, деменцію, часті зміни настрою, емоційну лабільність, ейфорію, біполярний синдром, тривогу, афазію, дисфазію, втому, симптом Утхоффа, гастроєзофагеальний рефлюкс, розлад сну або їх комбінації.

Крім того, цим винаходом також пропонується спосіб лікування гастроєзофагеального рефлюксу, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі ссавцеві, що потребує цього. Крім того, цим винаходом також пропонується застосування сполуки за цим винаходом при виготовленні лікарського засобу для лікування гастроєзофагеального рефлюксу. Крім того, цим винаходом також пропонується сполука за цим винаходом для використання при лікуванні гастроєзофагеального рефлюксу.

Крім того, цим винаходом також пропонується спосіб лікування алкогольної залежності, причому вказаний спосіб включає введення терапевтично ефективної кількості принаймні однієї сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі ссавцеві, що потребує цього. Крім того, цим винаходом також пропонується застосування сполуки за цим винаходом при виготовленні лікарського засобу для лікування алкогольної залежності. Крім того, цим винаходом також пропонується сполука за цим винаходом для використання при лікуванні алкогольної залежності.

У деяких варіантах здійснення цього винаходу сполуку за цим винаходом використовують для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або розладу центральної нервової системи. У деяких варіантах здійснення цього винаходу вказане захворювання або розлад центральної нервової системи є такими, як описано тут вище.

Іншим аспектом цього винаходу є спосіб виробництва сполук за цим винаходом.

Отримання сполук за цим винаходом

Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані, без обмеження, відповідно до одного із загальних способів, описаних нижче. Наприклад, нижченаведені Схеми 1-9 призначені для ілюстрації деяких варіантів здійснення цього винаходу, при цьому вони не накладають ніяких обмежень на цей винахід.

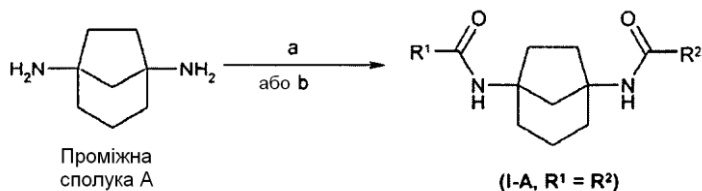
Далі розкриті використовувані тут аббревіатури, якщо в якому-небудь конкретному випадку це не визначено інакше.

BINAP=2,2'-біс-(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, CAS No. 98327-87-8;  
 BOP=гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонію, CAS No. 56602-33-6; DCM=дихлорметан або метиленхлорид; DIEA=DIPEA=N, N-діізопропілетиламін, CAS No. 7087-68-5; DMA=N, N-диметилацетамід, CAS No. 127-19-5; DMC=хлорид диметилімідазолінію; DMF=N, N-диметилформамід, CAS No. 68-12-2; DPPA=дифенілфосфорилазид, CAS No. 26386-88-9; EDCI=гідрохлорид N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)-карбодіміду, CAS No. 93128-40-6; HATU=тетрафторборат 2-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію, CAS No. 873798-

09-5; НВТУ=гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію, CAS No. 94790-37-1; NMP=N-метилпіролідон, CAS No. 872-50-4; PyBOP=гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідінофосфонію. CAS No. 128625-52-5; RT або rt = кімнатна температура; TEA=триетаноламін, CAS No. 102-71-6; ТГФ (THF) = тетрагідрофуран, CAS No. 109-99-9; і TMSOK=триметилсиланолат калію, CAS No. 10519-96-7

Симетричні аміди формули (I-A) ( $R^1=R^2$ ) можна отримувати за способом, представленим на Схемі 1, застосовуючи звичайні процедури амідуювання, виходячи з проміжної сполуки А, де  $R^1$  і  $R^2$  є однаковими, при цьому  $R^1$  і  $R^2$  є такими, як визначено вище в цьому документі.

Схема 1

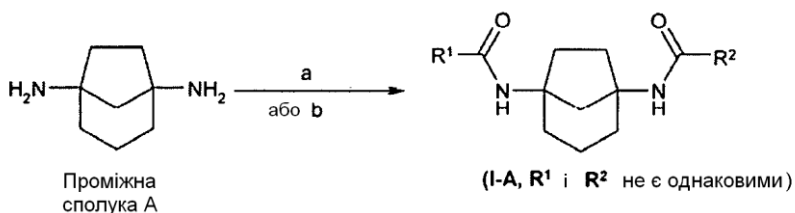


a)  $R^1CO_2H$ , PyBOP (або BOP, або EDCI), DIEA або  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$  (або THF, або DMF)

b)  $R^1COCl$ , DIEA або  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$

Несиметричні аміди формули (I-A) ( $R^1 \neq R^2$ ) можна отримувати за способом, представленим на Схемі 2. Амідуювання проміжної сполуки А сумішшю  $R^1COCl$  і  $R^2COCl$  або сумішшю  $R^1CO_2H$  і  $R^2CO_2H$  із застосуванням звичайних процедур амідуювання дає несиметричні аміди формули (I-A), де  $R^1$  і  $R^2$  є такими, як визначено вище в цьому документі.

Схема 2

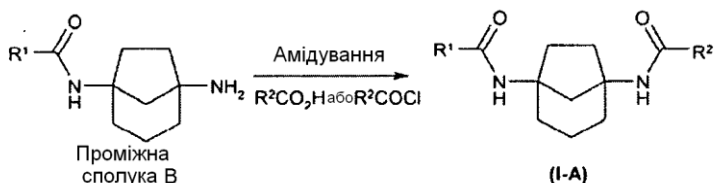


a) 1,0 екв.  $R^1CO_2H$ , 1,0 екв.  $R^2CO_2H$ , DIEA, PyBOP (або BOP, DMC, EDCI),  $CH_2Cl_2$ .

b) 1,0 екв.  $R^1COCl$ , 1,0 екв.  $R^2COCl$ , DIEA,  $CH_2Cl_2$ .

Сполуки формули (I-A) можна також отримувати за способом, представленим на Схемі 3. Амідуювання проміжної сполуки В реагентом  $R^2COCl$  або  $R^2CO_2H$  із застосуванням звичайних процедур амідуювання дає несиметричні аміди формули (I-A).

Схема 3



Сполуки формули (I-B) можна одержати за способом, представленим на Схемах 4 або 5, із застосуванням звичайних процедур амідуювання, з проміжних сполук С або D, відповідно.

Схема 4

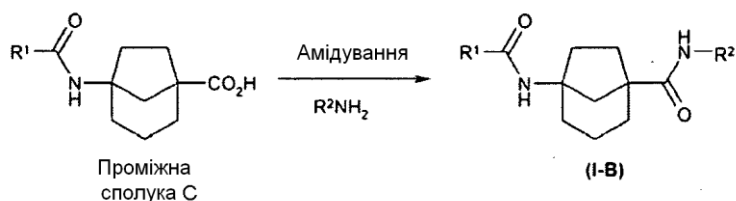
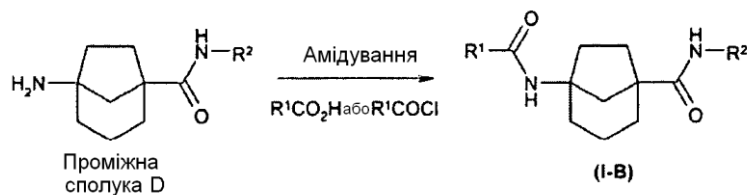


Схема 5

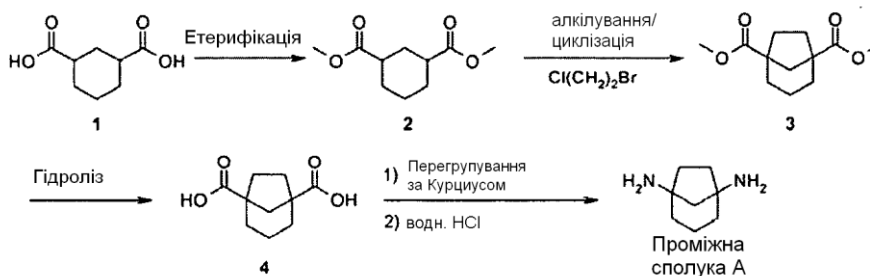


5

Проміжну сполуку А можна одержати за способом, представленим на Схемі 6. Етерифікація комерційно доступною циклогексан-1,3-дикарбоною кислотою 1 в таких умовах, як в метанолі у присутності хлортриметилсилану, дає естер 2. Алкілювання сполуки 2 1-бром-2-хлоретаном у присутності основи дає біциклічну сполуку 3. Омилення 3 в стандартних умовах дає карбонову кислоту 4, яку перетворюють в діамінну проміжну сполуку А за допомогою стандартного перегрупування за Курциусом (Curtius), з подальшою обробкою водною (водн.) HCl.

10

Схема 6



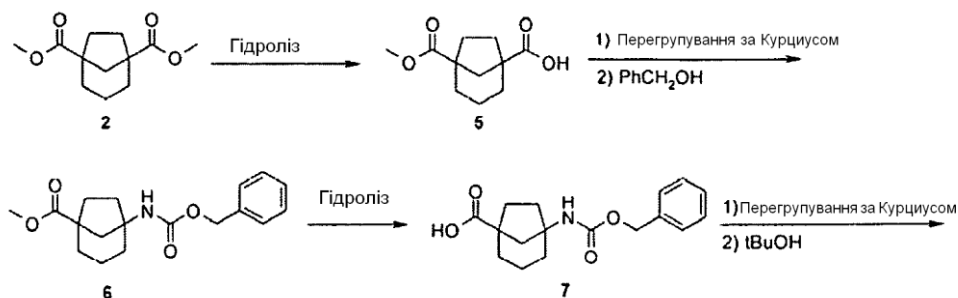
15

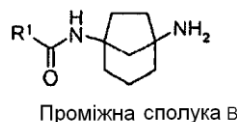
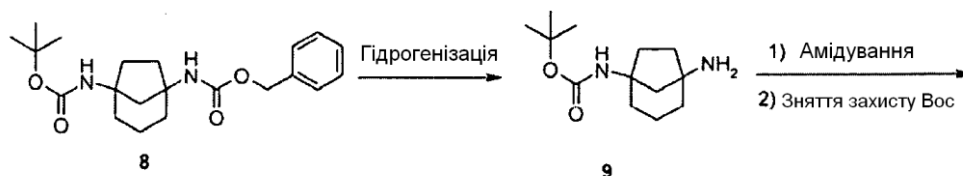
Проміжну сполуку В можна одержати за способом, представленим на Схемі 7. Моно-гідроліз подвійного естеру 2 за допомогою обробки основою (такою як 0,5 екв.  $Ba(OH)_2$ ) в метанолі дає карбонову кислоту 5, яку перетворюють в бензилкарбамат 6 за допомогою стандартного перегрупування за Курциусом з подальшою обробкою бензиловим спиртом. Омилення сполуки 6 в стандартних умовах дає карбонову кислоту 7, яку перетворюють в сполуку 8 за допомогою стандартного перегрупування за Курциусом з подальшою обробкою трет-бутиловим спиртом. Видалення бензильної групи в стандартних умовах, таке як гідрогенізація, дає амін 9. Звичайне амідування аміну 9 реагентом  $R^1CO_2H$  з подальшим видаленням захисної групи BOC (бутоксикарбоніл) в стандартних умовах дає проміжну сполуку В.

20

25

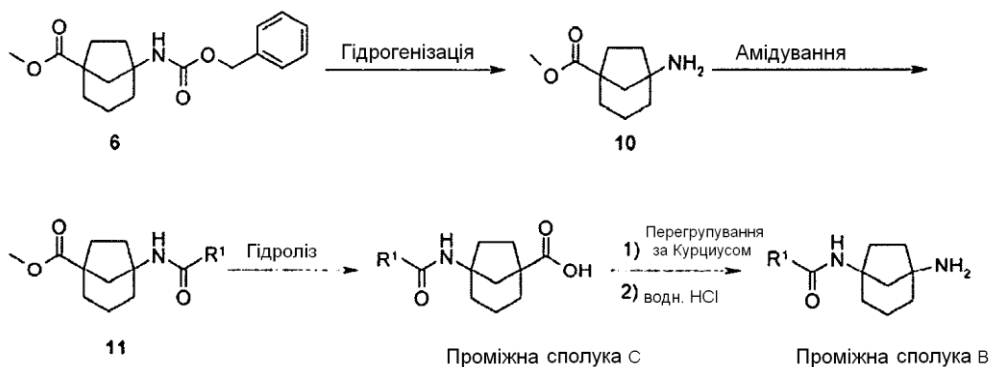
Схема 7





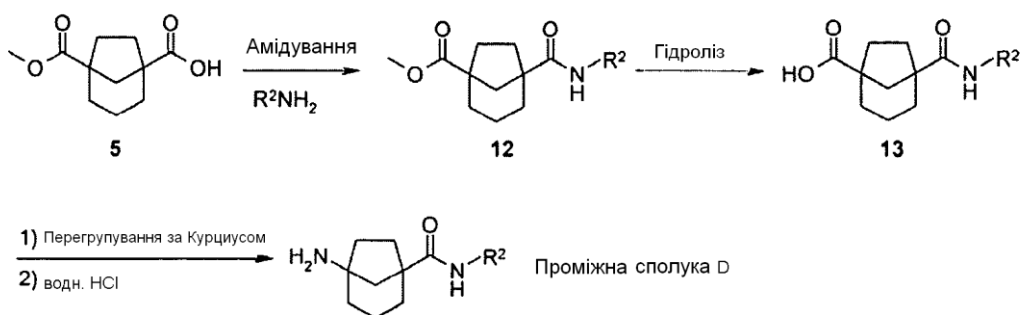
- Проміжні сполуки В і С можна одержати за способом, представленим на Схемі 8. Видалення бензильної захисної групи сполуки 6 в стандартних умовах, таке як гідрогенізація, дає амін 10. Звичайне амідування 10 реагентом  $R^1CO_2H$  або  $R^1COCl$  дає амід 11. Омилення сполуки 11 в стандартних умовах дає проміжну сполуку С, яку після перегрупування за Курциусом з подальшою обробкою водною  $HCl$ , дає проміжну сполуку В.

Схема 8



- Проміжну сполуку D можна одержати за способом, представленим на Схемі 9. Амідування сполуки 5 і  $R^2NH_2$  з використанням звичайних умов дає сполуку 12. Омилення естеру 12 в стандартних умовах дає карбонову кислоту 13, яка після перегрупування за Курциусом з подальшою обробкою водною  $HCl$  дає проміжну сполуку D.

Схема 9



## Експериментальна частина

### 1. Загальні способи

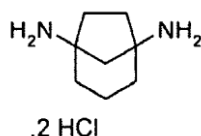
- Якщо конкретно не вказано інакше, експериментальні процедури проводили в наступних умовах. Всі процедури виконували при кімнатній температурі (від приблизно 18 °C до приблизно 25 °C) в атмосфері азоту. Випаровування розчинника проводили в роторному випарнику при зниженому тиску або у вискоєфективній системі випаровування розчинника HT-4X (Genevac Inc., Gardiner, NY, USA). Перебіг реакції простежували за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ) або рідинної хроматографії з мас-спектрометрією (РХ-МС), час реакції наведений тільки в цілях ілюстрації. Хроматографію на силікагелі проводили на системі

CombiFlash® (Teledyne Isco, Inc., Lincoln, NE, USA) з силікагелем, заздалегідь упакованим в патрон, або на силікагелі-60 фірми Merck (230-400 меш). Структуру і чистоту всіх кінцевих продуктів визначали принаймні одним з таких аналітичних методів, як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і РХ-МС. Спектри ЯМР отримували на спектрометрі Bruker AVANCE™ 300 (Bruker BioSpin Corp., Billerica, MA, USA), або Varian UNITY INOVA® 400 (Varian, Inc., Palo Alto, CA, USA), або на цифровому ЯМР-спектрометрі Bruker AVANCE III 500 МГц UltraShield-Plus™, використовуючи індикаторний розчинник. Хімічний зсув ( $\delta$ ) вказаний в мільйонних долях (м.д.) (ppm) відносно тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту. Константи спин-спінової взаємодії (J), вказані в герцах (Гц), і умовні скорочення, використовувані для сигналу зсуву, є наступними: с - синглет; д - дублет; т - триплет; м - мультиплет; уш. - уширений; і так далі. За винятком інших умов, мас-спектр отримували, використовуючи електророзпилювальну іонізацію (ESMS) за допомогою системи Micromass® Platform II, або системи Quattro micro™ (обидві від фірми Waters Corp., Milford, MA, USA), або системи 1200RRLC/6140 SQ (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA), і вказували (M+H)<sup>+</sup>.

Отримання проміжних сполук за цим винаходом

Якщо не вказано інакше, всі початкові матеріали і реагенти отримували від комерційних постачальників, таких як Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA) і їх філій, і використовували без подальшого очищення.

Проміжна сполука 1: Дігідрохлорид біцикло[3.2.1]октан-1,5-діаміну



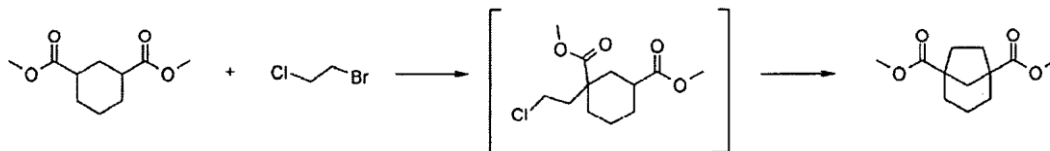
Проміжну сполуку 1 отримували за способом Схеми 6 (див. вище) таким чином.

Стадія 1: Диметилловий естер циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти



1,3-Циклогександикарбонову кислоту (45,0 г, 261,4 ммоль) розчиняли в метанолі (250 мл). Додавали хлортриметилсилан (10,00 мл, 78,79 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Реакцію контролювали за допомогою РХ-МС, спостерігаючи за продуктом з масою [M+H]<sup>+</sup>, рівною 201. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розбавляли дихлорметаном (200 мл). Потім органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, отримуючи злегка в'язку прозору і безбарвну оливу. Цю оливу повторно розчиняли в безводному THF і концентрували, отримуючи 49,5 г (95 %) диметиллового естеру циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 2: Диметилловий естер біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти



Розчин N, N-діізопропіламіну (4,5 мл, 32 ммоль) в тетрагідрофурані (25 мл) охолоджували до -78 °C і обробляли 1,6 М н-бутиллітію в гексані (19 мл). Реакційну суміш нагрівали до 0 °C, перемішували протягом 5 хвилин, потім знов охолоджували до -78 °C. Протягом 20 хвилин по краплях додавали 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (15 мл, 120 ммоль), потім по краплях додавали розчин диметиллового естеру циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти (5,0 г, 25 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при тій же температурі. Потім по краплях додавали розчин 1-бром-2-хлоретану (2,9 мл, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (8 мл). Реакційній суміші давали можливість повільно повернутися до

кімнатної температури і перемішування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С і гасили насиченим розчином хлориду амонію. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок, отриманий в результаті цього, розбавляли невеликою кількістю води і екстрагували дихлорметаном (4 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою хроматографії, отримуючи проміжну сполуку, що була диметиловим естером 1-(2-хлоретил)-циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти (1,22 г). Розчин N, N-діізопропіламіну (0,91 мл, 6,50 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) охолоджували до -78 °С і обробляли 1,6 М н-бутиллітію в гексані (4,06 мл). Реакційну суміш нагрівали до 0 °С, перемішували протягом 5 хвилин і потім знову охолоджували до -78 °С. Протягом 20 хвилин по краплях додавали 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (2,24 мл, 18,6 ммоль), потім по краплях додавали розчин диметилового естеру 1-(2-хлоретил)-циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти (1,22 г, 4,64 ммоль) в тетрагідрофурані (10 мл) і суміш перемішували протягом 1 години при тій же температурі. Реакційній суміші давали можливість повільно повернутися до кімнатної температури і перемішування продовжували протягом ночі. Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію і суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розбавляли невеликою кількістю води і екстрагували дихлорметаном (4 × 50 мл). Органічні шари об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випаровували, отримуючи неочищений продукт (3,05 г), що містив DMPU. Цей продукт використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3: Біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонова кислота



Розчин диметилового естеру біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти (3,01 г неочищеного продукту із стадії 2) в тетрагідрофурані (100 мл) обробляли 1 М гідроксидом літію у воді (75 мл) і протягом 6 годин нагрівали при 70 °С. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок, отриманий в результаті цього, розподіляли між водою і етилацетатом. Водний шар збирали і знову промивали етилацетатом. Водний шар підкисляли 1 н HCl до pH 2 і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і випаровували, отримуючи 725 мг білої твердої речовини, яку без подальшого очищення використовували на наступній стадії.

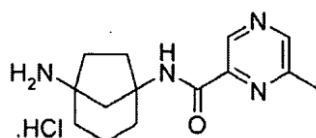
Стадія 4: Дигідрохлорид біцикло[3.2.1]октан-1,5-діаміну



Суміш біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти (725 мг, 3,66 ммоль) в толуолі (60 мл) обробляли триетиламіном (1,53 мл, 11,0 ммоль), після чого додавали азид дифенілфосфонової кислоти (1,97 мл, 9,14 ммоль). Реакційну суміш протягом 3 годин нагрівали при 90 °С, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, охолоджували на льодяній бані і обробляли 6 М хлоридом водню у воді (60 мл). Льодяну баню видаляли і реакційну суміш перемішували протягом ночі. Велику частину води видаляли у вакуумі і залишок, отриманий в результаті цього, перемішували з ацетонітрилом на льодяній бані до тих пір, поки не осідав безбарвний осад. Осад збирали фільтруванням і сушили у вакуумі, отримуючи продукт у вигляді безбарвної твердої речовини (250 мг, 32 %), яку без подальшого очищення використовували на наступній стадії.

Проміжна сполука 2: Сіль HCl і (5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти





Проміжну сполуку 2 отримували за способами Схем 7 і 8 (див. вище) таким чином.  
Стадія 1: Діетиловий естер біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти

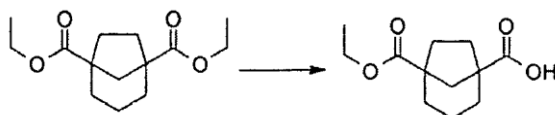
5



Застосовуючи експериментальну процедуру, схожу з тією, яка була описана для синтезу проміжної сполуки 1 (стадія 2), отримували діетиловий естер біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти, виходячи з 0,18 моль діетилового естеру циклогексан-1,3-дикарбонової кислоти. ESI-MS  $m/z$ : 277 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

10

Стадія 2: Моноетиловий естер біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти



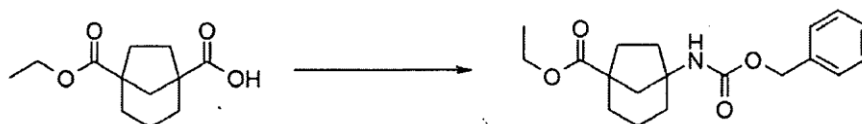
15

Частковий гідроліз циклічного діетилового естеру 4 (1,3 г) проводили з гідроксидом барію (0,5 екв.) в етанолі (13 мл) і воді (3 мл) при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок, отриманий в результаті цього, розподіляли між водою і етилацетатом. Водний шар збирали і знову промивали етилацетатом. Водний шар підкисляли 1 н HCl до pH 2 і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар збирали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії, отримуючи 500 мг (47 %) бажаного продукту. ESI-MS  $m/z$ : 227 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

20

Стадія 3: Етиловий естер 5-бензилоксикарбоніламінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти

25

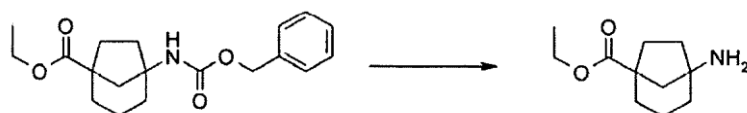


Застосовуючи експериментальну процедуру, схожу з тією, яка була описана для синтезу проміжної сполуки 1 (стадія 4), отримували етиловий естер 5-бензилоксикарбоніламінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти, виходячи з 1,1-10,3 ммоль моноетилового естеру біцикло[3.2.1]октан-1,5-дикарбонової кислоти, використовуючи перегруповання за Курциусом з DPPA і TEA в толуолі і зупиняючи реакцію додаванням BnOH. ESI-MS  $m/z$ : 332 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

30

Стадія 4: Етиловий естер 5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти

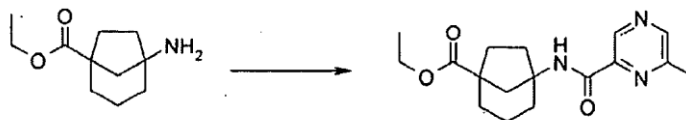
35



Етиловий естер 5-бензилоксикарбоніламінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (2,0 г, 6,05 ммоль) розчиняли в етанолі (50,0 мл). Додавали Pd/C (10 %) (0,32 г, 0,30 ммоль). Суміш протягом 6 годин піддавали гідрогенізації під тиском 50 psi (3,4 атм) при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли фільтруванням через шар Celite®. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1,0 г (84 %) бажаного продукту. ESI-MS  $m/z$ : 198 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

40

Стадія 5: Етиловий естер 5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти



5

Етиловий естер 5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (0,5 г, 2,53 ммоль) розчиняли в метиленхлориді (10,0 мл, 156 ммоль). Додавали 6-метилпіразин-2-карбонову кислоту (0,35 г, 2,53 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокси-трис-(диметиламіно)-фосфонію (1,12 г, 2,53 ммоль) і триетиламін (0,71 мл, 5,07 ммоль) в метиленхлориді (10,0 мл, 156 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали на системі CombiFlash® (гексан/етилацетат: від 100/0 до 30/70 за 8 хв., потім гексан/етилацетат: 30/70), отримуючи 0,60 г (75 %) бажаного продукту. ESI-MS  $m/z$ : 318 (M+H)<sup>+</sup>.

10

Стадія 6: 5-[(6-Метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота

15

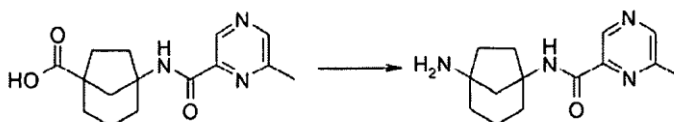


Етиловий естер 5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (0,60 г, 1,89 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (10,0 мл, 123 ммоль). Додавали моногідрат гідроксиду літію (0,40 г, 9,45 ммоль) у воді (6,0 мл, 333 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розподіляли в етилацетаті (20 мл) і воді (20 мл). Водний шар збирали, підкисляли 1 н HCl до pH 2 і екстрагували етилацетатом (60 мл). Органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отримуючи 340 мг (62 %) бажаного продукту у вигляді білої твердої речовини. Її використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ESI-MS  $m/z$ : 290 (M+H)<sup>+</sup>.

20

25

Стадія 7: Сіль HCl і (5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти



30

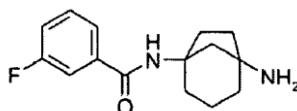
5-[(6-Метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонову кислоту (0,340 г, 1,18 ммоль) суспендували в толуолі (10,0 мл, 93,9 ммоль). Додавали триетиламін (0,20 мл, 1,41 ммоль), а потім азид дифенілфосфонової кислоти (0,25 мл, 1,18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім суміш протягом 1 години нагрівали при 90 °C. Суміш охолоджували, виливали в льодяну 6 М водну HCl і перемішували протягом ночі. Водний шар збирали, охолоджували до 0 °C, підлужували твердим K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 11 і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 25 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 М HCl/діоксан (1,0 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи 345 мг (99 %) солі HCl і 5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. Її використовували на наступній стадії без подальшого очищення. ESI-MS  $m/z$ : 261 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40

Проміжна сполука 3: N-(5-Амінобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-3-фторбензамід

45



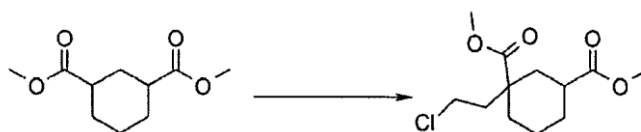
## Стадія 1: Диметилциклогексан-1,3-дикарбоксилат



5

До розчину 1,3-циклогександикарбонової кислоти (25 г, 0,145 моль) в метанолі (250 мл) додавали концентровану  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 мл) і реакційний розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури видаляли метанол при зниженому тиску. Залишок розбавляли етилацетатом (500 мл), промивали насиченими  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 × 300 мл) і розчином солі (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 27,4 г (94 %) диметилциклогексан-1,3-дикарбоксилату у вигляді світло-жовтої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 201 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Стадія 2: Диметил-1-(3-хлорпропіл)-циклогексан-1,3-дикарбоксилат

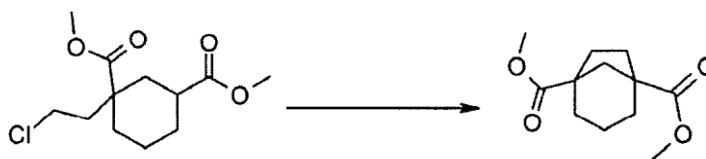


15

До заздалегідь охолодженого (-78 °C) розчину діізопропіламіду літію (36 мл, 78 ммоль) в THF (250 мл) по краплях додавали DMPU (30,5 г, 238 ммоль) (не дозволяючи температурі піднятися вище -65 °C), після чого протягом 20 хвилин при -78 °C додавали розчин диметилциклогексан-1,3-дикарбоксилату (11,9 г, 59,5 ммоль) в THF (50 мл). Після однієї години перемішування при -78 °C додавали 1-бром-2-хлоретан (11,1 г, 77,4 ммоль) і реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Погасивши реакцію насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл), суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розбавляли водою (200 мл) і екстрагували дихлорметаном (4 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) і розчином солі (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат: 20/1), отримуючи 11,7 г (75 %) диметил-1-(3-хлорпропіл)-циклогексан-1,3-дикарбоксилату у вигляді жовтої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 263 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

30

## Стадія 3: Диметилбіцикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбоксилат

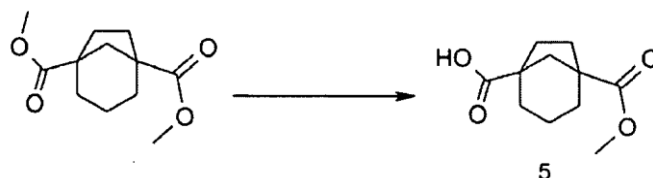


35

До заздалегідь охолодженого (-78 °C) розчину діізопропіламіду літію (27 мл, 54 ммоль) в THF (80 мл) по краплях додавали DMPU (30,2 г, 236 ммоль), після чого протягом 20 хвилин додавали диметил-1-(3-хлорпропіл)-циклогексан-1,3-дикарбоксилат (11,7 г, 44,7 ммоль) у THF (50 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78 °C і потім давали можливість нагріватися до кімнатної температури протягом 1,5 години. Погасивши реакцію насиченим хлоридом амонію (100 мл), суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (300 мл) і екстрагували дихлорметаном (4 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) і розчином солі (100 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат: 20/1), отримуючи 8,32 г (82 %) диметилбіцикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбоксилату у вигляді блідо-жовтої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 227 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

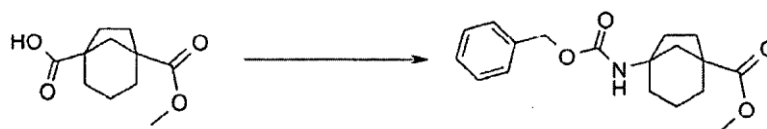
45

## Стадія 4: 5-(Метоксикарбоніл)-біцикло[3.3.1]нонан-1-карбонова кислота



Розчин диметилбіцикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбоксилату (8,32 г, 36,8 ммоль) і  $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  (5,80 г, 18,4 ммоль) в етанолі (40 мл) і  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розбавляли водою (100 мл) і екстрагували діетиловим етером ( $3 \times 200$  мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску для видалення початкового матеріалу у вигляді оливи оранжевого кольору. Водну фазу доводили до pH 1~2, додаючи 2 н водну  $\text{HCl}$ , і екстрагували дихлорметаном ( $3 \times 100$  мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1,8 г (67 %) 5-(метоксикарбоніл)-біцикло[3.3.1]нонан-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$ : 213  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Стадія 5: Метил-5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат



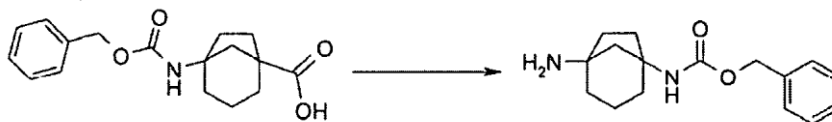
Суміш 5-(метоксикарбоніл)-біцикло[3.3.1]нонан-1-карбонової кислоти (5,23 г, 24,7 ммоль), азиду дифенілфосфонові кислоти (8,0 мл, 36,9 ммоль) і триетиламіну (10 мл, 136 ммоль) в толуолі (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом трьох годин. Додавали бензиловий спирт (4,0 мл, 38,7 ммоль) і суміш продовжували кип'ятити із зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100 мл), промивали насиченими  $\text{NaHCO}_3$  і розчином солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, петролейний ефір/етилацетат: 20/1), отримуючи 10 г метил-5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (що містить  $\text{BuOH}$ , ) у вигляді коричневої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 318  $(\text{M}+\text{H})^+$ . Її без очищення використовували на наступній стадії.

Стадія 6: 5-(Бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота



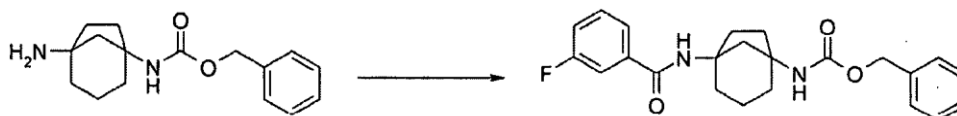
До розчину метил-5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (25 г, неочищений продукт) в метанолі (200 мл) додавали  $\text{NaOH}$  (5 н, 50 мл) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом двох годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли водою (100 мл) і екстрагували діетиловим етером ( $3 \times 100$  мл) для видалення органічних забруднень. Водну фазу доводили до pH 1~2, додаючи 2 н водну  $\text{HCl}$ , і екстрагували дихлорметаном ( $3 \times 100$  мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 8,5 г (49 %, стадії 5 і 6) 5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти у вигляді жовтої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 304  $(\text{M}+\text{H})^+$ .

Стадія 7: Бензил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамат



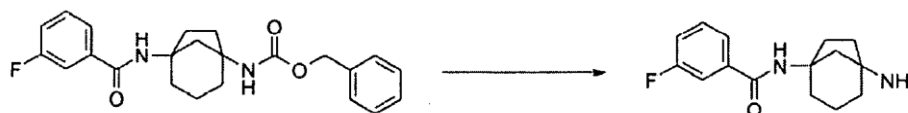
Суміш 5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (8,5 г, 28,0 ммоль), азиду дифенілфосфонові кислоти (9,3 г, 33,8 ммоль) і триетиламіну (5 мл, 68 ммоль) в толуолі (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і потім кип'ятили із зворотним холодильником протягом трьох годин. Після охолодження до 0 °C додавали розчин TMSOK (10,7 г, 83,6 ммоль) в THF (85 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години, потім гасили 5 %-вою лимонною кислотою (20 мл) і концентрували при зниженому тиску. Залишок обробляли водн. HCl (2 н, 200 мл) при 0 °C. Суміш, отриману в результаті цього, екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл). Водну фазу доводили до pH 9~10, додаючи Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і екстрагували сумішшю дихлорметану з метанолом (10/1, 3 × 150 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою і розчином солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 5,13 г (42 %) бензил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату у вигляді жовтої твердої речовини. ESI-MS m/z: 275 (M<sup>+</sup>+1).

Стадія 8: Бензил-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)карбамат



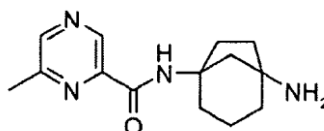
До розчину бензил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату (402 мг, 1,47 ммоль) і 3-фторбензойної кислоти (309 мг, 2,21 ммоль) в DMF (20 мл) додавали HATU (1,12 г, 2,95 ммоль) і DIPEA (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години додавали воду (100 мл) і суміш екстрагували етилацетатом (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, петролейний ефір/етилацетат: 2/1), отримуючи 513 мг (88 %) бензил-(5-(3-фторбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-карбамату у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z: 397 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 9: N-(5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-3-фторбензамід



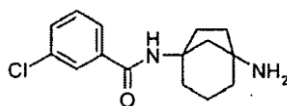
До розчину N-(5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-3-фторбензаміду (513 мг, 1,30 ммоль) у метанолі (50 мл) додавали Pd/C (10 %, 100 мг) і реакційну суміш піддавали гідрогенізації (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш фільтрували через шар целіту і фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи N-(5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-3-фторбензамід (329 мг, 97 %) у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS m/z: 263 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 4: (5-Амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти



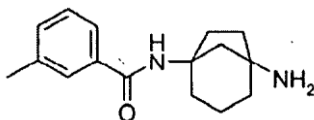
Проміжну сполуку 4 (6,2 г) отримували аналогічно проміжній сполуці 3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,87 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,11-2,01 (м, 3H), 1,89-1,88 (м, 1H), 1,71-1,40 (м, 8H). ESI-MS m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 5: N-(5-Амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-3-хлорбензамід



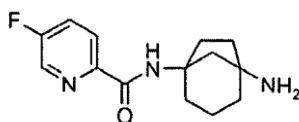
Проміжну сполуку 5 (2,3 г) отримували аналогічно проміжній сполуці 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (с, 1H), 7,61 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 2,21-1,98 (м, 4H), 1,79-1,52 (м, 10H). ESI-MS  $m/z$ : 279 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Проміжна сполука 6: N-(5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-3-метилбензамід



Проміжну сполуку 6 (2,2 г) отримували аналогічно проміжній сполуці 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54-7,50 (м, 2H), 7,22 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 6,78 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,12-1,96 (м, 4H), 1,69-1,41 (м, 10H). ESI-MS  $m/z$ : 259 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Проміжна сполука 7: N-(5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-5-фторпіридин-2-карбоксамід

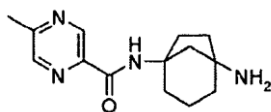


15

Проміжну сполуку 7 (50 мг) отримували аналогічно проміжній сполуці 3. ESI-MS  $m/z$ : 264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Проміжна сполука 8: N-(5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-5-метилпіразин-2-карбоксамід

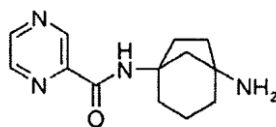
20



Проміжну сполуку 8 (500 мг) отримували аналогічно проміжній сполуці 3. ESI-MS  $m/z$ : 261 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

25

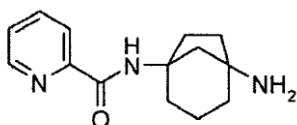
Проміжна сполука 9: N-(5-Амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-піридин-2-карбоксамід



30

Проміжну сполуку 9 (800 мг) отримували аналогічно проміжній сполуці 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,39 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 8,74 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 2,27-1,97 (м, 4H), 1,82-1,70 (м, 6H), 1,60-1,54 (м, 4H). ESI-MS  $m/z$ : 247 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Проміжна сполука 10: N-(5-Амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-піридин-2-карбоксамід

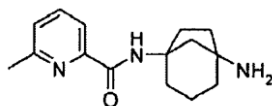


35

Проміжну сполуку 10 (2,8 г) отримували аналогічно проміжній сполуці 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,53-8,52 (м, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 2,28-1,97 (м, 4H), 1,80-1,55 (м, 10H). ESI-MS  $m/z$ : 246 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

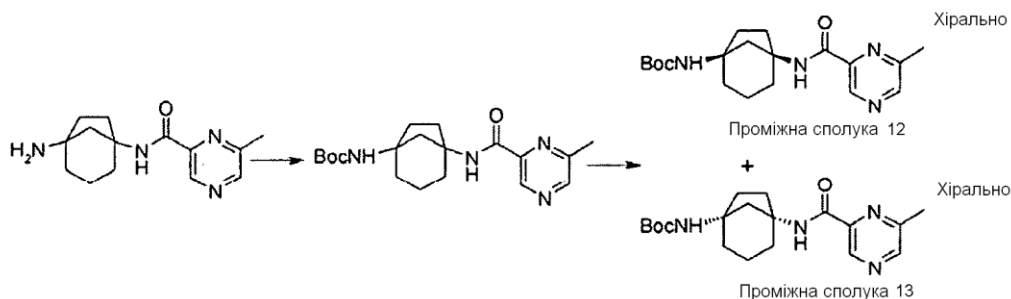
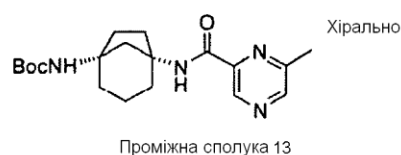
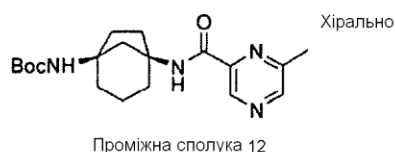
Проміжна сполука 11: (5-Амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти

40



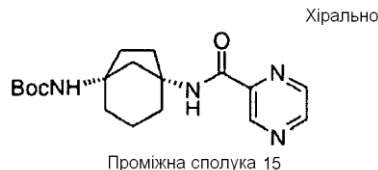
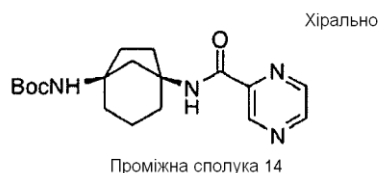
Проміжну сполуку 11 (3,2 г) отримували аналогічно проміжній сполуці 3.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,96 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,69 (т,  $J=9,5$  Гц, 1H), 7,26 (д,  $J=9,5$  Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,28-1,96 (м, 4H), 1,80-1,55 (м, 10H); ESI-MS  $m/z$ : 260 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Проміжні сполуки 12 і 13: трет-бутиловий естер {(1S, 5R)-5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти і трет-бутиловий естер {(1R, 5S)-5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти



До розчину (5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти (проміжна сполука 4, 1,15 г, 4,42 ммоль) в DCM (20,0 мл) додавали триетиламін (1,23 мл, 8,83 ммоль), а потім ди-трет-бутилдикарбонат (1,01 г, 4,64 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали на системі CombiFlash<sup>®</sup> (гексан/етилацетат: від 100/0 до 40/60 за 8 хв., потім гексан/етилацетат: 40/60), отримуючи 1,0 г (63 %) трет-бутилового естеру {5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти (ESI-MS  $m/z$ : 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ), який потім розділяли в системі препаративного розділення за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (SFC) (колонка: 30  $\times$  150 мм OJ-H (Chiral Technologies Inc). Розчинник: ізопропіловий спирт/ $\text{CO}_2$ : 5/95. Детектор: УФ при 250 нм. Швидкість потоку: 100 мл/хв.). Фронтальний пік був доволіно прийнятий за трет-бутиловий естер {(1S, 5R)-5-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти (проміжна сполука 12, 0,32 г, ESI-MS  $m/z$ : 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ), а задній пік був доволіно прийнятий за трет-бутиловий естер {(1R, 5S)-5-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти (проміжна сполука 13, 0,33 г, ESI-MS  $m/z$ : 361 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ).

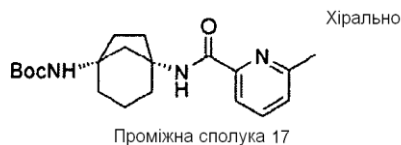
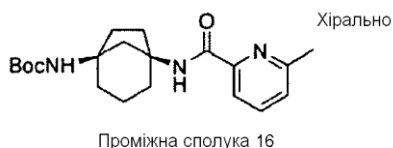
Проміжні сполуки 14 і 15: трет-бутиловий естер {(1S, 5R)-5-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти і трет-бутиловий естер {(1R, 5S)-5-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбамінової кислоти



Аналогічно проміжним сполукам 12 і 13, проміжні сполуки 14 (ESI-MS  $m/z$ : 347 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ) і 15

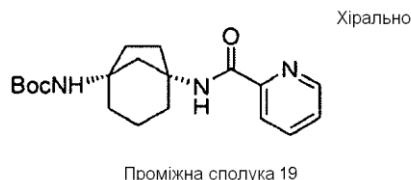
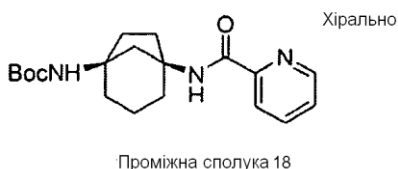
(ESI-MS  $m/z$ : 347 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) були отримані з 0,95 г проміжної сполуки 9. Абсолютна стереохімія сполук 14 і 15 була приписана довільно.

Проміжні сполуки 16 і 17: трет-бутиловий естер {(1S, 5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбаїнової кислоти і трет-бутиловий естер {(1R, 5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбаїнової кислоти



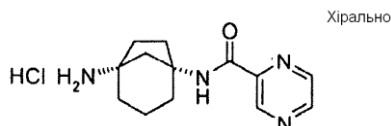
Аналогічно проміжним сполукам 12 і 13, проміжні сполуки 16 (2,2 г, ESI-MS  $m/z$ : 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) і 17 (2,2 г, ESI-MS  $m/z$ : 360 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) були отримані з 5,2 г проміжної сполуки 11. Абсолютна стереохімія сполук 16 і 17 була приписана довільно.

Проміжні сполуки 18 і 19: трет-бутиловий естер {(1S, 5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбаїнової кислоти і трет-бутиловий естер {(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбаїнової кислоти



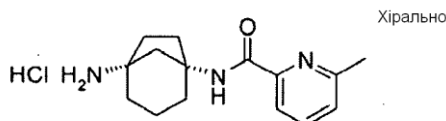
Аналогічно проміжним сполукам 12 і 13, проміжні сполуки 18 (1,2 г, ESI-MS  $m/z$ : 346 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) і 19 (1,25 г, ESI-MS  $m/z$ : 346 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) були отримані з 2,0 г проміжної сполуки 10. Абсолютна стереохімія сполук 18 і 19 була приписана довільно.

Проміжна сполука 20: Сіль HCl і ((1S, 5R)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду піразин-2-карбонової кислоти



До розчину трет-бутилового естеру {(1R, 5S)-5-[(піразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-карбаїнової кислоти (проміжна сполука 15, 0,9 г, 2,6 ммоль) в метиленхлориді (5,0 мл) додавали 4 М хлориду водню в 1,4-діоксані (6,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи 0,7 г солі HCl і ((1S, 5R)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду піразин-2-карбонової кислоти, яку без подальшого очищення використовували на наступній стадії. ESI-MS  $m/z$ : 247 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

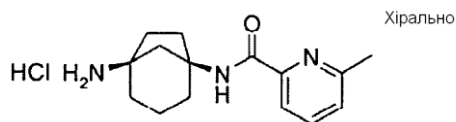
Проміжна сполука 21: ((1S, 5R)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти



Аналогічно проміжній сполуці 20, проміжну сполуку 21 (2,0 г, ESI-MS  $m/z$ : 260 ( $M+H$ )<sup>+</sup>) отримували з проміжної сполуки 17 (2,5 г).

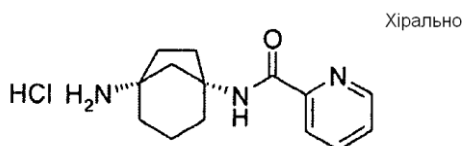
Проміжна сполука 22: ((1R, 5S)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти





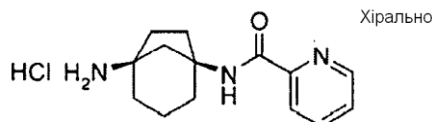
Аналогічно проміжній сполуці 20, проміжну сполуку 22 (1,36 г, ESI-MS m/z: 260 (M+H)<sup>+</sup>) отримували з проміжної сполуки 16 (2,2 г).

5 Проміжна сполука 23: ((1S, 5R)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід піридин-2-карбонової кислоти



10 Аналогічно проміжній сполуці 20, проміжну сполуку 23 (1,1 г, ESI-MS m/z: 246 (M+H)<sup>+</sup>) отримували з проміжної сполуки 19 (1,25 г).

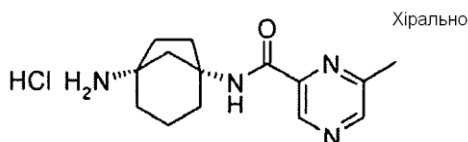
Проміжна сполука 24: ((1R, 5S)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід піридин-2-карбонової кислоти



15

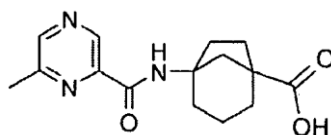
Аналогічно проміжній сполуці 20, проміжну сполуку 24 (1,05 г, ESI-MS m/z: 246 (M+H)<sup>+</sup>) отримували з проміжної сполуки 18 (1,2 г).

20 Проміжна сполука 25: Сіль HCl і ((1S, 5R)-5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти



25 Аналогічно проміжній сполуці 20, проміжну сполуку 25 (1,2 г, ESI-MS m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>) отримували з проміжної сполуки 13 (1,5 г).

Проміжна сполука 26: 5-(6-Метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота



30

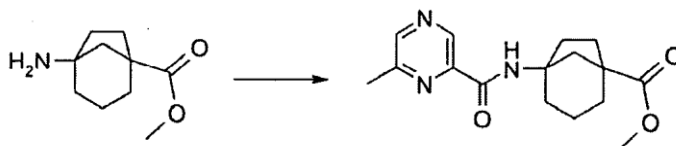
Проміжну сполуку 26 отримували за способом Схеми 8 (див. вище) таким чином.  
Стадія 1: Метил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат



35

До розчину метил-5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (10 г) в метанолі (150 мл) додавали 10 % Pd/C (1 г) і реакційну суміш перемішували в атмосфері  $H_2$  (1 атм) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар Celite і фільтрат концентрували. Залишок обробляли водною HCl (2 н, 200 мл) при 0 °C і потім екстрагували етилацетатом (3 × 100 мл) для видалення органічних забруднень. Водну фазу доводили до pH 9~10 насиченим  $Na_2CO_3$  і екстрагували сумішшю дихлорметану з метанолом (10/1, 3 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (100 мл) і розчином солі (100 мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 2,98 г метил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату у вигляді жовтої оливи. ESI-MS  $m/z$ : 184 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Метил-5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилат



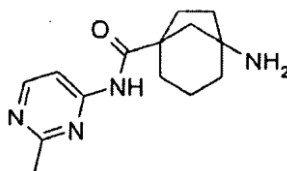
До розчину метил-5-амінобіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (0,98 г, 5,36 ммоль) і 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти (0,89 г, 6,45 ммоль) в DCM (30 мл) і TEA (2 мл) додавали PyBOP (3,35 г, 6,44 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додавали воду (30 мл) і суміш екстрагували DCM (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим  $NaHCO_3$  (50 мл) і розчином солі (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат: 1/1), отримуючи 1,28 г (79 %) метил-5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$ : 304 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: 5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота



Розчин метил-5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (1,28 г, 4,21 ммоль) і LiOH (0,15 г, 6,25 ммоль) в метанолі (30 мл) і  $H_2O$  (3 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом двох годин. Після охолодження до кімнатної температури метанол видаляли при зниженому тиску. Залишок розподіляли між водою (50 мл) і діетиловим етером (50 мл) для видалення органічних забруднень. Водну фазу доводили до pH 1~2, додаючи 2 н водну HCl, і потім екстрагували дихлорметаном (3 × 50 мл). Об'єднаний органічний шар промивали водою (50 мл) і розчином солі (50 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1,11 г (91 %) 5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини. ESI-MS  $m/z$ : 290 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 27: 5-аміно-N-(2-метилпіримідин-4-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



Проміжну сполуку 27 отримували за способом Схеми 9 (див. вище) таким чином.  
Стадія 1: 5-(Бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонова кислота



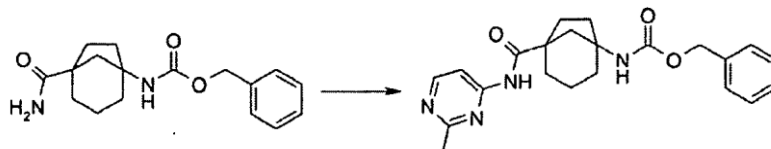
До розчину 5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксилату (10 г, 31,5 ммоль) в MeOH (150 мл) додавали NaOH (2 н, 50 мл) і реакційний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Органічний розчинник видаляли при зниженому тиску, а водний розчин, що залишився, екстрагували етилацетатом (20 мл) для видалення органічних забруднень і потім доводили до pH 3, додаючи 2 н водну HCl. Кислий водний розчин екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл) і об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, отримуючи 9 г (95 %) 5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти у вигляді безбарвної оливи, яка тужавіла після стояння при кімнатній температурі протягом ночі. ESI-MS m/z: 304 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Бензил-5-карбамоїлбіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамат



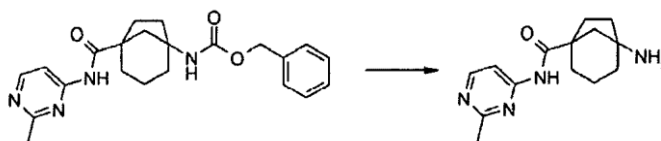
До розчину 5-(бензилоксикарбоніламіно)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (1,0 г, 3,3 ммоль) в DCM (30 мл) додавали по краплях оксалілхлорид (5 мл), а потім 2-3 краплі DMF. Після перемішування при кімнатній температурі протягом години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розчиняли в THF (30 мл) і через цей розчин барботували газоподібний NH<sub>3</sub>. Випадав осад білої твердої речовини, реакційну суміш продовжували перемішувати протягом 30 хв. Погасивши реакцію розчином солі (20 мл), суміш екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 1 г (100 %) бензил-5-карбамоїлбіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату у вигляді безбарвної оливи, яку без очищення використовували на наступній стадії. ESI-MS m/z: 303 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Бензил-5-(2-метилпіримідин-4-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамат



До суміші бензил-5-карбамоїлбіцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату (1 г, 3,3 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,6 г, 4,9 ммоль) і BINAP (200 мг, 0,3 ммоль) в толуолі (60 мл) додавали 4-хлор-2-метилпіримідин (430 мг, 3,3 ммоль), а потім Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (300 мг, 0,32 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C в атмосфері N<sub>2</sub> протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою колоночної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат: 4/1), отримуючи 1 г (77 %) бензил-5-(2-метилпіримідин-4-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату у вигляді блідо-жовтої оливи. ESI-MS m/z: 395 (M+H)<sup>+</sup>.

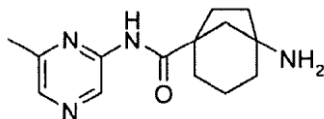
Стадія 4: 5-Аміно-N-(2-метилпіримідин-4-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



Розчин бензил-5-(2-метилпіримідин-4-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-ілкарбамату (1 г, 2,5 ммоль) в HBr/HOAc (33 %-вий розчин, 8 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом години і потім концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, розчиняли у водній HCl (6 н, 10 мл) і екстрагували етилацетатом (10 мл) для видалення

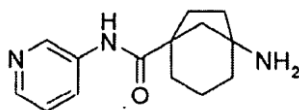
органічних забруднень. Водну фазу підлучували водним NaOH (6 н, 4 мл), а потім екстрагували DCM (4 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску, отримуючи 350 мг (66 %) 5-аміно-N-(2-метилпіримідин-4-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини ESI-MS m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>.

5 Проміжна сполука 28: 5-Аміно-N-(6-метилпіразин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



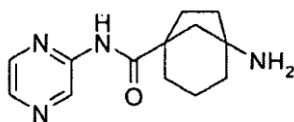
10 Аналогічно проміжній сполуці 27, отримували 520 мг проміжної сполуки 28. ESI-MS m/z: 261 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 29: 5-Аміно-N-піридин-3-ілбіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



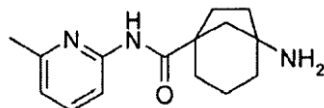
15 Аналогічно проміжній сполуці 27, отримували 175 мг проміжної сполуки 29. ESI-MS m/z: 246 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 30: 5-Аміно-N-піразин-2-ілбіцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



20 Аналогічно проміжній сполуці 27, отримували 110 мг проміжної сполуки 30. ESI-MS m/z: 247 (M+H)<sup>+</sup>.

Проміжна сполука 31: 5-Аміно-N-(6-метилпіридин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід



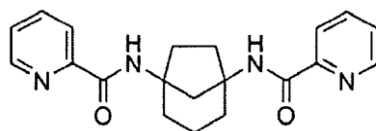
25

Аналогічно проміжній сполуці 27, отримували 530 мг проміжної сполуки 31. ESI-MS m/z: 260 (M+H)<sup>+</sup>.

3. Отримання сполук за цим винаходом

30 Якщо не вказано інше, всі початкові матеріали і реагенти отримували від комерційних постачальників, таких як Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO, USA), і їх філій і використовували без подальшого очищення.

Приклад 1: N, N'-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)-дипіколінамід



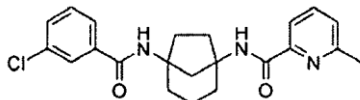
35

Сполуку Прикладу 1 з Таблиці 1 отримували з проміжної сполуки 1 за способом Схеми 1 (див. вище) таким чином.

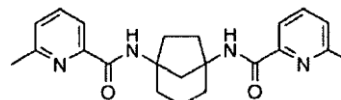
40 Суміш дигідрохлориду біцикло[3.2.1]октан-1,5-діаміну (20 мг, 0,094 ммоль) і піколінової кислоти (34,6 мг, 0,28 ммоль) в метиленхлориді (6 мл) обробляли триетиламіном (0,13 мл, 0,94 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом декількох хвилин. Додавали гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмиду (72,0 мг, 0,38 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (2,3 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли невеликою кількістю дихлорметану і

промивали водою. Органічний шар збирали, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою хроматографії, отримуючи 5,4 мг (16 %) бажаного продукту. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

- 5 Приклади 2 і 3: N-(5-(3-хлорбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіколінамід і N, N'-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)-біс-(6-метилпіколінамід)



Приклад 2



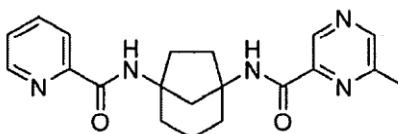
Приклад 3

- 10 Сполуки Прикладів 2 і 3 Таблиці 1 отримували з проміжної сполуки 1 за способом Схеми 2 (див. вище) таким чином.

- Суміш дигідрохлориду біцикло[3.2.1]октан-1,5-діаміну (100 мг, 0,469 ммоль), 6-метилпіколінової кислоти (64,3 мг, 0,47 ммоль) і 3-хлорбензойної кислоти (73,4 мг, 0,47 ммоль) в метиленхлориді (10 мл, 200 ммоль) обробляли триетиламіном (0,66 мл, 4,69 ммоль). Суміш  
15 перемішували протягом декількох хвилин. Додавали гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (360 мг, 1,88 ммоль) і 4-диметиламінопіридин (11,5 мг, 0,0938 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли невеликою кількістю дихлорметану і промивали водою. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений  
20 матеріал очищали в системі очищення за допомогою обернено-фазової рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (RP-HPLC/MS) (градієнт: ацетонітрил/вода, 25-95 % за 3,6 хв. з часом циклу 5 хв.; для відокремлення забруднень, що близько елюються в інтервалі 0,75-3,6 хв., застосовували пологий градієнт ацетонітрилу (30-58 %); швидкість потоку: 100 мл/хв.; у рухому фазу було додано 48 мМ форміату амонію; колонка: Inertsil® C18, 30 × 50 мм, розмір  
25 частинок 5 мкм), отримуючи 3,0 мг (2 %) [5-(3-хлорбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-іл]-аміду 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти (Приклад 2) і 7,0 мг (4 %) N, N'-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)-біс-(6-метилпіколінамід) (Приклад 3). Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Приклад 4: {5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти

30

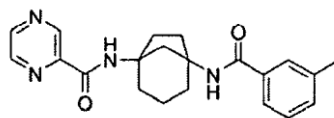


Сполуку Прикладу 4 з Таблиці 1 отримували з проміжної сполуки 2 за способом Схеми 3 (див. вище) таким чином.

- 35 Суміш гідрохлориду (5-амінобіцикло[3.2.1]окт-1-іл)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти (15 мг, 0,05 ммоль), піколінової кислоти (6,2 мг, 0,05 ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)-фосфонію (22,4 мг, 0,05 ммоль) і триетиламіну (0,02 мл, 0,15 ммоль) в метиленхлориді (2,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і залишок, отриманий в результаті цього, очищали в системі очищення за допомогою обернено-фазової рідинної хроматографії/мас-  
40 спектрометрії (RP-HPLC/MS) (градієнт: ацетонітрил/вода, 19-95 % за 3,5 хв. з часом циклу 5 хв.; для відокремлення забруднень, що близько елюються в інтервалі 0,65-3,2 хв., застосовували пологий градієнт ацетонітрилу (25-48 %); швидкість потоку: 100 мл/хв.; у рухому фазу було додано 48 мМ форміату амонію; колонка: Inertsil® C18, 30 × 50 мм, розмір частинок 5 мкм (GL  
45 Sciences)), отримуючи 8 мг (40 %) бажаного продукту. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Аналогічно сполуці Прикладу 4, були отримані сполуки Прикладів 5-8 Таблиці 1 з комерційно доступних 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти, 3-фторбензойної кислоти, 4-фторбензойної кислоти і 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти, початкові кількості яких складали 0,05-2 ммоль. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

- 50 Приклад 98: N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід



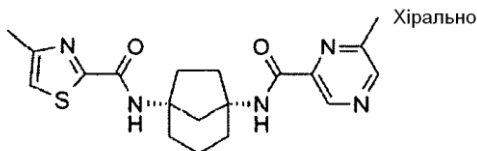
Сполуку Прикладу 98 Таблиці 1 отримували з проміжної сполуки 9 за способом Схеми 3 (див. вище) таким чином.

5 До розчину проміжної сполуки 9 (25 мг, 0,11 ммоль) і 3-метилбензойної кислоти (23 мг, 0,15 ммоль) в DMF (5 мл) додавали DIPEA (78 мг, 0,66 ммоль) і HATU (54 мг, 0,15 ммоль). Після однієї години перемішування при кімнатній температурі додавали воду (20 мл) і розчин екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті  
10 цього, очищали в системі очищення за допомогою обернено-фазової рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (RP-HPLC/MS) (рухома фаза: А) 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> у воді; В) ацетонітрил; градієнт: 32-37 % В за 17 хв., 37-95 % В за 0,2 хв., потім витримка при 95 % В протягом 4 хв., назад до 10 % В за 0,2 хв., зупинка при 24 хв.; швидкість потоку: 30 мл/хв.; серія з двох сполучених колонок Shimadzu prc-ods 20 × 250 мм, 15 мкм), отримуючи 10 мг (27 %) N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Аналогічно сполуці Прикладу 98, були отримані сполуки Прикладів 9-19, 20-34, 35-48, 49-51, 52-64, 65-79, 80-93, 94-103 і 104-115 Таблиці 1 з комерційно доступних карбонових кислот і аміних проміжних сполук 5, 3, 4, 6, 7, 8, 4, 11, 9 і 10, початкові кількості яких складали 0,1-2  
20 ммоль, вихід - 20-80 %, відповідно. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Аналогічно сполуці Прикладу 4, були отримані сполуки Прикладів 116-121, 122-131, 141-150 і 151-155 Таблиці 1 з комерційно доступних карбонових кислот і хіральних аміних проміжних сполук 22, 21, 23 і 25, початкові кількості яких складали 0,1-1 ммоль, вихід - 40-70 %, відповідно. Абсолютна стереохімія цих сполук була приписана довільно. Аналітичні дані наведені в Таблиці  
25 3.

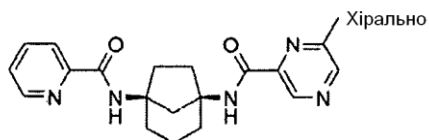
Приклад 133. {(1S, 5R)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти



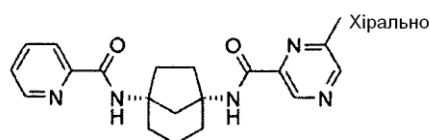
30 До розчину трет-бутилового естеру {(1R, 5S)-5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-карбамінової кислоти (проміжна сполука 13, 0,050 г, 0,14 ммоль) в 1 мл метиленхлориду додавали 4 М хлориду водню в 1,4-діоксані (0,5 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до  
35 сухого стану. Залишок, отриманий в результаті цього, розчиняли в метиленхлориді (1,0 мл) і додавали 4-метил-1,3-тіазол-2-карбонову кислоту (19,8 мг, 0,14 ммоль), триетиламін (7,73 мкл, 0,56 ммоль) і гексафторфосфат бензотріазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)-фосфонію (61,4 мг, 0,14 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали на системі CombiFlash® (гексан/етилацетат: від 100/0 до 10/90 за 10 хв., потім гексан/етилацетат: 10/90), отримуючи 31 мг (58 %) {(1S, 5R)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-аміду 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Аналогічно сполуці Прикладу 133, були отримані сполуки Прикладів 132, 134 і 135 Таблиці 1 з проміжної сполуки 13 і комерційно доступних карбонових кислот, початкові кількості яких  
45 складали приблизно 0,15 ммоль, вихід - приблизно 60 %; сполуки Прикладів 136-140 Таблиці 1 були отримані з приблизно 0,15 ммоль проміжної сполуки 12 і комерційно доступних карбонових кислот з виходом приблизно 60 %. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Приклади 158 і 159: {(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти і {(1S, 5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти  
50



158

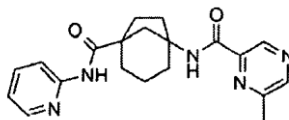


159

Сполуку Прикладу 8 (0,37 г, 1,0 ммоль) розділяли в системі хіральної ВЕРХ (колонка: 30 × 150 мм OJ (Chiral Technologies Inc); розчинник: EtOH/гексан: 10/90; детектор: УФ при 290 нм, швидкість потоку: 14 мл/хв.). Фронтальний пік був довільно прийнятий за {(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти (Приклад 158, 56 мг), а задній пік був довільно прийнятий за {(1S, 5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти (Приклад 159, 81 мг).

Аналогічним чином, сполуки Прикладів 156 (31 мг) і 157 (33 мг) Таблиці 1 були отримані розділенням сполуки Прикладу 8, сполуки Прикладів 160 (90 мг) і 161 (90 мг) Таблиці 1 були отримані розділенням сполуки Прикладу 6, а сполуки Прикладів 162 (50 мг) і 163 (66 мг) Таблиці 1 були отримані розділенням сполуки Прикладу 99, відповідно. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Приклад 164: 6-Метил-N-{5-[(піридин-2-іламіно)-карбоніл]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-піразин-2-карбоксамід



Сполуку Прикладу 164 Таблиці 2 отримували з проміжної сполуки 26 за способом Схеми 4 (див. вище) таким чином.

До розчину 5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 26, 100 мг, 0,35 ммоль) і піридин-2-аміну (39 мг, 0,41 ммоль) в DMF (5 мл) додавали НАТУ (158 мг, 0,41 ммоль) і DIPEA (0,5 мл). Після однієї години перемішування при кімнатній температурі додавали воду (20 мл) і розчин екстрагували етилацетатом (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при зниженому тиску. Залишок, отриманий в результаті цього, очищали за допомогою колоночної хроматографії (сілікагель, петролейний ефір/етилацетат: 2/1), отримуючи 35 мг (27 %) 6-метил-N-{5-[(піридин-2-іламіно)-карбоніл]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-піразин-2-карбоксаміду у вигляді білої твердої речовини. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Аналогічно сполуці Прикладу 164, сполуки 165-168 Таблиці 2 були отримані з приблизно 0,3-0,6 ммоль проміжної сполуки 26 і комерційно доступних гетероарильних амінів. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Застосовуючи процедуру, описану для отримання сполуки Прикладу 98, були синтезовані сполуки Прикладів 169-177, 178-182, 183-185, 186 і 187 Таблиці 2 з комерційно доступних карбонових кислот і аміних проміжних сполук 31, 27, 28, 29 і 30, відповідно. Аналітичні дані наведені в Таблиці 3.

Таблиця 1

Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
1		N, N-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)дипіколінамід
2		[5-(3-хлорбензоїламіно)біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
3		N, N-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)біс-(6-метилпіколінамід)

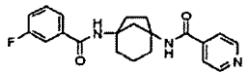
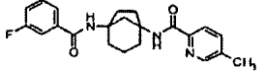
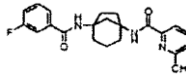
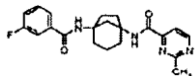
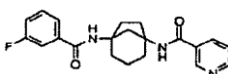
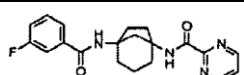
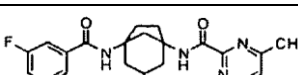
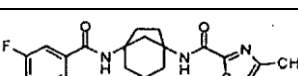
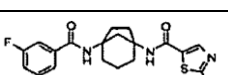
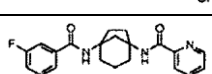
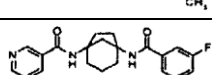
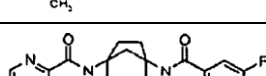
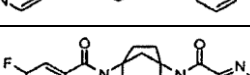
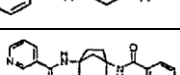
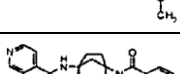
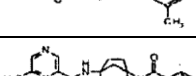
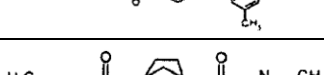

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
4		{5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
5		N, N-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)біс-(6-метилпіразин-2-карбоксамід)
6		[5-(3-фторбензоїламіно)біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
7		[5-(4-фторбензоїламіно)біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
8		{5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти
9		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилпіримідин-2-карбоксамід
10		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
11		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
12		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
13		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-2-метилпіримідин-4-карбоксамід
14		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилтіазол-2-карбоксамід
15		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-2-метилтіазол-5-карбоксамід
16		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-фторпіколінамід
17		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилпіколінамід
18		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилпіколінамід
19		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилнікотинамід
20		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
21		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід

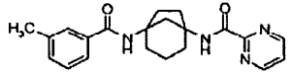
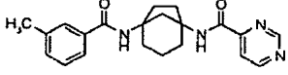
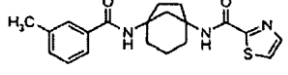
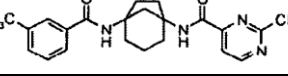
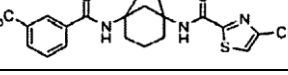
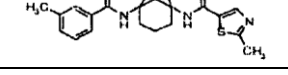
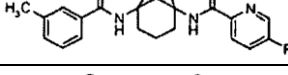
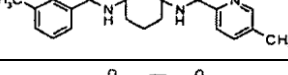
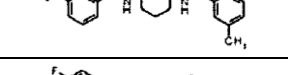
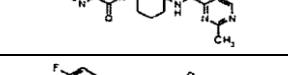
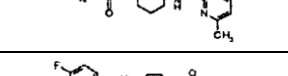
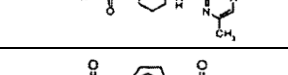
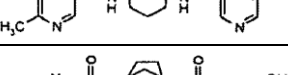
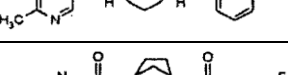

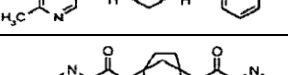
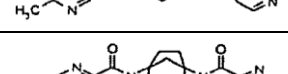
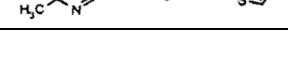


Таблиця 1

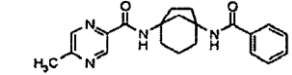
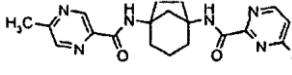
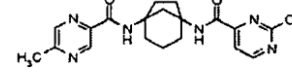
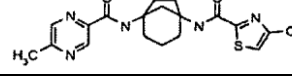
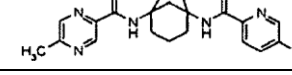
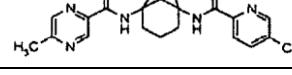
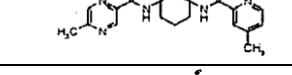
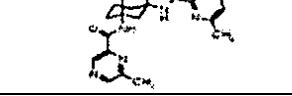
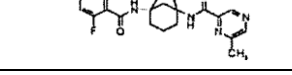
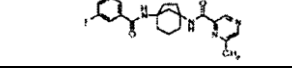
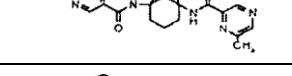
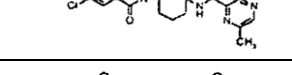
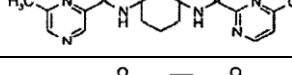
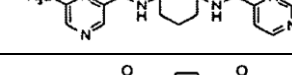
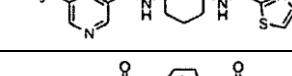
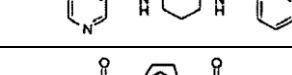
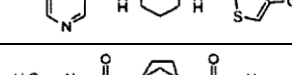
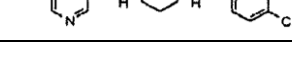
## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
22		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-ізонікотинамід
23		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилпіколінамід
24		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіколінамід
25		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-2-метилпіримідин-4-карбоксамід
26		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-нікотинамід
27		N-(5-[(3-фторбензоїл)аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил)-піримідин-2-карбоксамід
28		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилпіримідин-2-карбоксамід
29		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилтіазол-2-карбоксамід
30		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-2-метилтіазол-5-карбоксамід
31		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-4-метилпіколінамід
32		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилнікотинамід
33		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
34		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
35		N-(5-(3-метилбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-нікотинамід
36		N-(5-(3-метилбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-ізонікотинамід
37		6-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід
38		4-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-2-карбоксамід
39		5-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)нікотинамід

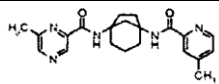
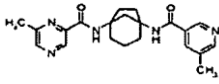
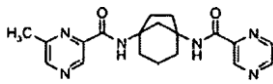
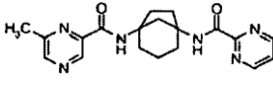
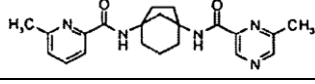
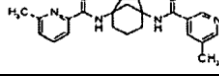
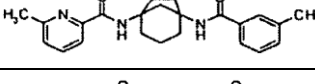
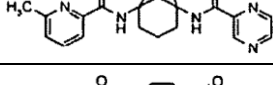
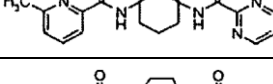
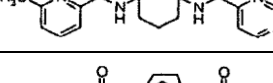
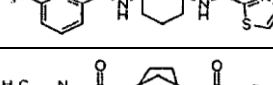
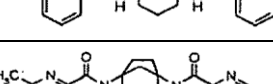
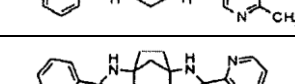
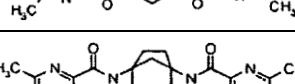
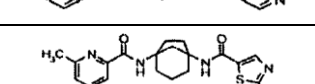
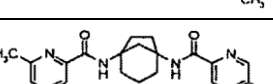
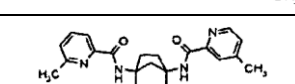

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
40		N-(5-(3-метилбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
41		N-(5-(3-метилбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
42		N-(5-(3-метилбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
43		2-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-4-карбоксамід
44		4-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід
45		2-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-5-карбоксамід
46		5-фтор-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід
47		5-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід
48		4-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід
49		N-(5-(5-фторпіколінамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-2-метилпіримідин-4-карбоксамід
50		5-фтор-N-(5-(6-метилпіколінамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід
51		N-(5-(5-фторпіколінамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
52		5-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід
53		5-метил-N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід
54		N-(5-(3-фторбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід
55		N-(5-(3-хлорбензамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід
56		N-(5-([(5-метилпіразин-2-іл)карбоніл]-аміно)-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
57		N-(5-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід

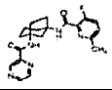
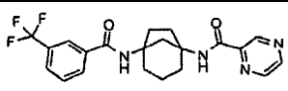
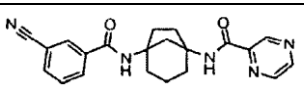
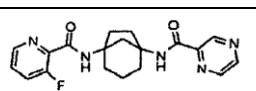
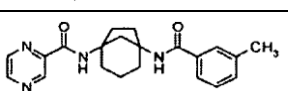
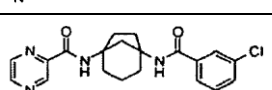
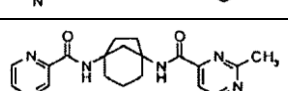
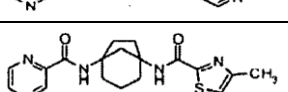
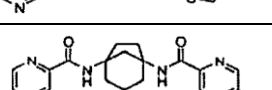
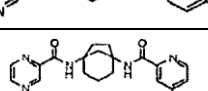
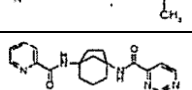
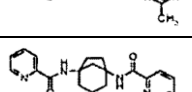
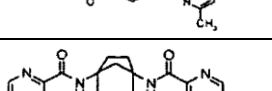
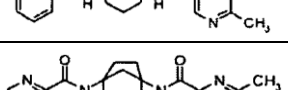
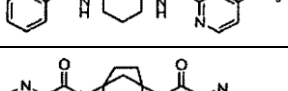
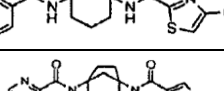

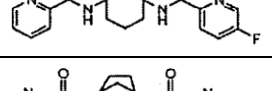
## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
58		N-(5-бензамідобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід
59		4-метил-N-(5-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
60		2-метил-N-(5-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
61		5-метил-N-(5-([(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)-карбоніл]-аміно)-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
62		N-(5-([(5-фторпіридин-2-іл)-карбоніл]-аміно)-біцикло[3.2.1]окт-1-іл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід
63		5-метил-N-(5-(5-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
64		5-метил-N-(5-(4-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
65		N-(5-(3-фтор-6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
66		N-(5-(2-фторбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
67		N-(5-(3,5-дифторбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
68		6-метил-N-(5-(нікотинамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
69		N-(5-(3-хлорбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
70		4-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
71		N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
72		N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
73		N-(5-бензамідобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіразин-2-карбоксамід
74		4-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
75		6-метил-N-(5-(5-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
76		6-метил-N-(5-(4-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
77		6-метил-N-(5-(5-метилнікотинамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
78		6-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
79		N-(5-(6-метилпіразин-2-карбоксамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
80		6-метил-N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
81		6-метил-N-(5-(5-метилнікотинамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
82		6-метил-N-(5-(3-метилбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
83		N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
84		N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
85		N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
86		N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
87		N-(5-бензамідобіцикло[3.2.1]октан-1-іл)-6-метилпіколінамід
88		5-метил-N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
89		4-метил-N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
90		2-метил-N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
91		2-метил-N-(5-(6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-5-карбоксамід
92		6-метил-N-(5-(5-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
93		6-метил-N-(5-(4-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід

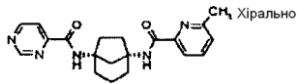
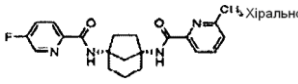
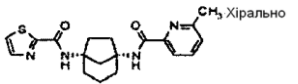
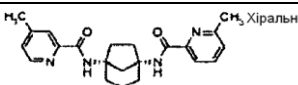
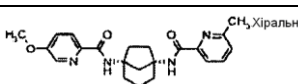
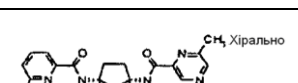
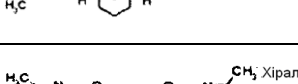
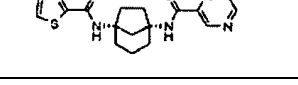
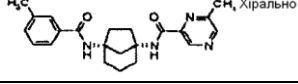
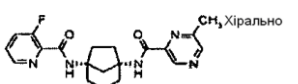
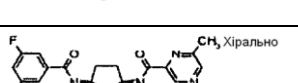
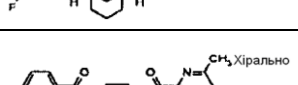
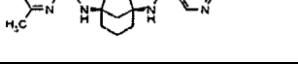
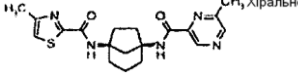
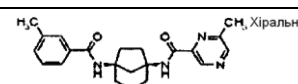
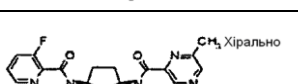
## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
94		N-(5-(3-фтор-6-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
95		[5-(3-трифторметилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піразин-2-карбонової кислоти
96		[5-(3-ціано-бензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піразин-2-карбонової кислоти
97		{5-[(3-фторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід піразин-2-карбонової кислоти
98		N-(5-(3-метилбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
99		N-(5-(3-хлорбензамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
100		2-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
101		4-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
102		N-(5-(5-фторпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
103		N-(5-(4-метилпіколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
104		2-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
105		6-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
106		5-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
107		4-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-2-карбоксамід
108		4-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
109		2-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-5-карбоксамід
110		5-фтор-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
111		5-метил-N-(5-(піколінамід)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід

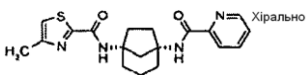
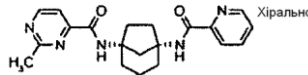
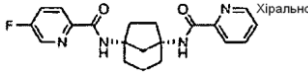
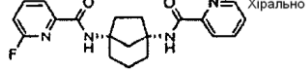
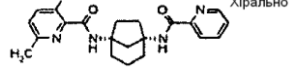
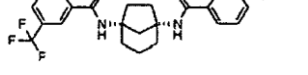
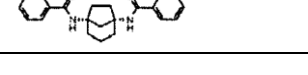
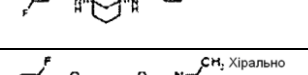
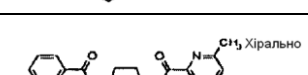
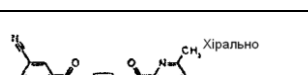
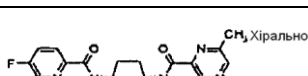
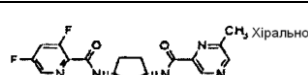
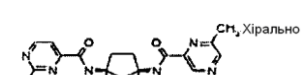

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
112		4-метил-N-(5-(піколінамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
113		N-(5-(5-метилнікотинамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
114		N-(5-(3-метилбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
115		N-(5-(3-хлорбензамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
116		{{(1S, 5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 3-фтор-6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
117		[(1R, 5S)-5-(3-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
118		[(1R, 5S)-5-(3-метилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
119		{{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
120		{{(1S, 5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти
121		{{(1S, 5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід піримідин-4-карбонової кислоти
122		((1S, 5R)-5-бензоїламінобіцикло[3.2.1]окт-1-ил)-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
123		{{(1R, 5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 3-фтор-6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
124		{{(1R, 5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 2-метил-піримідин-4-карбонової кислоти
125		[(1S, 5R)-5-(3-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
126		{{(1S, 5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
127		{{(1R, 5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід піримідин-4-карбонової кислоти
128		5-фтор-N-((1R, 5S)-5-(6-метилпіколінамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
129		{{(1S, 5R)-5-[(тіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
130		6-метил-N-((1R, 5S)-5-(4-метилпіколінамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
131		5-метокси-N-((1R, 5S)-5-(6-метилпіколінамідо)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
132		{{(1S, 5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
133		{{(1S, 5R)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
134		[(1S, 5R)-5-(3-метилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
135		{{(1S, 5R)-5-[(3-фторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
136		[(1R, 5S)-5-(3,5-дифторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
137		{{(1R, 5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
138		{{(1R, 5S)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
139		[(1R, 5S)-5-(3-метилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
140		{{(1R, 5S)-5-[(3-фторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
141		[(1S, 5R)-5-(3-метилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піридин-2-карбонової кислоти
142		[(1S, 5R)-5-(3-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піридин-2-карбонової кислоти

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
143		{{(1S, 5R)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід піридин-2-карбонової кислоти
144		{{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти
145		{{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти
146		{{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-фторпіридин-2-карбонової кислоти
147		{{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 3-фтор-6-метилпіридин-2-карбонової кислоти
148		[(1S, 5R)-5-(3-трифторметилбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піридин-2-карбонової кислоти
149		[(1S, 5R)-5-(3-ціано-бензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піридин-2-карбонової кислоти
150		[(1S, 5R)-5-(3-ціано-5-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піридин-2-карбонової кислоти
151		[(1S, 5R)-5-(2,5-дифторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
152		{{(1S, 5R)-5-[(6-фторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
153		[(1S, 5R)-5-(3-ціано-5-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
154		{{(1S, 5R)-5-[(5-фторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
155		{{(1S, 5R)-5-[(3,5-дифторпіридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
156		{{(1S, 5R)-5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти



Таблиця 1

## Сполуки формули (I-A)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
157		{(1R, 5S)-5-[(6-метилпіразин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти
158		{(1R, 5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
159		{(1S, 5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)-аміно]-біцикло[3.2.1]окт-1-ил}-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
160		[(1R, 5S)-5-(3-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
161		[(1S, 5R)-5-(3-фторбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти
162		[(1S, 5R)-5-(3-хлорбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піразин-2-карбонової кислоти
163		[(1R, 5S)-5-(3-хлорбензоїламіно)-біцикло[3.2.1]окт-1-ил]-амід піразин-2-карбонової кислоти

Таблиця 2

## Сполуки формули (I-B)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
164		6-метил-N-(5-(піридин-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
165		6-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
166		6-метил-N-(5-(2-метилпіримідин-4-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
167		6-метил-N-(5-(4-метилтіазол-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
168		6-метил-N-(5-(тіазол-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
169		6-метил-N-(5-(6-метилпіридин-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
170		2-метил-N-(5-(6-метилпіридин-2-ілкарбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід

## Сполуки формули (I-B)

№ прикладу	Структура	Хімічна назва
171		4-метил-N-(5-(6-метилпіридин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
172		N-(5-(6-метилпіридин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
173		5-метил-N-(5-(6-метилпіридин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
174		N-(5-(6-метилпіридин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піразин-2-карбоксамід
175		5-(3-метилбензамідо)-N-(6-метилпіридин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
176		5-(3-хлорбензамідо)-N-(6-метилпіридин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
177		N-(5-(6-метилпіридин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
178		6-метил-N-(5-(2-метилпіримідин-4-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
179		2-метил-N-(5-(2-метилпіримідин-4-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піримідин-4-карбоксамід
180		4-метил-N-(5-(2-метилпіримідин-4-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
181		5-(3-метилбензамідо)-N-(2-метилпіримідин-4-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
182		5-(3-хлорбензамідо)-N-(2-метилпіримідин-4-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
183		6-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-піколінамід
184		4-метил-N-(5-(6-метилпіразин-2-іл)карбамоїл)-біцикло[3.2.1]октан-1-іл)-тіазол-2-карбоксамід
185		5-(3-хлорбензамідо)-N-(6-метилпіразин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
186		5-(3-хлорбензамідо)-N-(піридин-3-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід
187		5-(3-хлорбензамідо)-N-(піразин-2-іл)-біцикло[3.2.1]октан-1-карбоксамід

Таблиця 3

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
1	8,23 (с, 2H), 8,15-8,19 (м, 2H), 7,81-7,86 (м, 2H), 7,38-7,43 (м, 4H), 2,75-2,80 (м, 1H), 2,05-2,30 (м, 7H), 1,77-1,92 (м, 4H)	351
2	8,29 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,36 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,24-7,28 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,72-2,77 (м, 1H), 2,57 (с, 6H), 2,02-2,30 (м, 7H), 1,77-1,90 (м, 4H)	398
3	8,31 (с, 2H), 7,97 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,71 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 2H), 2,75-2,80 (м, 1H), 2,56 (с, 6H), 2,17-2,27 (м, 5H), 2,09-2,15 (м, 2H), 1,77-1,91 (м, 4H)	379
4	9,17 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,51-8,54 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,01-2,35 (м, 7H), 1,76-1,95 (м, 4H)	366
5	9,18 (с, 2H), 8,60 (с, 2H), 8,00 (с, 2H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,60 (с, 6H), 2,16-2,30 (м, 5H), 2,06-2,12 (м, 2H), 1,77-1,93 (м, 4H)	381
6	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36-7,49 (м, 3H), 7,15-7,22 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,01-2,30 (м, 7H), 1,75-1,92 (м, 4H)	383
7	9,16 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,71-7,76 (м, 2H), 7,06-7,13 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,11-2,29 (м, 5H), 2,01-2,09 (м, 2H), 1,75-1,92 (м, 4H)	383
8	9,18 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,05-2,29 (м, 7H), 1,75-1,92 (м, 4H)	381
9	8,67 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26-7,25 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,21-1,80 (м, 11H)	399
10	8,86 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,73 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,35-7,31 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,23-1,79 (м, 11H)	385
11	9,21 (с, 1H), 8,96 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,08 (дд, J=5,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,36 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,75 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,27-1,81 (м, 11H)	385
12	7,82 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,59 (дд, J=7,5 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 3H), 6,34 (с, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 11H)	390
13	8,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,87 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,70 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,45-7,27 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 2,77-2,73 (м, 4H), 2,24-1,81 (м, 11H)	399

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
14	7,71 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 2,70 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,24-1,78 (м, 11H)	404
15	7,92 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,58-7,33 (м, 3H), 6,26 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,71-2,66 (м, 4H), 2,19-1,74 (м, 11H)	404
16	8,36 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,35-8,17 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 2,73 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,26-1,75 (м, 11H)	402
17	8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,45-7,43 (м, 1H), 7,36-7,33 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,73 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,19-1,77 (м, 11H)	398
18	8,37 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,47-7,20 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 2,73-2,69 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,28-1,80 (м, 11H)	398
19	8,71 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,60 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,39 (с, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,21-1,80 (м, 11H)	398
20	9,38 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,50 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 3H), 7,20-7,18 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 5H), 2,06-2,01 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 4H)	369
21	8,53 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,18 (т, J=1,5 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,30-1,80 (м, 11H)	368
22	8,75 (с, 2H), 7,61 (с, 2H), 7,47-7,38 (м, 3H), 7,21-7,19 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,25-1,83 (м, 11H)	368
23	8,34 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,21-1,78 (м, 10H)	382
24	8,36 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 3H), 7,28-7,26 (м, 1H), 7,19 (т, J=1,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 5H), 2,09-2,06 (м, 2H), 1,86-1,82 (м, 4H)	382
25	8,77 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,80 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 3H), 7,12-7,09 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,70-2,66 (м, 4H), 2,17-1,72 (м, 11H)	383
26	8,94 (с, 1H), 8,72 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,08-8,06 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,20-7,18 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 5H), 2,05-2,00 (м, 2H), 1,87-1,79 (м, 4H)	368

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
27	8,87 (д, J=4,5 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,50-7,38 (м, 4H), 7,21-7,18 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,27-2,15 (м, 5H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,92-1,67 (м, 4H)	369
28	8,67 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 6,38 (с, 1H), 2,71 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,25-1,79 (м, 11H)	383
29	7,47-7,37 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,18 (т, J=8,5 Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,71 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,25-1,80 (м, 11H)	388
30	7,91 (с, 1H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 2,71-2,67 (м, 4H), 2,20-1,79 (м, 11H)	388
31	8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,28-1,78 (м, 11H)	382
32	8,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,23-1,81 (м, 11H)	382
33	9,21 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,09 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 3H), 7,20-7,17 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,75 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,27-1,79 (м, 11H)	369
34	7,83 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 2H), 7,39-7,38 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,72 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,26-1,78 (м, 11H)	374
35	8,94 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,49 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,73-2,71 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,26-1,67 (м, 11H)	364
36	8,74 (д, J=5,5 Гц, 2H), 7,60-7,49 (м, 4H), 7,31-7,30 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,74-2,72 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,28-1,78 (м, 11H)	364
37	9,16 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24-1,78 (м, 11H)	379
38	8,67 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 2,71-2,69 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,23-1,80 (м, 11H)	379
39	8,73 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,41 (с, 6H), 2,26-1,84 (м, 11H)	378
40	8,86 (д, J=5,0 Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,43 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,27-1,83 (м, 11H)	365

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
41	9,21 (с, 1H), 8,97 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,28-1,80 (м, 11H)	365
42	7,82 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 2,70-2,68 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,25-1,79 (м, 11H)	370
43	8,85 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 2,77-2,73 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,24-1,80 (м, 11H)	379
44	7,54 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,71-2,69 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,26-1,77 (м, 11H)	384
45	7,91 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,96 (с, 1H), 2,72-2,67 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,23-1,78 (м, 11H)	384
46	8,36 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,26-1,81 (м, 11H)	382
47	8,33 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,40 (с, 6H), 2,30-1,79 (м, 11H)	378
48	8,37 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,27-1,80 (м, 11H)	378
49	8,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,56-7,52 (м, 1H), 2,80-2,78 (м, 4H), 2,28-1,60 (м, 11H)	384
50	8,37 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,26-2,05 (м, 7H), 1,88-1,84 (м, 4H)	383
51	9,17 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,36 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 2,79-2,76 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,28-1,80 (м, 11H)	384
52	9,25 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	381
53	9,25 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 2,74 (д, J=9,5 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,28-1,83 (м, 11H)	379
54	9,25 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,28-1,83 (м, 11H)	383

Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
55	9,25 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,36 (м, 3H), 6,17 (с, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,25-1,82 (м, 11H)	399
56	9,25-9,22 (м, 2H), 8,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,11-8,09 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 2,79 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,28-1,86 (м, 11H)	367
57	9,25 (с, 1H), 8,36 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,56 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 2,76 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,27-1,81 (м, 11H)	372
58	9,25 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74-7,72 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 3H), 6,22 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	365
59	9,25 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,0 Гц, 1H); 8,36 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,27-1,82 (м, 11H)	381
60	9,25 (с, 1H), 8,86 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 2,80-2,78 (м, 4H), 2,66 (с, 3H), 2,28-1,85 (м, 11H)	381
61	9,24 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	386
62	9,25 (с, 1H), 8,37-8,19 (м, 3H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	384
63	9,25 (с, 1H), 8,35-8,34 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 8,05 (д, J=10,5 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64-7,62 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,29-1,83 (м, 11H)	380
64	9,25 (с, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,23-7,22 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,29-1,81 (м, 11H)	380
65		398
66	9,17 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,06-8,00 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,87-6,85 (м, 1H), 2,74-2,72 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,24-1,79 (м, 11H)	383
67	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,93 (т, J=3,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,26-2,14 (м, 5H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 4H)	401
68	9,10 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,65 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,32-7,30 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,72-2,71 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,20-1,74 (м, 11H)	366
69	9,09 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 2,69-2,67 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,21-1,75 (м, 11H)	399

Таблиця 3

Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
70	9,19 (с, 1H), 8,69 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,28-1,62 (м, 11H)	381
71	9,23 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-1,86 (м, 11H)	367
72	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,27-1,83 (м, 11H)	372
73	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,50-7,41 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,25-1,83 (м, 11H)	365
74	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	386
75	9,17 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,30-1,83 (м, 11H)	380
76	9,18 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,02 (д, J=10,0 Гц, 2H), 7,24 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,25-1,83 (м, 11H)	380
77	9,17 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,77 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	380
78	9,40 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,76 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,52 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 2,82 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,29-1,86 (м, 11H)	367
79	9,18 (с, 1H), 8,88 (д, J=2,0 Гц, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,20 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 2,79 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,29-1,82 (м, 11H)	367
80	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,75-7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 2,81-2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,25-1,85 (м, 11H)	380
81	8,74 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	379
82	8,30 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 3H), 6,21 (с, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 2,21-1,81 (м, 11H)	378



Таблиця 3

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
83	9,40 (с, 1H), 8,75 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,52 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98-7,97 (м, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,28-1,82 (м, 11H)	366
84	8,87-8,86 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=5,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 2,78-2,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,28-1,82 (м, 11H)	366
85	9,23 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17-8,10 (м, 2H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,28-1,82 (м, 11H)	366
86	8,30 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,28-1,82 (м, 11H)	371
87	8,31 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74-7,71 (м, 3H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,27 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,28-1,82 (м, 11H)	364
88	9,26 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,36-8,32 (м, 2H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	380
89	8,68 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 2,27-1,82 (м, 11H)	380
90	8,86 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 2,81-2,78 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,30-1,84 (м, 11H)	380
91	8,28 (с, 1H), 7,97 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 2,74-2,72 (м, 4H), 2,57 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	385
92	8,34 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	379
93	8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 2,78-2,76 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	379
94		384
95	9,38 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89-7,97 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 1,78-2,35 (м, 11H)	419
96	9,38 (с, 1H), 8,75 (м, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89-7,99 (м, 2H), 7,78 (м, 1H), 7,57 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	376

Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
97	9,40 (с, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,90-7,99 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,07 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	370
98	9,38 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50-7,49 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,31-7,30 (д, J=5,5 Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,25-1,82 (м, 11H)	365
99	9,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,52-8,51 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,61-7,60 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,48-7,46 (м, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,27-1,82 (м, 11H)	385
100	9,39 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,85 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,28-1,84 (м, 11H)	367
101	9,39 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	372
102	9,38 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,27-1,84 (м, 11H)	370
103	9,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,52 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,24 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,22-1,84 (м, 11H)	366
104	8,85 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,54-8,53 (м, 1H), 8,23-8,17 (м, 3H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 1H), 2,80-2,78 (м, 4H), 2,23-1,82 (м, 11H)	366
105	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,27-1,82 (м, 11H)	365
106	9,25 (с, 1H), 8,84 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,18 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,92-7,84 (м, 2H), 7,43 (дд, J=12,0 Гц, 5,0 Гц, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,25-1,57 (м, 11H)	366
107	8,69 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23-8,17 (м, 3H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 2,77-2,74 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,26-1,82 (м, 11H)	366
108	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,22-8,17 (м, 2H), 7,85 (м, 1H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	371
109	8,53 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,21-8,16 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,86-7,83 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 2,74-2,72 (м, 4H), 2,29-1,78 (м, 11H)	371

Таблиця 3

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
110	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,27-8,18 (м, 3H), 8,06 (с, 1H), 7,86 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 2,78-2,76 (м, 1H), 2,27-1,84 (м, 11H)	369
111	8,52 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,82 (м, 1H), 7,64 (дд, J=8,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,27-1,80 (м, 11H)	365
112	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,25 (м, 2H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,27-1,84 (м, 11H)	365
113	8,73 (с, 1H), 8,54 (д, J=5,0 Гц, 2H), 8,23-8,16 (м, 2H), 7,89-7,84 (м, 2H), 7,44-7,42 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32-1,81 (м, 11H)	365
114	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,44-7,27 (м, 3H), 6,22 (с, 1H), 2,75-2,73 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,40-1,80 (м, 11H)	364
115	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,27 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,30-1,80 (м, 11H)	384
116	8,35 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24-7,43 (м, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,30 (м, 11H)	397
117	8,28 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,50 (м, 3H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,19 (т, J=1,0 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,74-2,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	382
118	8,30 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,60 (м, 2H), 7,22-7,32 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,72-2,78 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	378
119	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	365
120	8,86 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	380
121	9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09-8,12 (м, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 2,75-2,82 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	366

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
122	8,40 (с, 1H), 8,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74-7,79 (м, 3H), 7,41-7,54 (м, 3H), 7,27 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,76-2,32 (м, 1H)	364
123	8,35 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24-7,43 (м, 3H), 2,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,30 (м, 11H)	397
124	8,86 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 2,75-2,83 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	380
125	8,28 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,50 (м, 3H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,19 (т, J=1,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,72-2,78 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	382
126	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,87-7,83 (м, 1H), 7,73-7,70 (м, 1H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 2,77-2,79 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	365
127	9,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,98 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,09-8,12 (м, 1H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,30 (м, 1H), 2,75-2,82 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	366
128	8,37 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17-8,22 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 1H), 2,73-2,80 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,30 (м, 11H)	383
129	8,35 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,24-7,32 (м, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	371
130	8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89-8,02 (м, 2H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,33 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,75-2,28 (м, 11H)	379
131	8,32 (с, 1H), 8,20 (м, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (м, 1H), 7,70 (т, J=8,0 Гц), 7,23-7,29 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,78 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,78-2,30 (м, 11H)	395
132	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98-8,03 (м, 2H), 7,72-7,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,82-2,32 (м, 11H)	380
133	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,80-2,32 (м, 11H)	386
134	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	379

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
135	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,82-8,09 (м, 4H), 7,06-7,12 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	384
136	9,16 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,20-7,30 (м, 2H), 6,89-6,97 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,31 (м, 11H)	401
137	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,98-8,03 (м, 2H), 7,72-7,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,82-2,32 (м, 11H)	380
138	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,80-2,32 (м, 11H)	386
139	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,50-7,60 (м, 1H), 7,28-7,40 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	379
140	9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,82-8,09 (м, 4H), 7,06-7,12 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	384
141	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,53 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,27-7,50 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	364
142	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,50 (м, 4H), 7,16-7,22 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	368
143	8,54 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,48 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	371
144	8,86 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,52-8,58 (м, 1H), 8,18-8,32 (м, 3H), 7,83-7,92 (м, 2H), 7,40-7,50 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	366
145	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20-8,45 (м, 4H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,44-7,60 (м, 2H), 2,76-2,81 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	369
146	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,80-8,20 (м, 5H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,06-7,12 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	369
147	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,47 (м, 3H), 2,75-2,82 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	383
148	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,0 (с, 1H), 7,40-7,98 (м, 5H), 6,25 (с, 1H), 2,80 (м, 1H), 1,78-2,40 (м, 11H)	418
149	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40-8,05 (м, 6H), 6,25 (с, 1H), 2,75-2,80 (м, 1H), 1,78-2,40 (м, 11H)	375

Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
150	8,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,42-7,78 (м, 3H), 6,20 (с, 1H), 2,80 (м, 1H), 1,78-2,40 (м, 11H)	393
151	9,18 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,07-7,20 (м, 2H), 6,81-6,90 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	401
152	9,20 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,95-8,11 (м, 3H), 7,76 (с, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	384
153	9,20 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 7,48-7,54 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,78-2,40 (м, 11H)	408
154	9,17 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,36 (д, J=3,0 Гц, 1H), 8,18-8,21 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 2,76-2,79 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	384
155	9,16 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,25-8,30 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	402
156	9,18 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	381
157	9,18 (с, 1H), 8,85 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,77-2,83 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	381
158	9,17 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,51-8,54 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	366
159	9,17 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,51-8,54 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,82-7,87 (м, 1H), 7,39-7,44 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	366
160	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36-7,49 (м, 3H), 7,15-7,22 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	383
161	9,17 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,36-7,49 (м, 3H), 7,15-7,22 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,73-2,78 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,78-2,32 (м, 11H)	383
162	9,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,47-8,51 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	385
163	9,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,75 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,47-8,51 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,42-7,50 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 1H), 6,20 (с, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,78-2,32 (м, 11H)	385

## Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
164	9,18 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,24 (м, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,30-2,05 (м, 5H), 1,91-1,73 (м, 6H)	366
165	9,34 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 2,60-2,54 (м, 4H), 2,45 (с, 3H), 2,30-2,20 (м, 3H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,96-1,73 (м, 6H)	381
166	9,10 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,93-7,90 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 2,53-2,50 (м, 7H), 2,18-1,65 (м, 11H)	381
167	9,17 (с, 1H), 8,79 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,52 (д, J=1,0 Гц, 1H), 2,60-2,57 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,28-2,21 (м, 3H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 5H), 1,73-1,70 (м, 1H)	386
168	9,26 (м, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,46 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,61-2,57 (м, 4H), 2,31-2,20 (м, 3H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,92-1,71 (м, 6H)	372
169	8,33 (с, 1H), 8,00-7,79 (м, 3H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 6,90 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,58 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,00 (м, 5H), 1,91-1,84 (м, 6H)	379
170	8,86 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 2H), 7,58 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,58-2,55 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 6H), 1,91-1,84 (м, 5H)	380
171	8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,56-2,54 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,27-2,05 (м, 5H), 1,92-1,84 (м, 6H)	385
172	8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,57-7,64 (м, 2H), 7,42 (с, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,58-2,57 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 5H), 1,91-1,84 (м, 6H)	371
173	9,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,03-7,88 (м, 3H), 7,60-7,56 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,58-2,57 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 5H), 1,91-1,77 (м, 6H)	380
174	9,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,03-7,86 (м, 3H), 7,60-7,56 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 5H), 1,91-1,77(м, 6H)	366
175	8,04-8,03 (м, 2H), 7,61-7,50 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 2H), 6,90 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,14-1,88 (м, 5H), 1,86-1,72 (м, 6H)	378
176	8,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71-7,70 (м, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,46-7,45 (м, 1H), 7,37-7,34 (м, 1H), 6,89 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,51-2,49 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,24-2,00 (м, 5H), 1,89-1,82 (м, 6H)	398

Аналітичні дані сполук формули 1

№ прикладу	<sup>1</sup> H ЯМР (400 або 500 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ (м.д.)	ESI-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
177	8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17-8,16 (м, 1H), 8,03-8,01 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84-7,82 (м, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 6,88-6,87 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,24-2,00 (м, 5H), 1,89-1,76 (м, 6H)	365
178	8,53 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,05-7,74 (м, 3H), 7,73 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 7H), 2,27-1,72 (м, 11H)	380
179	8,87 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,99 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J=5,0 Гц, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,61 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,58 (с, 1H), 2,23 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 7H)	381
180	8,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,12 (д, J=1,5 Гц, 1H), 2,62-2,48 (м, 7H), 2,25-1,73 (м, 11H)	386
181	8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,56-7,53 (м, 2H), 7,32-7,30 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,24-2,05 (м, 5H), 1,91-1,71 (м, 6H)	379
182	8,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,48-7,36 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,58 (м, 1H), 2,24-2,05 (м, 5H), 1,91-1,71 (м, 6H)	399
183	9,31 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74-7,71 (м, 1H), 7,28-7,27 (м, 1H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,27-1,75 (м, 11H)	380
184	9,35 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,25-1,88 (м, 11H)	386
185	9,35 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,29-1,75 (м, 11H)	399
186	9,49 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,33-7,32 (м, 1H), 2,26-1,65 (м, 12H)	384
187	9,57 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 2,57-2,55 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,31-1,71 (м, 11H)	385

## 4. Фармакологічна оцінка сполук за цим винаходом

Сполуки за цим винаходом були досліджені *in vitro* і *in vivo*, і можуть бути досліджені *in vitro* і *in vivo*, в аналізах, як описано нижче.

5 Аналізи *in vitro*

## Аналіз зв'язування радіолігандів

Аналізи зв'язування проводили, як описано в роботі [J. A. O'Brien et al. Mol. Pharmacol., 2003, 64, 731-740] з невеликими модифікаціями, які полягали в тому, що застосовували радіоліганд, що зв'язується з сайтом зв'язування метил-5-(2-піридинілетиніл)-піридину (МРЕР), замість [<sup>3</sup>H]-МРЕР. Стисло, після розморожування мембранні гомогенати повторно суспендували в буфері зв'язування (50 мМ Трис-НCl з 0,9 % NaCl) при pH 7,4 до кінцевої робочої концентрації в аналізі,

10



яка дорівнює 20 мкг білка на комірку для фільтраційного аналізу зв'язування радіоліганду. Інкубаційні суміші містили 5 нМ радіоліганду, мембрани і або буфер, або змінні концентрації випробовуваної сполуки. Зразки інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі при струшуванні. Неспецифічне зв'язування при використанні радіоліганду визначали з 10 мкМ холодного МРЕР. Після інкубації зразки фільтрували через фільтр GF/C (заздалегідь просочений 0,25 % поліетиленіміном (PEI)) і потім 4 рази промивали з 0,5 мл льодяного 50 мМ Трис-НСІ (рН 7,4), використовуючи клітинний колектор Tomtec® Harvester 96® Mach III (Tomtec, Hamden, CT). Значення  $IC_{50}$  визначали за кривою інгібування, а значення  $K_i$  розраховували за рівнянням Ченга-Прусоффа (Cheng and Prusoff):  $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$ , описаному в роботі [Y. Cheng and W.H. Prusoff Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099-3108], де  $[L]$  є концентрацією радіоліганду, а  $K_d$  є константою його дисоціації на рецепторі, обчисленою за ізотермою насичення. Значення  $K_i$  сполук за цим винаходом складали менше 10 мкМ. Значення  $K_i$  характерних сполук представлені в Таблиці 4.

Аналіз мобілізації кальцію для визначення негативної або позитивної алостеричної активності

кДНК метаботропного глутаматного рецептора 5 щура (rmGluR5) і кДНК метаботропного глутаматного рецептора 5 людини (hmGluR5) були люб'язно надані S. Nakanishi (Kyoto University, Kyoto, Japan). rmGluR5 або hmGluR5 стабільно експресувалися в лінії клітин HEK 293 і вирощувалися в модифікованому Іглос середовищі Дульбекко (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) з добавками (10 % ембріональна бичача сироватка, 4 мМ глутамін, 100 одиниць/мл пеніциліну, 100 мкг/мл стрептоміцину і 0,75 мМ G1418) при 37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>. За двадцять чотири години до аналізу клітини висівали в 384-коміркові мікротитрувальні планшети з чорними стінками, покриті полі-D-лізином. Безпосередньо перед початком аналізу середовище відсмоктували і клітини забарвлювали (25 мкл/комірку) 3 мкМ Fluo-4/0,01 % пліоронілової кислоти в буфері для аналізу (збалансований фізіологічний розчин Хенка (HBSS): 150 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl<sub>2</sub>, 1 мМ MgCl<sub>2</sub>, плюс 20 мМ N-2-гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонові кислоти (HEPES), рН 7,4, 0,1 % бичачого сироваткового альбуміну (BSA) і 2,5 мМ пробеніциду) протягом 1 години в 5 % CO<sub>2</sub> при 37 °C. Після видалення надлишку барвника клітини промивали в буфері для аналізу і нашаровували з кінцевим об'ємом, рівним 30 мкл/комірку. Показники фонові флуоресценції знімали на флуорометричному візуалізуючому планшетному зчитувачі (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) із збуджуючою довжиною хвилі 488 нм і діапазоном випромінювання 500-560 нм. Енергію лазерного збудження відрегулювали так, що значення фонові флуоресценції складало приблизно 10000 відносних флуоресцентних одиниць. Клітини стимулювали концентраціями EC<sub>20</sub> або EC<sub>80</sub> глутамату у присутності випробовуваної сполуки, в обох випадках розведеною в буфері для аналізу, і вимірювали відносні одиниці флуоресценції при певних інтервалах (експонування дорівнює 0,6 секунди) протягом періоду в 3 хвилини при кімнатній температурі. Фонові значення негативних контролів віднімали від значень щодо усіх зразків. Максимальну зміну флуоресценції розраховували для кожної комірки. Криві "концентрація-відповідь" максимальної зміни флуоресценції аналізували за нелінійною регресією (рівняння Хілла (Hill)). Негативний модулятор може бути виявлений з цих кривих "концентрація-відповідь" у тому випадку, коли сполука дає залежне від концентрації інгібування EC<sub>80</sub>-глутаматної відповіді. Характерні сполуки прикладів випробовували у вищеописаному тесті з використанням hmGluR5 при максимальному інгібуванні, зареєстрованому за FLIPR, в діапазоні від приблизно 70 % до приблизно 100 %; при цьому значення  $IC_{50}$ , розраховані за даними FLIPR, були в діапазоні від приблизно 0,32 нМ до приблизно 1 мкМ. Значення  $IC_{50}$  характерних сполук наведені в Таблиці 4.

Позитивний модулятор (PAM) можна ідентифікувати за цими кривими "концентрація-відповідь" у тому випадку, коли сполука дає залежне від концентрації збільшення EC<sub>20</sub> глутаматної відповіді.

Неактивний (латентний, "мовчазний") алостеричний модулятор (SAM) можна ідентифікувати, ґрунтуючись на сукупності результатів радіолігандного аналізу і дослідження мобілізації кальцію. Якщо за даними радіолігандного аналізу деяка сполука активно зв'язується з алостеричним сайтом рецептора, але не проявляє ніякої вимірної власної дієвості в аналізі з мобілізацією кальцію, ця сполука є SAM.

Таблиця 4

## Активність характерних сполук in vitro

№ прикладу	K <sub>i</sub> hmGluR5 (нМ)	IC <sub>50</sub> hmGluR5 за даними FLIPR (нМ)	% інгібування hmGlu5 за даними FLIPR
2	27	3,7	89
6	78	9	92
15	340	26	88
36	280	35	87
126	39	0,32	86
160	35	3,9	89
161	1200	134	90
171	65	4,7	94
176	500	33	91
178	370	38	90

## Аналізи in vivo

5 Сполуки формули (I) можна випробовувати in vivo на анксиолітичний ефект, використовуючи аналіз закопування скляних кульок мишами (mouse marble burying, mMB), аналогічний аналізу, описаному в [K. Njung'e, K. and S.L. Handley, Pharmacology, Biochemistry i Behavior, 1991, 38, 63-67].

Анксиолітичний ефект in vivo можна також випробовувати в модифікованому тесті конфліктної поведінки за Геллером-Шейфтером (Geller-Seifter conflict test), описаному в [N.A. Moore et al. Behavioural Pharmacology. 1994, 5, 196-202].

10 Для виявлення анксиолітичної активності сполук формули (I) можна також застосовувати тест конфліктної поведінки за Фогелем (Vogel conflict test), описаний в [Vogel et al., Psychopharmacologia, 1971, 21, 1-7], оскільки анксиолітики збільшують число караних спроб напиться.

15 Сполуки за цим винаходом можна також оцінювати in vivo за анксиолітичними ефектами, застосовуючи спосіб, що базується на оцінці посиленого світлом рефлексу переляку (light-enhanced startle reflex, LES), як описано в [Walker and Davis, Biol. Psychiatry, 1997, 42, 461-471].

Крої того, властивості, подібні до анксиолітичних, можна оцінювати, застосовуючи наступні додаткові тести: (1) тест соціальної взаємодії, описаний в [S.E. File and P. Seth, European Journal of Pharmacology, 2003, 463, 35-53], і (2) тест з піднятим хрестоподібним лабіринтом, описаний в [S.M. Korte and S.F. De Boer, European Journal of Pharmacology, 2003, 463, 163-175].

20 Сполуки формули (I) можна оцінювати in vivo за антидепресивними ефектами. Оцінку дій, подібних до депресії, можна одержати з використанням тесту вимушеного плавання (forced swim test, FST), подібного до описаного в [J.F. Cryan, et al. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2005, 29, 547-569].

Антидепресивний ефект можна також оцінювати, використовуючи щурів лінії Flinders Sensitive (FSL) в тесті FST і в тесті соціальної взаємодії, як описано в [D.H. Overstreet and G. Griebel, Pharmacol Biochem Behav., 2005, 82, 1: 223-227].

30 Анксиолітичні і антидепресивні ефекти можна також оцінювати, використовуючи парадигму ослабленого зворотного зв'язку на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій осі (HPA) (David et al., 2007, SFN meeting in San Diego). Ця модель базується на постійному введенні кортикостерону з питною водою, що викликає у мишей поведінку, подібну до тривожної і депресивної.

35 Хворобу Паркінсона (PD) можна оцінювати, вимірюючи нейротоксичність МРTP у щурів, як описано в [E.H. Lee et al., Chin. J. Physiol., 1992, 35, 4: 317-36]. Крім того, експериментально індуковане у тварин зниження рівня дофаміну в стріатумі є надійною моделлю хвороби Паркінсона, як описано в [N.Schultz, Prog. Neurobiol., 1982, 18, 2-3: 121-66]. Здатність деяких речовин ушкоджувати катехоламінергічні нейрони широко використовують для індукції дефіциту дофаміну у тварин, як описано в [L.E. Annett et al., Exp. Neurol., 1994, 125, 2: 228-46]. Хворобу Паркінсона можна також оцінювати, вимірюючи нейротоксичність, індуковану 6-гідроксидофаміном (6-OHDA), як описано в [N.Breyse et al. J. Neurosci., 2002, 22, 13: 5669-5678; D. Rylander et al. J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 330, 1: 227-235; і L. Chen et al., "Chronic, systemic treatment with a metabotropic glutamate receptor 5 antagonist in 6-hydroxydopamine partially lesioned rats reverses abnormal firing of dopaminergic neurons", Brain Res., 2009, 1286, 192-200].

Синдром ламкої Х-хромосоми можна оцінювати, використовуючи модель на мишах

fmr1<sup>tm1Cgr</sup>, як описано в [Q.J.Yan et al., *Neuropharmacol.*, 2005, 49, 1053-1066], а також з Fmr1-нокаутними мишами з вибіркоvim зниженням експресії mGluR5, як описано в роботі [G. Dölen et al., *Neuron*, 2007, 56, 955-962].

Доклінічно тварин можна також оцінювати на предмет блокади/ослаблення симптомів, що асоціюються з шизофренією. Позитивні симптоми на моделях шизофренії у тварин можна оцінювати, вимірюючи зміни загального рівня активності дофаміну (DA) з супутніми паралельними змінами в руховій активності, як описано в роботі [R.Depoortere et al. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28, 11: 1889-902], D-амфетаміну (AMPH) і фенциклідину (PCP), що індукують модельний психоз або рухову гіперактивність, як описано в [W.J. Freed et al. *Neuropharmacology*, 1984, 23, 2A: 175-81; F. Sams-Dodd *Neuropsychopharmacology*, 1998, 19, 1: 18-25]. Наприклад, Depoortere et al., 2003, описали тести для оцінки рухової активності, каталепсії, видирання (клаймінгу) і стереотипії (які відносяться до позитивної симптоматології і до профілю побічних ефектів) за допомогою характеристизації сполук з типовою і атиповою антипсихотичною ефективністю. Ослаблення видирання (клаймінгу), стереотипії і каталепсії, індукованих апоморфіном (AIC), можна оцінювати, як описано в [Y.K. Fung et al. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1986, 24, 1: 139-41 і Y.K. Fung et al. *Steroids*, 1987, 49, 4-5: 287-94]. Крім того, негативні симптоми шизофренії можна оцінювати, вимірюючи соціальну взаємодію під впливом антагоністів NMDA, таких як PCP, як описано у вищезгаданій публікації F.Sams-Dodd, 1998.

Когнітивні симптоми пам'яті, включаючи симптоми хвороби Альцгеймера, можуть бути оцінені на таких моделях, як парадигма кондиціонування страху (умовно-рефлекторного завмирання), описана в роботах [T. J. Gould et al. *Behav. Pharmacol.*, 2002, 13, 4: 287-94, і A.O. Hamm et al. *Brain*, 2003, 126, Pt 2: 267-75], і в тесті "радіальний лабіринт", описаному в роботі [J.P. Aggleton et al. *Behav. Brain Res.*, 1996, 19, 2: 133-46], тоді як пам'ять просторового орієнтування і навчання можуть бути оцінені в "тесті водного лабіринту Моріса", як описано в роботах [Morris. *Learn. Motiv.*, 1981, 12, 239-260; B. Bontempi et al. *Eur. J. Neurosci.* 1996, 8, 11: 2348-60].

Крім того, що стосується пізнавальної здатності, пам'ять і гіпокампальна гіпофункція можуть бути оцінені вимірюванням відновлення синаптичної пластичності у оваріоектомізованих (OVX) самок щурів, як описано в роботі [M. Day and M. Good *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2005, 83, 1: 13-21]. Далі, зміни у функції уваги внаслідок шизофренії можуть бути досліджені за допомогою тесту Five (5) Choice Serial Reaction Time Test (5CSRT) (тест на час реакції при серійному виборі з п'яти варіантів), описаному в роботах [J.L. Muir et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995, 118, 1: 82-92, і Robbins et al. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1998, 846, 222-37].

Пацієнтів-людей можна обстежувати для виявлення когнітивних захворювань або розладів з використанням будь-яких тестів, відомих кваліфікованим фахівцям в даній галузі.

Аналгетичну активність можна оцінювати, використовуючи модель невропатичного болю (модель Чанга), як описано в [Kim and Chung, *Pain*, 1992, 50, 355-363]. Аналгетичну/протизапальну активність можна оцінювати *in vivo* за допомогою "формалінового тесту на мишах" (Formalin Paw Test), такого як описаний в [Wheeler-Aceto et al., *Psychopharmacology*, 1991, 104, 35-44].

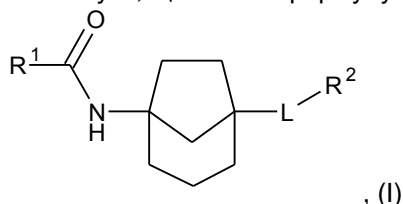
Розсіяний склероз можна оцінювати в моделі експериментального аутоімунного енцефаломієліту, описаній в [H.Y. Liu et al., *J. Neurosci. Res.*, 2002, 70, 2: 238-48].

Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що можуть мати місце різні зміни і/або модифікації відносно аспектів або варіантів здійснення цього винаходу, і що такі зміни і/або модифікації можуть бути зроблені без відходу від суті цього винаходу. Відповідно, передбачається, що пункти формули винаходу, що додаються, охоплюють всі такі еквівалентні зміни, які відповідатимуть суті, і знаходяться в межах обсягу цього винаходу.

Кожне посилання, що цитується в даній заявці, включаючи літературні посилання, книги, патенти і патентні заявки, включені сюди шляхом посилання в їх повному обсязі.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполуки, що мають формулу (I):



де:

L являє собою -NHCO- або -CONH-; і

обидва  $R^1$  і  $R^2$  являють собою гетероарил, при цьому принаймні один з  $R^1$  і  $R^2$  є незаміщеним, а один з  $R^1$  і  $R^2$  є необов'язково моно-, ди- або тризаміщений незалежно алкілом, алкокси, галогеном, ціано, нітро, трифторалкілом, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацилом, арилом, гетероарилом, гетероциклілом, гетероцикліл- $R^3$ , -NHR<sup>3</sup>, -N(алкіл)R<sup>3</sup>, -C(O)NHR<sup>3</sup>, -C(O)N(алкіл)R<sup>3</sup>, -NHC(O)R<sup>3</sup>, -N(алкіл)C(O)R<sup>3</sup>, -OH або -OR<sup>3</sup>, де:

$R^3$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -циклоалкіл, який необов'язково заміщений галогеном, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH( $C_1$ - $C_3$ -алкіл), -N( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)<sub>2</sub>,  $C_1$ - $C_3$ -алкілгетероциклілом,  $C_1$ - $C_3$ -алкілкарбаматом, -C(O)NH( $C_1$ - $C_3$ -алкіл), -C(O)N( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)<sub>2</sub>, -NHC(O)- $C_1$ - $C_3$ -алкілом, -N( $C_1$ - $C_3$ -алкіл)-C(O)- $C_1$ - $C_3$ -алкілом, OH або -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілом; або їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де один з  $R^1$  і  $R^2$  необов'язково моно-, ди- або тризаміщений незалежно алкілом, алкокси, галогеном, ціано, нітро, трифторалкілом, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, ацилом, -OH або -OR<sup>3</sup>; і де  $R^3$  являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де кожен  $R^1$  і  $R^2$  є незалежно вибраним з групи, що складається з піридинілу, піридазинілу, триазинілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, (1,2,3)- і (1,2,4)-триазолілу, піразинілу, піримідинілу, тетразолілу, фурилу, тієнілу, ізоксазолілу, тіазолілу, оксазолілу, 2-хінолінілу, 2-хіназолінілу і 3-феніл-2-хінолінілу.

4. Сполука за п. 3, де кожен  $R^1$  і  $R^2$  є незалежно вибраним з групи, що складається з піридинілу, піридазинілу або триазинілу.

5. Сполука за п. 4, де обидва  $R^1$  і  $R^2$  являють собою піридиніл.

6. Сполука за п. 1, де L являє собою -NHCO-.

7. Сполука за п. 1, де L являє собою -CONH-.

8. Сполука за п. 1, вибрана з переліку, що включає:

1: N,N'-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)дипіколінамід;

4: {5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти;

56: N-(5-[(метилпіразин-2-іл)карбоніл]аміно)біцикло[3.2.1]окт-1-ил)піримідин-4-карбоксамід;

57: N-(5-(5-метилпіразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;

68: 6-метил-N-(5-(нікотинамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

71: N-5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-4-карбоксамід;

72: N-5-(6-метилпіразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;

78: 6-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

79: 6-метил-N-(6-(метилпіразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-2-карбоксамід;

83: N-(5-(6-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

84: N-(5-(6-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-2-карбоксамід;

85: N-(5-(6-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-4-карбоксамід;

86: N-(5-(6-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;

94: N-(5-(3-фтор-6-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

97: {5-[(3-фторпіридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід піразин-2-карбонової кислоти;

100: 2-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-4-карбоксамід;

101: 2-метил-N-(5-(піразин-2-карбоксамідо)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;

102: N-(5-(5-фторпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

103: N-(5-(4-метилпіколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

104: 2-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-4-карбоксамід;

105: 6-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;

106: 5-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;

107: 4-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піримідин-2-карбоксамід;

108: 4-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;

109: 2-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-5-карбоксамід;

- 110: 5-фтор-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 111: 5-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 112: 4-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 113: N-(5-(5-метилнікотинамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 5 119: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 121: {(1S,5R)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід піримідин-4-карбонової кислоти;  
 126: {(1S,5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 10 127: {(1R,5S)-5-[(6-метилпіридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід піримідин-4-карбонової кислоти;  
 129: {(1S,5R)-5-[(тіазол-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 15 143: [(1S,5R)-5-[(4-метилтіазол-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід піридин-2-карбонової кислоти;  
 144: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 2-метилпіримідин-4-карбонової кислоти;  
 145: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти;  
 20 146: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-фторпіридин-2-карбонової кислоти;  
 147: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 3-фтор-6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 25 158: {(1R, 5S)-5-піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти;  
 159: {(1S,5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіразин-2-карбонової кислоти;  
 та фармацевтично прийнятні солі будь-якої з цих сполук.  
 30 9. Сполука за п. 8, вибрана з переліку, що включає:  
 1: N,N'-(біцикло[3.2.1]октан-1,5-дііл)дипіколінамід;  
 105: 6-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 110: 5-фтор-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 111: 5-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 35 112: 4-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 113: N-(5-(5-метилнікотинамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 119: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 126: {(1S,5R)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти;  
 40 145: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти;  
 146: {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-фторпіридин-2-карбонової кислоти;  
 45 та фармацевтично прийнятні солі будь-якої з цих сполук.  
 10. Сполука за п. 1, яка являє собою 5-фтор-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід.  
 11. Сполука за п. 1, яка являє собою 5-метил-N-(5-(піколінамід)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід.  
 50 12. Сполука за п. 1, яка являє собою {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-метилпіридин-2-карбонової кислоти.  
 13. Сполука за п. 1, яка являє собою {(1R,5S)-5-[(піридин-2-карбоніл)аміно]біцикло[3.2.1]окт-1-ил}амід 6-фторпіридин-2-карбонової кислоти.  
 14. Сполука за п. 1, вибрана з переліку, що включає:  
 55 164: 6-метил-N-(2-(піридин-2-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;  
 168: 6-метил-N-(5-(тіазол-2-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;  
 172: N-(5-(6-метилпіридин-2-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)тіазол-2-карбоксамід;  
 60

- 174: N-(5-(6-метилпіридин-2-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піразин-2-карбоксамід;  
 177: N-5-(6-метилпіридин-2-ілкарбамоїл)біцикло[3.2.1]октан-1-іл)піколінамід;  
 та фармацевтично прийнятні солі будь-якої з цих сполук.
- 5 15. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-14 і фармацевтично прийнятний носій.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка є придатною для застосування в лікуванні захворювання або розладу, де вказаним захворюванням або розладом є захворювання або розлад центральної нервової системи.
- 10 17. Сполука за п. 16, де захворювання або розлад центральної нервової системи є когнітивним, нейродегенеративним, психіатричним або неврологічним захворюванням або розладом.
18. Сполука за п. 17, де захворювання або розлад центральної нервової системи є тривожним захворюванням або розладом, вибраним з групи, що включає генералізований тривожний розлад, панічну тривогу, obsесивно-компульсивний розлад, соціальну фобію, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостру стресову реакцію, порушення адаптації, іпохондричний розлад, страх розлуки, агорафобію, специфічну фобію, тривожний розлад, викликаний загальним медичним станом, тривожний розлад, викликаний речовиною, тривогу, викликану відміною алкоголю, і їх комбінації.
- 20 19. Сполука за п. 17, де захворювання або розлад центральної нервової системи є депресивним розладом, вибраним з групи, що складається з атипової депресії, біполярної депресії, уніполярної депресії, великої депресії, ендогенної депресії (гострої депресії без очевидної причини), інволюційної депресії (депресії, яка зустрічається в середині життя або в літньому віці), реактивної депресії (депресії, викликаної очевидною травматичною життєвою подією), постнатальної депресії, первинної депресії (депресії, яка не має явної фізичної або психологічної причини, такої як медичне захворювання або розлад), психотичної депресії і вторинної депресії (депресії, яка здається викликаною іншим основним станом, таким як інше медичне захворювання або розлад).
- 25 30

---

Комп'ютерна верстка О. Рябо

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601