РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2008 119 323** (13) **A**

(51) МПК
A61K 31/401 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: **2008119323/15, 19.10.2006**

(30) Конвенционный приоритет:
19.10.2005 IN 2794/DEL/2005

(43) Дата публикации заявки: **27.11.2009** Бюл. № **33**

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: **19.05.2008**

(86) Заявка PCT:
IB 2006/002930 (19.10.2006)

(87) Публикация PCT:
WO 2007/045979 (26.04.2007)

Адрес для переписки:
121087, Москва, а/я 33, пат.пов. В.В.Курышеву, рег.№ 0006

(71) Заявитель(и):
РЭНБАКСИ ЛАБОРАТОРИЗ ЛИМИТЕД (IN)

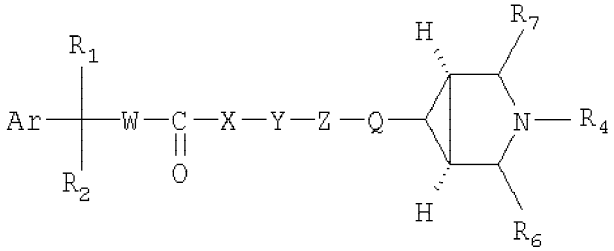
(72) Автор(ы):
РЭЙ Абхиджит (IN),
ДАСТИДАР Сунанда Г. (IN),
ШИРУМАЛЛА Раджкумар (IN),
МАЛХОТРА Шивани (IN)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ МУСКАРИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, включающая один или более антагонистов мускаринового рецептора («MRA») и по крайней мере один дополнительный активный компонент, выбранный из одного или более β2-агонистов, ингибиторов p38 MAP киназы, ингибиторов PDE-IV, кортикостероидов, антихолинэргических средств, агонистов допамина, антиаллергических средств, антагонистов PAF, антагонистов лейкотриена, ингибиторов EGFR киназы, других антагонистов мускаринового рецептора или их смеси, где MRA представляет собой одно или более соединений, имеющих структуры Формулы I, II или III, где:

а. Формула I представляет собой:



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморфы, пролекарства или метаболиты,

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

где Ar представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, где арильное или гетероарильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним - тремя заместителями, независимо выбранными из низшего алкила(C_1-C_4), низшего пергалоидного алкила(C_1-C_4), циано, гидрокси, нитро, низшего алкокси(C_1-C_4), низшего пергалоалкокси(C_1-C_4), незамещенного

амина, N-низшего алкила(C_1-C_4), N-ариламина, аминокарбонила, N-низшего алкила(C_1-C_4) или N-арил аминокарбонила;

R_1 представляет собой водород, гидрокси, гидроксиметил, замещенный или незамещенный амин, алкокси, карбамоил или галоген (например фтор, хлор, бром и иод);

R_2 представляет алкил, (C_3-C_7)циклоалкильное кольцо, (C_3-C_7)циклоалкенильное кольцо, арил, гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, где

гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо могут иметь 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и арильное или гетероарильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним - тремя заместителями, независимо выбранными из низшего алкила(C_1-C_4), низшего пергалоалкила(C_1-C_4), циано, гидрокси, нитро, низшего алкоксикарбонила, галогена, низшего алкокси(C_1-C_4), низшего пергалоалкокси(C_1-C_4), незамещенного амина, N-низшего алкила(C_1-C_4) или N-ариламина, аминокарбонила, N-низшего алкила(C_1-C_4) или N-ариламинокарбонила;

W представляет $(CH_2)_P$, где p представляет от 0 до 1;

X представляет кислород, серу, -NR или отсутствие атома (то есть связь), где

R представляет водород или (C_{1-6})алкил;

Y представляет CHR_5CO или $(CH_2)_q$, где

R_5 представляет водород или метил, и

q представляет от 0 до 4;

Z представляет кислород, серу или NR_{10}, где

R_{10} представляет водород или C_{1-6}алкил;

Q представляет $(CH_2)_n$, CHR_8 или CH_2CHR_9, где

n представляет от 0 до 4,

R_8 представляет H, OH, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкенил или C_{1-6}алкокси, и

R_9 представляет H, OH, низший алкил(C_1-C_4) или низший алкокси(C_1-C_4);

R_6 и R_7 независимо выбраны из H, CH_3, COOH, $CONH_2$, NH_2 или CH_2NH_2; и

R_4 представляет водород или C_1-C_{15} насыщенную или ненасыщенную алифатическую углеводородную группу,

где 1-6 водородных атома C_1-C_{15} насыщенной или ненасыщенной алифатической углеводородной группы могут быть замещены группой, независимо выбранной из галогена, арилалкила, арилалкенила, гетероарилалкила или гетероарилалкенила, где

гетероарилалкил или гетероарилалкенил может иметь 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и любые 1-3 водородных атома арилалкильного, арилалкенильного,

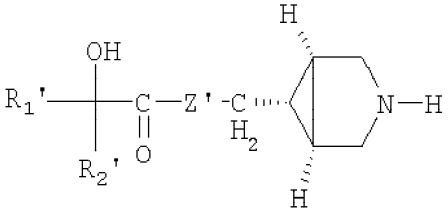
гетероарилалкенильного кольца могут необязательно быть замещены низшим алкилом(C_1-C_4), низшим пергалоалкилом(C_1-C_4), циано, гидроксилом, нитро, низшим алкоксикарбонилом, галогеном, низшим алкокси(C_1-C_4), низшим пергалоалкокси(C_1-C

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

$_4$), незамещенным амином, N-низшим алкиламином(C_1-C_4) или N-низшим алкиламинокарбонилом(C_1-C_4);

b. Формула II представляет собой:



Формула II

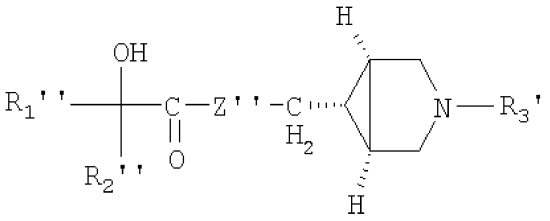
или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморф или метаболит, где

R_1' и R_2' независимо выбраны из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкоксила или галогена; и

Z' представляет кислород или NR_3, где

R_3 представляет водород или C_1-C_3алкил;

c. Формула III представляет собой:



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморф, пролекарство или метаболит, где

R_1" и R_2" независимо выбраны из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкенила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбраными из C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси или галогена;

R_3' представляет C_1-C_6алкил, где

1-3 водородных атома могут быть замещены группой, независимо выбранной из C_5-C_7циклоалкила, 1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндолила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_1-C_4 алкила или галогена; и

Z" представляет кислород или NR_4', где

R_4' представляет водород или C_1-C_3алкил.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, где один или более MRA выбирают из:

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2,2-дифенил ацетамида (Соединение №1),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №2),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №3),

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2,2-дифенил ацетата (Соединение №4),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №5)

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №6),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №7),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(2,3-дигидробензофуран-5ил-1)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №8),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №9),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №10),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №11),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №12),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №13),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №14),

(1a,5a,6a)-N-[3-(4-метил-3-пентенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №15),

(1a,5a,6a)-N-[3-(4-метил-3-пентенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №16),

(1a,5a,6a)-[3-(4-метил-3-пентенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №17),

(1a,5a,6a)-[3-(4-метил-3-пентенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №18),

(1a,5a,6a)-[3-(1-фенилэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №19),

(1a,5a,6a)-[3-(1-фенилэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №20),

(1a,5a,6a)-N-[3-(1-фенилэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №21),

(1a,5a,6a)-N-[3-(1-фенилэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №22),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(1-аминоэтил)-ил]-2-гидрокси-2,2-дифенил ацетамида (Соединение №23),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(1-аминоэтил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №24),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(1-аминоэтил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №25),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

(1a,5a,6a)-[3-(3-метил-2-бутенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №26),

(1a,5a,6a)-[3-(3-метил-2-бутенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №27),

(2R)-(+)-(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №28),

(2R)-(+)-(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №29),

(2R)(+)-(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата (Соединение №30),

(2R)
(+)-(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №31),

(2S)-(-)-(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №32),

(2S)-(-)-(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №33),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, L-(+)-соль винной кислоты (Соединение №34),

(2R)-(+)-(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида, L-(+)-соль винной кислоты (Соединение №35),

(2R)-(+)-(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, L-(+)-соль винной кислоты (Соединение №36),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклобутил-2-фенил ацетамида (Соединение №37),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопропил-2-фенил ацетамида (Соединение №38),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3-метил-2-бутенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №39),

(1a,5a,6a)-[3-
(3,4-метилендиоксифенил)метил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата (Соединение №40),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата, L-(+) соль винной кислоты (Соединение №41),

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2,2-дифенил ацетата, L(+) - соль винной кислоты (Соединение №42),

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата, L(+) - соль винной кислоты (Соединение №43),

(1a,5a,6a)-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата, L(+) - соль винной кислоты (Соединение №44),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №45),

(1a,5a,6a)-N-[3-(4-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №46),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №47),

(1a,5a,6a)-N-[3-(4-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №48),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2,2дифенил ацетамида (Соединение №49),

(1a,5a,6a)-N-[3-(4-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2,2-дифенил ацетамида (Соединение №50),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2,2 дифенил ацетамида (Соединение №51),

(1a,5a,6a)-N-[3-(2-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №52),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3-пиридилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №53),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3-метил-2-бутенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №54),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3,4-метилендиоксифенил)метил-3-азабицикло[3.1,0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2- фенил ацетамида (Соединение №55),

(1a,5a,6a)-N-[3-(3,4-метилендиоксифенил)метил-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №56),

(1a,5a,6a)-[3-(4-метил-3-пентенил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата, L(+)-соль винной кислоты (Соединение №57),

(1a,5a,6a)-[3-(2-(3,4-метилендиоксифенил)этил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетата, L(+)-соль винной кислоты (Соединение №58),

(1a,5a,6a)-[3-(1-фенилэтил)-3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(метил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетата, L(+)-соль винной кислоты (Соединение №59),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]-гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, гидрохлорид (Соединение №60),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]-гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, L(-)-соль яблочной кислоты (Соединение №61),

(1a,5a,6a)-N-[3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]-гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, соль малеиновой кислоты (Соединение №62),

(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №63),

(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1,0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, хлористоводородная соль (Соединение №64),

(2R)-(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №65),

(2R)-(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, хлористоводородная соль (Соединение №66),

(2S)-(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №67),
(2S)-(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида, хлористоводородная соль (Соединение №68),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-метокси-2-циклопентил-2-фенил ацетамида (Соединение №69),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2-циклогептил-2-фенил ацетамида (Соединение №70),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2-циклобутил-2-фенил ацетамида (Соединение №71),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2-циклобутил-2-фенил ацетамида, соль винной кислоты (Соединение №72),
(2R)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-
(3,3-дифторциклопентил)-2-фенил ацетамида (Соединение №73),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-
(3-дифторциклопентил)-2-фенил ацетамида (Соединение №74),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-
(3,3-дифторциклопентил)-2-фенил ацетамида (Соединение №75),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-2-гидрокси-2-
(3,3-дифторциклопентил)-2-фенил ацетамида, соль винной кислоты (Соединение №76),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2,2-дифенил ацетата (Соединение №77),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2,2-дифенил ацетамида (Соединение №78),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гексил-6-(аминометил)-ил]-
2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенил ацетамида (Соединение №79),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-илметил)-
2-циклопентил-2-гидрокси-N-метил-2-фенил ацетамида (Соединение №80),
N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-фенил-2-гидрокси-2-
(N-метил)фенилацетамида (Соединение №81),
N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-фенил-2-гидрокси-2-
(N-метил)фенилацетамида, соль винной кислоты (Соединение №82),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-изопропил-2-гидрокси-2-фенилацетамида (Соединение №83),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-изопропил-2-гидрокси-2-фенилацетамида, хлористоводородная соль (Соединение №84),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(3-пентил)-
2-гидрокси-2-енил ацетамида (Соединение №85),
(2R,2S)-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенил уксусной кислоты (Соединение №86),
(2R)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-циклопентил-2-гидрокси-2-
(N-метил)фенилацетамида (Соединение №87),
(2R)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-циклопентил-2-гидрокси-2-
(N-метил)фенилацетамида, хлористоводородная соль (Соединение №88),
сложного эфира
(2R,2S)-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-метил-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (Соединение №89),
сложного эфира
(2R,2S)-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

2-изопропил-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (Соединение №90),
сложного эфира (2R,2S)-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(3-пентил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (Соединение №91),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-метил-2-гидрокси-2-фенилацетамида (Соединение №92),
(2R)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-мзопропил-2-гидрокси-2-(N-метил)фенилацетамида (Соединение №93),
сложного эфира (2R,2S)-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(м-метилфенил)-2-гидрокси-2-фенилуксусной кислоты (Соединение №94),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(п-фторфенил)-2-гидрокси-2-фенилацетамида (Соединение №-95),
(2R,2S)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(п-метилфенил)-2-гидрокси-2-фенилацетамид (Соединение №96),
(2R)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(п-фторфенил)-2-гидрокси-2-(N-метил)фенилацетамида (Соединение №97),
(2R)-N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-(п-метилфенил)-2-гидрокси-2-(N-метил)фенилацетамида (Соединение №98),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-{-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндол-2-ил)-бутил]-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил}-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №99),
(2R)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопент-1-енил-2-фенилацетамида (Соединение №100),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-изопропил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №101),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-дифенилметил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №102),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-втор-бутил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №103),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(3-пентил)-2-фенилацетамида (Соединение №104),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклогексил-2-(4-метоксифенил) ацетамида (Соединение №105),
(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-фенил-(N-этил)-2-фенилацетамида (Соединение №106),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-(N-этил)-2-фенилацетамида (Соединение №107),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклогексил-(N-этил)-2-фенилацетамида (Соединение №108),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2гидрокси-2-(3-пентил)-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №109),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(втор-бутил)-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №110),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-изопропил-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №111),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-(4-трет-бутил-бензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №112),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклогекс-2-енил-2-фенилацетамида (Соединение №113),
(1a,5a,6a)-N-[3-(4-метилбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-

RU 2008119323 A
RU 2008119323 A

2-гидрокси-2,2-дифенилацетамида (Соединение №114),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-(4-метилбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №115),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-(4-метилбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенилацетамида (Соединение №116),
(1a,5a,6a)-N-[3-(3-метилбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2,2-дифенилацетамида (Соединение №117),
(1a,5a,6a)-N-[3-(3-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2,2-дифенилацетамида (Соединение №118),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-(3-фторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенилацетамида (Соединение №119),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[2-(2,4-дифторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклогексил-2-фенилацетамида (Соединение №120),
(1a,5a,6a)-N-[3-(2,4-дифторбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2,2-дифенилацетамида (Соединение №121),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-[3-(3-метилбензил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №122),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(4-метилфенил)-2-фенилацетамида (Соединение №123),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(4-метилфенил)-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №124),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(4-фторфенил)-2-фенилацетамида (Соединение №125),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(4-фторфенил)-2-фенил уксусной кислоты (Соединение №126),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(4-фторфенил)-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №127),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(3-метилфенил)-2-фенилацетамида (Соединение №128),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(3-метилфенил)-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №129),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-(3-метилфенил)-2-фенил уксусной кислоты (Соединение №130),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-(3-метилфенил) уксусной кислоты (Соединение №131),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-(3-метилфенил) уксусной кислоты, соль винной кислоты (Соединение №132),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-(3-метилфенил) ацетамида (Соединение №133),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-циклопентил-2-(3-метилфенил) ацетамида, соль винной кислоты (Соединение №134),
сложного эфира
(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2,2-ди(4-фторфенил) уксусной кислоты (Соединение №135),

RU 2008119323 A
RU 2008119323 A

(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1,0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2,2-ди(4-фторфенил)-ацетамида (Соединение №136),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2-циклобутил-2-фенил уксусной кислоты (Соединение №137),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-циклогексилметил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-
2-гидрокси-2-циклопентил-2-фенилацетамида (Соединение №138),
(2R)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-
2-гидрокси-2-циклопентил-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №139),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2-циклопентил-2-(4-метилфенил)ацетамида (Соединение №140),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-фенил-2-
(4-метилфенил)уксусной кислоты (Соединение №141),
сложного эфира (2R,2S)
(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-2-гидрокси-2-метил-2-фенил
уксусной кислоты (Соединение №142),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2-метил-2-фенилацетамида (Соединение №143),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-
2-гидрокси-2-изопропил-2-фенил уксусной кислоты (Соединение №144),
(1a,5a,6a)-N-(3-метил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2-фенил-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №145),
(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-
2-гидрокси-2,2-ди(3-метилфенил) ацетамида (Соединение №146),
сложного эфира
(2R,2S)(1a,5a,6a)-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-гидрокси-2-
(3-пентил)-2-фенилуксусной кислоты (Соединение №147),
(2R,2S)(1a,5a,6a)-N-(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил)-
2-гидрокси-2-метил-(N-метил)-2-фенилацетамида (Соединение №148),
N-[(1a,5a,6a)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил-метил]-2-фенил-2-гидрокси-2-(N-метил)
фенил ацетамида, гидрохлорид (Соединение №149) или
(3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метилциклопентил(гидрокси)2-тиенил
ацетатной соли винной кислолты (Соединение №150).

3. Фармацевтическая композиция по п.1, где один или более ингибиторов PDE-IV выбирают из:

3-[3-{[(3S)-1-Бензилпирролидин-3-ил]окси}-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4,4]нон-2-ен (Соединение №1а),
3-[2-(Дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]пропан-1-ол (Соединение №2а),
[2-(Дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]ацетонитрил (Соединение №3а),
4-[(5S или 5R)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-метоксифенол
(Соединение №4а),
4-[(5R или 5S)-1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-метоксифенол
(Соединение №5а),
5-[(5S или 5R)-1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-метоксифенол
(Соединение №6а),
(5S или 5R)-3-(3,4-Диметоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

№7a),

(5R или 5S)-3-(3,4-Диметоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №8a),

2-(Бензилокси)-4-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенол (Соединение №9a),

2-[2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксиэтанол (Соединение №10a),

3-[4-(Дифторметокси)-3-этоксиоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №11a),

3-[3-(Циклогексилокси)-4-(дифторметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №12a),

(5R или 5S)-3-[4-(Дифторметокси)-3-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №13a),

(5S или 5R)-3-[4-(Дифторметокси)-3-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №14a),

Этил[2-(дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксиацетат (Соединение №15a),

3-[4-(Дифторметокси)-3-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №16a),

2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенил циклогексанкабоксилат (Соединение №17a),

5-[2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксипентановая кислота (Соединение №18a),

3-[3-(2,2,2-Трифторэтокси)-4-(дифторметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №19a),

3-[3-(Циклопентилметокси)-4-(дифторметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №20a),

N-Циклопропил-2-[2-(дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксиацетамид (Соединение №21a),

2-[2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксиацетамид (Соединение №22a),

2-[2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксиN-метилацетамид (Соединение №23a),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №24a),

2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенил циклопропанкарбоксилат (Соединение №25a),

2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенил морфолин-4-карбоксилат (Соединение №26a),

2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенилбензоат (Соединение №27a),

5-[2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)феноксипентанамид (Соединение №28a),

3-[3-Пропокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №29a),

3-[3-Изопропокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №30a),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №31a),
3-[3-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №32a),
5-(1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)фенол
(Соединение №33a),
3-[3-Метокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №34a),
3-[3-Этокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №35a),
3-[3-Бутокси-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №36a),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №37a),
3-{[2-(Дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]метил}бензонитрил (Соединение
№38a),
2-{2-[2-(Дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]этил}-1H-изоиндол-1,3 (2H)-дион
(Соединение №39a),
3-[3-(Циклогексилокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №40a),
Этил[5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-
(2,2,2-трифторэтокси)фенокси]ацетат (Соединение №41a),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №42a),
Трет-бутил[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]ацетат (Соединение №43a),
N-Циклопропил-2-[5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-
(2,2,2-трифторэтокси)фенокси]ацетамид (Соединение №44a),
2-(Циклопентилокси)-4-[(5R или 5S)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил] фенол
(Соединение №45a),
2-(Циклопентилокси)-4-[(5S или 5R)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил] фенол
(Соединение №46a),
N-бензил-2-[5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-
(2,2,2-трифторэтокси)фенокси]ацетамид (Соединение №47a),
N-Циклопентил-2-[5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-
(2,2,2-трифторэтокси)фенокси]ацетамид (Соединение №48a),
Трет-бутил
4-[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат
(Соединение №49a),
Хлористоводородная соль
3-[4-(дифторметокси)-3-(пиперидин-4-илокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ена (Соединение №50a),
3-{3-[(1-Ацетилпиперидин-4-ил)окси]-4-(дифторметокси)фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №51a),
Трет-бутил(3S)-3-[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат
(Соединение №52a),
Трет-бутил

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

(3R)-3-[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]пирролидин-1-карбоксилат
(Соединение №53a),
Трет-бутил
3-[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]пиперидин-1-карбоксилат
(Соединение №54a),
Трет-бутил
(2S)-2-{[2-(дифторметокси)-5-
(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенокси]метил}пирролидин-1-карбоксилат
(Соединение №55a),
(5R или
5S)-3-[3-(Циклопентилокси)-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №56a),
(5S или 5R)-3-(3-Изопропокси-4-метоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №57a),
(5S или
5R)-3-[3-(Циклопропилметокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №58a),
2-(Циклопропилметокси)-4-[(5S или
5R)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]фенол (Соединение №59a),
4-[(5S или 5R)-1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-изопропоксифенол
(Соединение №60a),
(5S или
5R)-3-[3-(Циклопентилокси)-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №61a),
(5S или
5R)-3-[3-(Циклопропилметокси)-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №62a),
(5S или
5R)-3-[4-(Дифторметокси)-3-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение № 63a),
(5R или
5S)-3-[4-(Дифторметокси)-3-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №64a),
2-(Циклопропилметокси)-4-[(5R или 5S)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]
фенол (Соединение №65a),
4-[(5R или 5S)-1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-изопропоксифенол
(Соединение №66a),
(5R или
5S)-3-[3-(Циклопропилметокси)-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №67a),
(5R или
5S)-3-[4-(Дифторметокси)-3-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №68a),
Хлористоводородная соль
3-{4-(дифторметокси)-3-[(3S)-пирролидин-3-илокси]фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ена (Соединение №69a),
Хлористоводородная соль
3-{4-(дифторметокси)-3-[(2S)-пирролидин-2-илметокси]фенил}-

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ена (Соединение №70а),
Хлористоводородная соль
3-{4-(дифторметокси)-3-[(2S)-пирролидин-2-илметокси]фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ена (Соединение №71а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-{[(2R)-1-пропионилпирролидин-2-ил]метокси}фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №72а),
3-[3-{[(2S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил]метокси}-4-(дифторметокси)
фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №73а),
3-[3-{[(3S)-1-Бензоилпирролидин-3-ил]окси}-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №74а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-{[(3S)-1-пропионилпирролидин-3-ил]окси}фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №75а),
(5S или
5R)-3-[3-(Бензилокси)-4-(дифторметокси)фенил]-17-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №76а),
2-(Бензилокси)-4-[(5S или 5R)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]фенол
(Соединение №77а),
(5S или 5R)-3-[3-(Бензилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №78а),
3-{4-(Дифторметокси)-3-[(1-пропионилпиперидин-4-ил)окси]фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №79а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-{[1-(4-фторбензоил)пиперидин-4-ил]окси}фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №80а),
3-[3-{[1-(Циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил]окси}-4-дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №81а),
3-[3-{[1-(Циклопентилкарбонил)пиперидин-4-ил]окси}-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №82а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-({1-
[(трифторметил)сульфонил]пиперидин-4-ил}окси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №83а),
3-{3-[(1-Ацетилпиперидин-3-ил)окси]-4-(дифторметокси)фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №84а),
3-{4-(Дифторметокси)-3-[(1-пропионилпиперидин-3-ил)окси]фенил}-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №85а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-{[1-(4-фторбензоил)пиперидин-3-ил]окси}фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №86а),
3-[3-{[1-(Циклопропилкарбонил)пиперидин-3-ил]окси}-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №87а),
3-[3-{[1-(Циклопентилкарбонил)пиперидин-3-ил]окси}-4-(дифторметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №88а),
3-[4-(Дифторметокси)-3-{[1-(этилсульфонил)пиперидин-3-ил]окси}фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №89а),
3-[3-(Бензилокси)-4-(2,2,2-трифторэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №90а),
2-(Дифторметокси)-5-[(5S или 5R)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]фенол
(Соединение №91а),
5-[(5R или 5S)-1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил]-2-метоксифенол
(Соединение №92а),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-6-ол
(Соединение №1аа),

RU 2008119323 A
RU 2008119323 A

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-N-(4-фторфенил)-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоксамид (Соединение №2аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-7-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №3аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
N,N-диметил-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-сульфонамид (Соединение №4аа),
N-Бутил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоксамид (Соединение №5аа),
2-{3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-ил}ацетамид (Соединение №6аа),
Хлористоводородная соль
3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-пропил-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ена
(Соединение №7аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-(2-морфолин-4-ил-этил)-
1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №8аа),
N-Бутил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид (Соединение №9аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-(метилсульфонил)-
1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №10аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №11аа),
3-[3,4-Бис(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №12аа),
3-(3,4-Диизопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение
№13аа),
3-[3-Метокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение №14аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-8-он
(Соединение №15аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-8-ол
(Соединение №16аа).
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
7-изопропил-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №17аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-7-(циклопропилкарбонил)-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №18аа),
N-Бензил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоксамид (Соединение №19аа),
7-Ацетил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №20аа),
Трет-бутил
3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-7-карбоксилат (Соединение №21аа),
N-Бутил-N'-{3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-
1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил}мочевина (Соединение №22аа),
N-{3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил}-
N'-(2-метоксифенил)мочевина (Соединение №23аа),
3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол
(Соединение №24аа),
Хлористоводородная соль
3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ена

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

(Соединение №25аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (Соединение №26аа),

3-[3,4-Бис(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №27аа),

3-[3,4-Бис(циклопропилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №28аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-4-ол (Соединение №29аа),

(R)-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №30аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-(циклопропилметил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №31аа),

N-Бензил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид (Соединение №32аа),

3-[3,4-Бис(бензилокси)фенил]-1,7-диокса-2.-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №33аа),

4-(1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)бензо-1,2-диол (Соединение №34аа),

7-Амино-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-он (Соединение №35аа),

Этил 8-бензил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-4-карбоксилат (Соединение №36аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-4-карбоновая кислота (Соединение №37аа),

8-Бензил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №38аа),

Этил 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-4-карбоксилат (Соединение №39аа),

3-[3-(Дифторметокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №40аа),

2-(Дифторметокси)-5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенол (Соединение №41аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.4]нон-2-ен-6-он (Соединение №42аа).

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3а,6а-диметил-3аН-циклопента[d]изоксазол-4,6 (5Н, 6аН)-дион (Соединение №43аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3а,4,6,6а-тетрагидрофуро[3,4-d]изоксазол (Соединение №44аа).

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-6,6а-дигидрофуро[3,4-4]изоксазол-4(3аН)-он (Соединение №45аа),

Трет-бутил [({3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил)амино)карбонил]карбамат (Соединение №46аа),

N-{3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил}циклопентанкарбоксамид (Соединение №47аа),

8-Ацетил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №48аа),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

8-(Циклопентилкарбонил)-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №49аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-(2-пиперидин-1-илэтил)-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №50аа),

3-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №51аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,8-диокса-2-азаспиро [4.5]дец-2-ен (Соединение №52аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3aH-циклопента[d]изоксазол-4,6(5H,6aH)-дион (Соединение №53аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-этил-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №54аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-винил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (Соединение №55аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1,2-бензизоксазол (Соединение №56аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-циклопента[d]изоксазол (Соединение №57аа),

N-{3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил} метансульфонамид (Соединение №58аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-8-метил-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ол (Соединение №59аа),

3-[3-(Аллилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №60аа),

3-[3-(2-Хлорэтокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №61аа),

2-(Циклопентилокси)-4-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенол (Соединение №62аа),

3-(4-Бутокси-3-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №63аа),

3-(3-Изобутокси-4-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №64аа),

3-[3-Бутокси-4-(циклопропилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен(Соединение №65аа),

3-(3-Бутокси-4-этоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №66аа),

3-[3-Бутокси-4-(циклогексилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №67аа),

3-[3-(Циклогексилметокси)-4-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №68аа),

3-[3-(Циклогексилметокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №69аа),

3-[4-Бутокси-3-(циклогексилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №70аа),

3-(4-Изобутокси-3-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №71аа),

3-(4-Бутокси-3-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №72аа),

3-[4-(Циклогексилметокси)-3-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №73аа.),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

[3-[3-Изопропокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №74аа),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №75аа),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №76аа),

3-[4-Бутокси-3-(циклопропилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №77аа),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №78аа),

3-(3-Изобутокси-4-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №79аа),

3-[4-(Циклопропилметокси)-3-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №80аа),

3-[4-(Циклогексилокси)-3-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №81аа),

3-[4-(Циклогексилметокси)-3-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №82аа),

3-[4-(Циклопропилметокси)-3-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №83аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №84аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №85аа),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №86аа),

3-[4-(Циклопентилокси)-3-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №87аа),

3-[3-Изопропокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №88аа),

3-(4-Этокси-3-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №89аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №90аа),

3-[4-Бутокси-3-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №91аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №92аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-(циклогептилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №93аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №94аа),

3-[4-(Циклогексилметокси)-3-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №95аа),

3-[4-(Циклогексилметокси)-3-(циклопропилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №96аа),

3-[3-(Циклопропилметокси)-4-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №97аа),

3-[4-(Циклопентилокси)-3-(циклопропилметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №98аа),

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

3-[4-(Циклопропилметокси)-3-изопропоксифенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №99aa),
3-[4-(Циклопентилокси)-3-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №100aa),
3-(3-Изопропокси-4-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №101aa),
3-(4-Этокси-3-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №102aa),
3-[3-Бутокси-4-(2-морфолин-4-илэтокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №103aa),
3-[3-Бутокси-4-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №104aa),
3-(3-Бутокси-4-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №105aa),
3-(3-Бутокси-4-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №106aa),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №107aa),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №108aa),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-(циклопентилокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №109aa),
3-[3-(Циклогексилметокси)-4-(циклопропилметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №110aa),
3-[4-(Циклогексилметокси)-3-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №111aa),
3-[4-(Циклопропилметокси)-3-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №112aa),
3-[4-(Циклопентилокси)-3-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №113aa),
3-[4[tau](3-Изобутокси)-3-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №114aa),
3-[3-(Циклогептилокси)-4-(циклопропилметокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №115aa),
3-[3-(Циклогептилокси)-4-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №116aa),
3-[4-Бутокси-3-(циклогептилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №117aa),
3-[3-(Циклогептилокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №118aa),
3-[3-(Циклогептилокси)-4-(циклопентилокси)фенил]-
1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №119aa),
3-(3-Этокси-4-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №120aa),
3-[4-(Циклогептилокси)-3-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №121aa),
3-[4-(Циклопропилметокси)-3-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №122aa),
3-[4-(Циклогексилметокси)-3-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №123aa),

RU 2008119323 A
RU 2008119323 A

(S)-3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №124аа),

3-(3-Бутокси-4-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №125аа),

3-(3-Этокси-4-изопропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №126аа),

3-[4-(Циклопентилокси)-3-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №127аа),

3-(4-Бутокси-3-этоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №128аа),

3-(3-Этокси-4-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №129аа),

3-[3-(Циклогептилокси)-4-изобутоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №130аа),

3-[3-(Циклогептилокси)-4-(циклопентилокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №131аа),

3-[3-(Циклогептилокси)-4-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №132аа),

3-(4-Бутокси-3-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №133аа),

3-(4-Этокси-3-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №134аа),

3-[4-(Морфолин-4-илэтокси)-3-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №135аа),

3-(4-Изопропокси-3-пропоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №136аа),

2-[5-(1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенокси]циклопентанол (Соединение №137аа),

N-{3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил}-2-фторбензамид (Соединение №138аа),

N-{3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-ил}бензамид (Соединение №139аа).

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пиррол[3,4-d]изоксазол (Соединение №140аа),

7-(Циклопентилкарбонил)-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №141аа),

Трет-бутил 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3а,4,6,6а-тетрагидро-5Н-пиррол[3,4-d]изоксазол-5-карбоксилат (Соединение №142аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксамид (Соединение №143аа),

N-Бутил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ен-7-карбоксамид (Соединение №144аа).

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-7-(метилсульфонил)-1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №145аа),

3-[4-Метокси-3-(пиридин-3-илметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №146аа),

5-Ацетил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-4,5,6,6а-тетрагидро-3аН-пиррол[3,4-d]изоксазол (Соединение №147аа),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-5-(метилсульфонил)-

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

4,5,6,6a-тетрагидро-3aH-пиррол[3,4-d]изоксазол (Соединение №148aa),

4-Бром-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №149aa),

3-[3-(Циклопентилокси)-4-метоксифенил]-3a,5,6,7a-тетрагидро-1,2-бензизоксазол-7(4H)-on (Соединение №150aa).

3-[4-(Дифторметокси)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-илокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №151aa),

3-[4-(Циклопентилокси)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-илокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №152aa),

3-[4-Бутокси-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-илокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №153aa),

3-(3-{[3-(Бензилокси)циклопентил]окси}-4-метоксифенил)-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №154aa),

7-Ацетил-3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифенил]-1-окса-2,7-диазаспиро[4.5]дец-2-ен (Соединение №155aa),

3-[4-Метокси-3-(пиридин-2-илметокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №156aa),

3-[3-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илокси)-4-этоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №157aa),

3-[3-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илокси)-4-пропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №158aa),

3-[4-(Циклопропилметокси)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-илокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №159aa),

3-[3-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илокси)-4-изопропоксифенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №160aa),

2-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-илокси)-4-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)фенол (Соединение №161aa),

N-циклопропил-2-[5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенокси]ацетамид (Соединение №162aa),

Хлористоводородная соль 3-[4-метокси-3-(пиперидин-3-илокси)фенил]-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ена (Соединение №163aa),

2-[5-(1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенокси]ацетамид (Соединение №164aa),

Этил [5-(1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенокси] ацетат (Соединение №165aa),

[5-(1,7-Диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенокси]ацетонитрил (Соединение №166aa) и

3-{3-[(2,6-Дихлорпиридин-4-ил)метокси]-4-метоксифенил}-1,7-диокса-2-азаспиро[4.4]нон-2-ен (Соединение №167aa).

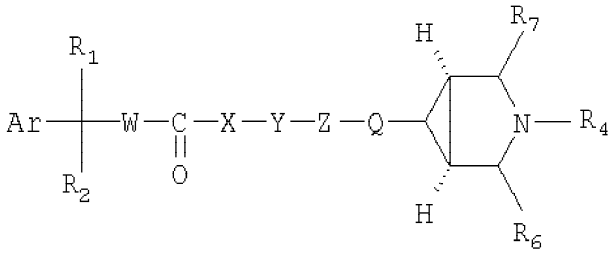
4. Способ лечения или предотвращения аутоиммунных, воспалительных или аллергических расстройств, включающий введение нуждающемуся в этом млекопитающему фармацевтической композиции, включающей один или более антагонистов мускаринового рецептора («MRA») и по крайней мере один дополнительный активный компонент, выбранный из одного или более β2-агонистов, ингибиторов p38 MAP киназы, ингибиторов PDE-IV, кортикостероидов, антихолинэргических средств, агонистов допамина, антиаллергических средств, антагонистов PAF, антагонистов лейкотриена, ингибиторов EGFR киназы, других антагонистов мускаринового рецептора или их смеси, где MRA представляет собой одно или более соединений, имеющих структуры

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

Формулы I, II или III, где:

a. Формула I представляет собой:



Формула I

или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморфы, пролекарства или метаболиты, где Ar представляет собой арильное или гетероарильное кольцо, имеющее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, где арильное или гетероарильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним - тремя заместителями, независимо выбранными из низшего алкила(C_1-C_4), низшего пергалоидного алкила(C_1-C_4), циано, гидрокси, нитро, низшего алкокси(C_1-C_4), низшего пергалоалкокси(C_1-C_4), незамещенного

амина, N-низшего алкила(C_1-C_4), N-ариламина, аминокарбонила, N-низшего алкила(C_1-C_4) или N-арил аминокарбонила;

R_1 представляет собой водород, гидрокси, гидроксиметил, замещенный или незамещенный амин, алкокси, карбамоил или галоген (например фтор, хлор, бром и иод);

R_2 представляет алкил, (C_3-C_7)циклоалкильное кольцо, (C_3-C_7)циклоалкенильное кольцо, арил, гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо, где

гетероциклическое кольцо или гетероарильное кольцо могут иметь 1-2 гетероатома, независимо выбранных из кислорода, серы или азота, и арильное или гетероарильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним - тремя заместителями, независимо выбранными из низшего алкила(C_1-C_4), нишего пергалоалкила(C_1-C_4), циано, гидрокси, нитро, низшего алкоксикарбонила, галогена, низшего алкокси (C_1-C_4), низшего пергалоалкокси(C_1-C_4), незамещенного амина, N-низшего алкила(C_1-C_4) или N-ариламина, аминокарбонила, N-низшего алкила (C_1-C_4) или N-ариламинокарбонила;

W представляет $(CH_2)_p$, где p представляет от 0 до 1;

X представляет кислород, серу, -NR или отсутствие атома (то есть связь), где

R представляет водород или (C_{1-6})алкил;

Y представляет CHR_5CO или $(CH_2)_q$, где

R_5 представляет водород или метил, и

q представляет от 0 до 4;

Z представляет кислород, серу или NR_{10}, где

R_{10} представляет водород или C_{1-6}алкил;

Q представляет $(CH_2)_n$, CHR_8 или CH_2CHR_9, где

n представляет от 0 до 4,

R_8 представляет H, OH, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкенил или C_{1-6}алкокси, и

R_9 представляет H, OH, низший алкил(C_1-C_4) или низший алкокси(C_1-C_4);

R_6 и R_7 независимо выбраны из H, CH_3, COOH, $CONH_2$, NH_2 или CH_2NH_2; и

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

R_4 представляет водород или C_1-C_{15} насыщенную или ненасыщенную алифатическую углеводородную группу,

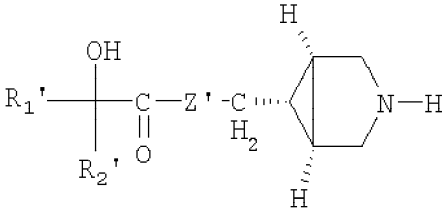
где 1-6 водородных атома C_1-C_{15} насыщенной или ненасыщенной алифатической углеводородной группы могут быть замещены группой,

независимо выбранной из галогена, арилалкила, арилалкенила, гетероарилалкила или гетероарилалкенила, где

гетероарилалкил или гетероарилалкенил может иметь 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и любые 1-3 водородных атома арилалкильного, арилалкенильного,

гетероарилалкенильного кольца могут необязательно быть замещены низшим алкилом(C_1-C_4), низшим пергалоалкилом(C_1-C_4), циано, гидроксилом, нитро, низшим алкоксикарбонилом, галогеном, низшим алкокси(C_1-C_4), низшим пергалоалкокси(C_1-C_4), незамещенным амином, N-низшим алкиламином(C_1-C_4) или N-низшим алкиламинокарбонилом(C_1-C_4);

b. Формула II представляет собой:



Формула II

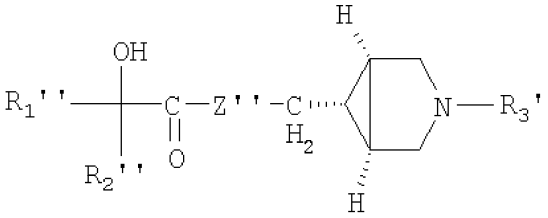
или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморф или метаболит, где

R_1' и R_2' независимо выбраны из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкоксила или галогена; и

Z' представляет кислород или NR_3, где

R_3 представляет водород или C_1-C_3 алкил;

c. Формула III представляет собой:



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват, эфир, энантиомер, диастеремер, N-оксид, полиморф, пролекарство или метаболит, где

R_1" и R_2" независимо выбраны из C_1-C_6алкила, C_3-C_7циклоалкила, C_3-C_7циклоалкенила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из C_1-C_3алкила, C_1-C_3алкокси или галогена;

R_3' представляет C_1-C_6алкил, где

1-3 водородных атома могут быть замещены группой, независимо выбранной из C_5-C_7циклоалкила, 1,3-диоксо-1,3-дигидро-изоиндолила или фенила, где фенил необязательно замещен одной или более группами, независимо выбранными из

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A

C_1-C_4алкила или галогена; и

Z представляет кислород или NR_4', где

R_4' представляет водород или C_1-C_3алкил.

RU 2008119323 A

RU 2008119323 A