

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **027809**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2017.09.29**

(51) Int. Cl. **A61K 31/54 (2006.01)**

(21) Номер заявки  
**201590292**

(22) Дата подачи заявки  
**2013.07.26**

---

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, КОТОРЫЕ ЯВЛЯЮТСЯ S1P-МОДУЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ И/ИЛИ АТХ-МОДУЛИРУЮЩИМИ АГЕНТАМИ**

---

(31) **61/676,692**

(56) WO-A1-2011017561  
US-B2-7825109  
US-A1-20110318388

(32) **2012.07.27**

(33) **US**

(43) **2015.10.30**

(86) **PCT/US2013/052329**

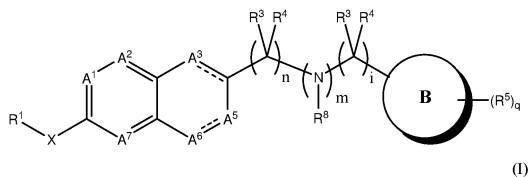
(87) **WO 2014/018891 2014.01.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**БИОГЕН АЙДЕК МА ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Гукиан Кевин, Кумаравел  
Гнанасамбандам, Ма Бинь, Ми Ша,  
Пэн Хайруо, Шао Чжаохуэй, Сунь  
Лихун, Таверас Артур, Синь Чжили,  
Чжан Лэй (US)**

(74) Представитель:  
**Лыу Т.Н., Угрюмов В.М. (RU)**

(57) Соединения формулы (I) могут модулировать активность одного или более чем одного S1P-рецептора и/или активность аутоаксина (ATX)

**B1****027809****027809****B1**

### Установление приоритета

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 61/676692, поданной 27 июля 2012 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### Область техники

Данное изобретение относится к соединениям, которые являются S1P-модулирующими агентами и/или ATX-модулирующими агентами, и к способам получения и применения таких соединений.

### Уровень техники

Сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой лизофосфолипидный медиатор, который вызывает ряд клеточных ответов путем стимуляции пяти членов семейства рецепторов, кодируемых генами дифференцировки эндотелиальных клеток (EDG). Данные EDG-рецепторы являются рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR), и при стимуляции передают сигналы вторичных мессенджеров посредством активации  $\alpha$ -субъединиц ( $G\alpha$ ) и бета-гамма-димеров ( $G\beta\gamma$ ) гетеротримерных G-белков. В конечном счете S1P-стимулированная сигнализация оказывает влияние на выживаемость клеток, увеличивает миграцию клеток и часто митогенез. Благодаря недавно разработанным агонистам S1P-рецепторов удалось понять роль данной сигнальной системы в физиологическом гомеостазе. Например, иммуномодулирующий агент, FTY720 (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан 1,3-диол), который после фосфорилирования становится агонистом 4 из 5 S1P-рецепторов, позволил обнаружить, что воздействие на активность S1P-рецепторов оказывает влияние на миграцию лимфоцитов. Кроме того, антагонисты S1P-рецептора типа 1 (S1P<sub>1</sub>) вызывают утечку эндотелия легочных капилляров; данный факт дает возможность предположить, что S1P может быть вовлечен в поддержание целостности эндотелиального барьера в некоторых тканевых руслах. S1P-рецепторы типа 4 (S1P<sub>4</sub>) экспрессируются главным образом в лейкоцитах, и, в частности, S1P<sub>4</sub> опосредует иммунодепрессивное действие S1P путем ингибирования пролиферации и секреции эффекторных цитокинов и одновременно путем повышения секреции супрессорного цитокина IL-10. См., например, публикацию Wang, W. et al., (2005), FASEB J. 19(12): 1731-3, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. S1P-рецепторы типа 5 (S1P<sub>5</sub>) экспрессируются исключительно в олигодендроцитах и клетках-предшественниках олигодендроцитов (OPC) и являются жизненно важными для миграции клеток. Стимуляция S1P<sub>5</sub> ингибирует миграцию OPC, которые в норме во время развития головного мозга мигрируют на значительные расстояния. См., например, публикацию Novgorodov, A. et al., (2007), FASEB J. 21: 1503-1514, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Показано, что S1P индуцирует многие клеточные процессы, включая те из них, которые приводят к агрегации тромбоцитов, пролиферации клеток, изменению морфологии клеток, инвазии опухолевых клеток, хемотаксису эндотелиальных клеток и ангиогенезу. По этим причинам S1P-рецепторы являются хорошими мишенями в терапевтическом использовании, например при заживлении ран, ингибировании опухолевого роста и при аутоиммунных заболеваниях.

Сфингозин-1-фосфат передает сигнал клеткам, в частности, через набор сопряженных с G-белками рецепторов, называемых S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> и S1P<sub>5</sub> (ранее называвшихся EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 и EDG8). Данные EDG-рецепторы являются рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR), и при стимуляции передают сигналы вторичных мессенджеров посредством активации  $\alpha$ -субъединиц ( $G\alpha$ ) и бета-гамма-димеров ( $G\beta\gamma$ ) гетеротримерных G-белков. Идентичность аминокислотных последовательностей указанных рецепторов составляет 50-55%, они также имеют общие кластеры с тремя другими рецепторами LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> и LPA<sub>3</sub> (ранее называвшимися EDG2, EDG4 и EDG7) структурно родственной лизофосфатидной кислоты (LPA).

Когда лиганд связывается с рецептором, сопряженным с G-белком (GPCR), он индуцирует в рецепторе конформационный сдвиг, что вызывает замену GDP на GTP у  $\alpha$ -субъединицы ассоциированных G-белков и последующее высвобождение данных G-белков в цитоплазму. Затем  $\alpha$ -субъединица и  $\beta\gamma$ -субъединица диссоциируют, после чего каждая субъединица может ассоциировать с эффекторными белками, которые активируют вторичные мессенджеры, что вызывает клеточный ответ. Со временем GTP на G-белках подвергается гидролизу с образованием GDP и субъединицы G-белков реассоциируют сначала друг с другом и затем с рецептором. Амплификация играет основную роль в общем GPCR-пути. Связывание одного лиганда с одним рецептором приводит к активации многих G-белков, каждый из которых способен ассоциировать со многими эффекторными белками, что приводит к амплифицированному клеточному ответу.

S1P-рецепторы являются хорошими лекарственными мишенями ввиду того, что индивидуальные рецепторы обладают тканевой специфичностью и дают специфический ответ. Тканевая специфичность S1P-рецепторов является желательной, так как дает возможность разрабатывать агонисты или антагонисты, селективные по отношению к одному рецептору, что позволяет локализовать клеточный ответ в пределах тканей, содержащих данный рецептор, ограничивая нежелательные побочные эффекты. Специфичность ответа S1P-рецепторов также является важной, так как позволяет разрабатывать агонисты или антагонисты, которые инициируют или подавляют определенные клеточные ответы, не затрагивая

другие ответы. Например, специфичность ответа S1P-рецепторов делает возможной разработку S1P-миметика, который инициирует агрегацию тромбоцитов, не затрагивая морфологию клеток.

Сфингозин-1-фосфат образуется как метаболит сфингозина в результате реакции, катализируемой сфингозин-киназой, и хранится в избытке в агрегатах тромбоцитов, которые характеризуются высоким уровнем сфингозин-киназы и отсутствием сфингозин-лиазы. S1P высвобождается во время агрегации тромбоцитов, аккумулируется в сыворотке и также может быть найден в злокачественных асцитах. Обратимая биodeградация S1P, скорее всего, осуществляется посредством гидролиза, катализируемого эктофосфогидролазами, а именно сфингозин-1-фосфат-фосфогидролазами. Необратимая деградация S1P катализируется S1P-лиазой с получением этаноламин фосфата и гексадеценала.

Аутотаксин (ATX, ENPP2) представляет собой секретируемый гликопротеин, присутствующий во многих биологических жидкостях, включая кровь, раковый асцит, синовиальную, плевральную и спинно-мозговую жидкость; первоначально аутотаксин был выделен из супернатанта клеток меланомы как аутокринный фактор миграции (Stracke, M.L., et al., Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein. *J. Biol. Chem.* 267, 2524-2529 (1992); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). ATX кодируется одним геном на хромосоме 8 человека (на хромосоме 15 мыши), транскрипция которого регулируется различными факторами транскрипции (Hoxa13, NFAT-1 и v-jun), что приводит к образованию четырех изоформ ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ ) в результате альтернативного сплайсинга. См., например, публикации Giganti, A., et al., Murine and Human Autotaxin alpha, beta, and gamma Isoforms: Gene organization, tissue distribution and biochemical characterization. *J. Biol. Chem.* 283, 7776-7789 (2008); и van Meeteren, L.A. & Moolenaar, W.H. Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis. *Prog Lipid Res* 46, 145-160 (2007); Hashimoto, et al., "Identification and Biochemical Characterization of a Novel Autotaxin Isoform, ATX $\delta$ ," *J. of Biochemistry Advance Access* (October 11, 2011); содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

ATX синтезируется в виде препрофермента, секретируемого во внеклеточное пространство после протеолитического удаления его N-концевого сигнального пептида (Jansen, S., et al. Proteolytic maturation and activation of autotaxin (NPP2), a secreted metastasis-enhancing lysophospholipase D. *J. Cell Sci* 118, 3081-3089 (2005); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). ATX является членом семейства эктонуклеотид пирофосфатаз/фосфодиэстераз (E-NPP), объединяющего эктоферменты, которые гидролизуют фосфодиэстеразные (PDE) связи различных нуклеотидов и их производных (Stefan, C., Jansen, S. & Bollen, M. NPP-type ectophosphodiesterases: unity in diversity. *Trends Biochem Sci* 30, 542-550 (2005); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). Ферментативная активность ATX была непонятна до тех пор, пока не было показано, что она идентична активности лизофосфолипазы D (lysoPLD) (Umezue-Goto, M., et al. Autotaxin has lysophospholipase D activity leading to tumor cell growth and motility by lysophosphatidic acid production. *J. Cell. Biol.* 158, 227-233 (2002); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте), которая присутствует во многих биологических жидкостях. Так как ATX представляет собой конститутивно активный фермент, биологический выход действия ATX в значительной степени зависит от уровня его экспрессии и локальной доступности его субстратов. Основной лизофосфолипидный субстрат ATX, лизофосфатидилхолин (LPC), секретируется печенью и в избытке присутствует в плазме (в концентрации приблизительно 100 мкМ), преимущественно в связанной с альбумином форме, (Croset, M., Brossard, N., Polette, A. & Lagarde, M. Characterization of plasma unsaturated lysophosphatidylcholines in human and rat *Biochem J.* 345 Pt 1, 61-67 (2000); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). LPC также обнаружен в кондиционированных средах опухолевых клеток (Umezue-Goto, M., et al.), предположительно в виде компонента высвобождающихся микровезикул. ATX, обладая lysoPLD-активностью, превращает LPC в лизофосфатидную кислоту (LPA).

LPC является важным медиатором воспаления с распознаваемым действием в различных типах клеток и патофизиологических процессах. Он является важным компонентом окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL) и может существовать в нескольких других формах, включая свободную, мицеллярную, связанную с гидрофобными белками, такими как альбумин, и может находиться в составе плазматических мембран. Он образуется в результате гидролиза фосфатидилхолина (PC), катализируемого PLA2 (фосфолипазами A2), с сопутствующим высвобождением арахидоновой кислоты, которая, в свою очередь, подвергается модификации с образованием других провоспалительных медиаторов (простагландинов и лейкотриенов). Кроме того, экстернализация LPC формирует хемотаксический сигнал фагоцитам, тогда как взаимодействие с его рецепторами может стимулировать также лимфоцитарные ответы. Терапевтические эффекты LPC, наблюдаемые в экспериментальной модели сепсиса, возможно, обусловлены подавлением эндотоксин-индуцируемого высвобождения HMGB1 (от англ. high-mobility group protein B1) из макрофагов/моноцитов.

LPA (лизофосфатидная кислота), продукт действия ATX на LPC, представляет собой биоактивный фосфолипид с различными функциями почти в каждой клеточной линии млекопитающих (Moolenaar,

W.H., van Meeteren, L.A. & Giepmans, B.N. The ins and outs of lysophosphatidic acid signaling. *Bioessays* 28, 870-881 (2004); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). LPA является основным компонентом сыворотки, прочно связанным с альбумином, гельзолином и, возможно, с другими пока еще не идентифицированными белками. См., например, публикации Goetzl, E.J., et al. Gelsolin binding and cellular presentation of lysophosphatidic acid. *J. Biol. Chem.* 275, 14573-14578 (2000); и Tigyi, G. & Miledi, R. Lysophosphatidates bound to serum albumin activate membrane currents in *Xenopus* oocytes and neurite retraction in PC12 pheochromocytoma cells. *J. Biol. Chem.* 267, 21360-21367 (1992); содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

LPA также найдена в других биологических жидкостях, таких как слюна и фолликулярная жидкость, и вовлечена в широкий спектр функций, таких как заживление ран, инвазия и метастазирование опухолей, нейрогенез, миелинизация, ретракция отростков астроцитов и нейритов. Длинный перечень функций LPA объясняется также тем фактом, что данная молекула передает сигнал через рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCR), посредством классических сигнальных путей с участием вторичных мессенджеров. В настоящее время на поверхности клеток млекопитающих идентифицировано пять LPA-рецепторов. Наиболее известными являются три рецептора LPA1-3 (а именно Edg-2, Edg-4 и Edg7), которые являются членами семейства GPCR-рецепторов, кодируемых генами дифференцировки эндотелиальных клеток (EDG) (Contos, J.J., Ishii, I. & Chun, J. Lysophosphatidic acid receptors. *Mol. Pharmacol* 58, 1188-1196 (2000); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). LPA-рецепторы могут быть сопряжены по меньшей мере с тремя различными G-белками ( $G_q$ ,  $G_i$  и  $G_{12/13}$ ), которые, в свою очередь, включены во множество эффекторных систем. LPA активирует  $G_q$  и тем самым стимулирует фосфолипазу C (PLC) с последующим гидролизом фосфатидилинозитол-бисфосфата и образованием нескольких вторичных мессенджеров, что приводит к активации протеинкиназы C и изменению цитозольного кальция. LPA также активирует  $G_i$ , что приводит к инициации по меньшей мере трех разных сигнальных путей: ингибирования аденилатциклазы, сопровождающегося ингибированием аккумуляции циклического AMP; стимуляции митогенного каскада RAS-MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) и активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации TIAM1, фактора обмена гуанозиндифосфат/гуанозинтрифосфат (ГДФ/ГТФ), и затем ГТФазы RAC, а также к активации антиапоптотического сигнального пути АКТ/РКВ. И наконец, LPA активирует  $G_{12/13}$ , что приводит к активации малой ГТФазы RhoA, которая управляет сокращениями цитоскелета и округлением клеток. Таким образом, LPA не только передает сигнал через классические вторичные мессенджеры, такие как кальций, диацилглицерин и цАМФ, но также активирует RAS- и RHO-семейства ГТФаз, основные переключатели, которые контролируют пролиферацию, миграцию и морфогенез клеток.

Передача LPA-сигнала через киназный сигнальный путь RhoA-Rho опосредует ретракцию нейритов и ингибирование роста аксона. Показано, что препятствие передаче LPA-сигнала стимулирует аксональную регенерацию и функциональное восстановление после травмы ЦНС (центральной нервной системы) или церебральной ишемии. (См. Brogini, et al., *Molecular Biology of the Cell* (2010), 21:521-537.) Согласно опубликованным данным добавление LPA к *ex vivo* культуре задних корешковых нитей вызывает демиелинизацию, тогда как LPC не вызывает значительной демиелинизации нервных волокон в *ex vivo* культурах без дополнительного добавления к культуре рекомбинантного АТХ, который после добавления вызывает значительную демиелинизацию на уровне, эквивалентном уровню демиелинизации, вызываемой LPA, предположительно вследствие превращения LPC в LPA благодаря ферментативной активности АТХ. Кроме того, у мышей *atx*<sup>+/-</sup> демиелинизация, индуцированная травмой, уменьшена приблизительно на 50% (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

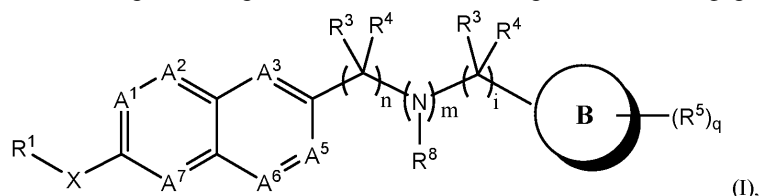
Ряд заболеваний или расстройств включают демиелинизацию центральной или периферической нервной системы, развитие которой может быть обусловлено целым рядом причин, таких как иммунная дисфункция, имеющая место при рассеянном склерозе, энцефаломиелите, синдроме Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), поперечном миелите и неврите зрительного нерва; демиелинизация вследствие травмы, такой как повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, инсульт, острая ишемическая оптическая нейропатия или другая ишемия, корковый паралич, невропатия (например невропатия вследствие диабета, хронической почечной недостаточности, гипотиреоза, печеночной недостаточности или сдавления нерва (например, при параличе Белла)), лучевая травма и центральный понтинный миелолиз (СРМ); наследственные заболевания, такие как болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), синдром Шегрена-Ларссона, болезнь Рефсума, болезнь Краббе, болезнь Канавана, болезнь Александра, наследственная атаксия Фридрейха, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, синдром Бессена-Корнцвейга, метахроматическая лейкодистрофия (MLD), адренолейкодистрофия и повреждение нерва вследствие пернициозной анемии; вирусная инфекция, такая как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (PML), лаймская болезнь или сухотка спинного мозга вследствие запущенного сифилиса; острое отравление вследствие хронического алкоголизма (который является возможной причиной болезни Маркиафавы-Микели), химиотерапии или воздействия химикатов, таких как фосфорорганические соединения; или дефицит питательных веществ, такой как дефицит

витамина В12, дефицит витамина Е и дефицит меди. Другие демиелинизирующие расстройства могут быть вызваны неизвестными причинами или множественными причинами, такими как тригеминальная невралгия, болезнь Маркиафавы-Биньями и паралич Белла. В одном особенно успешном подходе для лечения демиелинизирующих расстройств, которые вызваны аутоиммунной дисфункцией, сделана попытка ограничить степень демиелинизации путем использования для лечения пациента иммунорегуляторных лекарств. Однако обычно данный подход позволяет всего лишь отложить, но не избежать наступления инвалидности у этих пациентов. Пациенты, страдающие демиелинизацией вследствие других причин, имеют еще меньше вариантов лечения. Поэтому существует необходимость в разработке новых подходов для лечения пациентов, страдающих демиелинизирующими заболеваниями или расстройствами.

### Сущность изобретения

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может представлять собой S1P-модулирующий агент и/или АТХ-модулирующий агент, например S1P<sub>4</sub>-антагонист или АТХ-ингибитор.

В одном из аспектов изобретения предложено соединение, представленное формулой (I)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

X представляет собой O или NH;

A<sup>2</sup> и A<sup>6</sup> представляют собой CH;

A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup> и A<sup>5</sup> независимо представляют собой CH или N;

A<sup>7</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой гептил или циклогексил, необязательно замещенный одним или двумя независимо выбранными R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup>, в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, циано, C<sub>1-3</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>3</sup> и каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой атом водорода, карбокси или C<sub>1-3</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой -C(=O)-;

B представляет собой 6-10-членный бициклический или трициклический циклоалкил или гетероциклоалкил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, 4-(1H-имидазол-4-ил)пиперидинил, 1-(пиридин-4-ил)пиперазинил, 4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперазинил, 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, 4-фенилпиперидин-1-ил, 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил, 4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил, 4-(пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил, 3-циклогексилазетидинил или 3-фенилазетидинил, 2,3-дигидро-1H-инденил;

R<sup>5</sup>, в каждом случае независимо, представляет собой гидроксил, атом галогена, C<sub>1-3</sub>алкил или -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>; или два R<sup>5</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, могут представлять собой =O;

R<sup>6</sup>, в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, фенила и три-(C<sub>1-3</sub>алкил)силила; или два R<sup>6</sup>, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут образовывать C<sub>3-6</sub>спироциклоалкил;

R<sup>7</sup> представляет собой -OH, -C(O)OR<sup>15</sup> или -CN;

R<sup>8</sup> представляет собой атом водорода или C<sub>1-3</sub>алкил;

R<sup>15</sup>, в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома водорода или C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> представляют собой атом водорода;

i представляет собой 0 или 1;

n представляет собой 1 или 2;

m имеет значение 0 или 1,

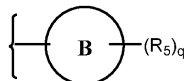
при условии, что когда m имеет значение 0, B содержит по меньшей мере один атом азота;

p имеет значение 0, 1 или 2;

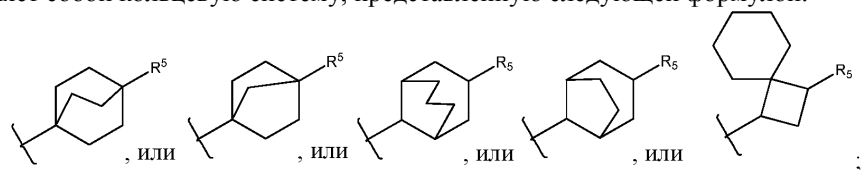
q имеет значение 0, 1 или 2;

при условии, что соединение не является 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-3а-карбоновой кислотой.

Согласно указанному аспекту в одном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что m имеет значение 1;



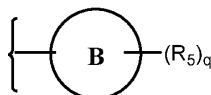
представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



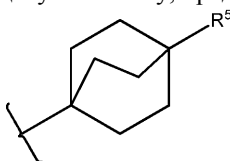
и

$R^5$  представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$ .

В другом варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что

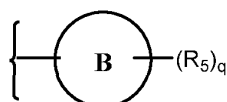


представляет собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:

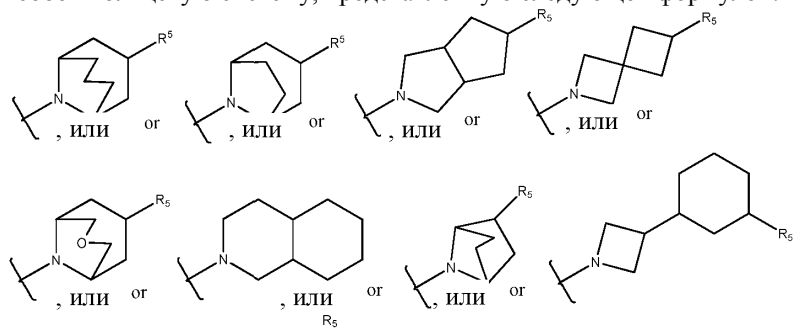


Еще в одном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что

$m$  имеет значение 0;



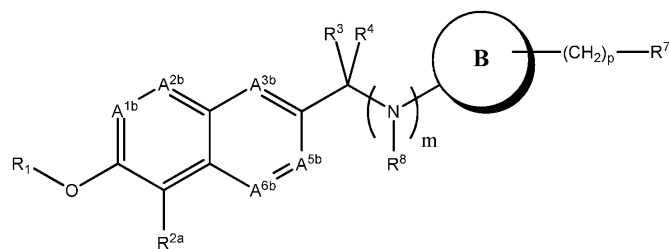
представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где  $B$  необязательно дополнительно замещен оксо, гидрокс или  $-\text{CO}_2\text{H}$ ; и

$R^5$  представляет собой  $\text{CO}_2\text{H}$ .

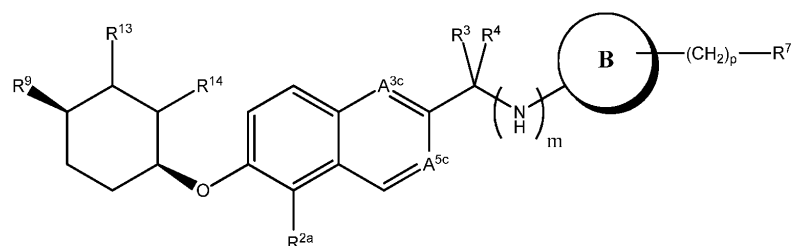
В другом варианте соединения по изобретению характеризуется тем, что соединение представлено формулой (II)



(II),

или его фармацевтически приемлемой солью, где  $A^{1b}$ ,  $A^{3b}$  и  $A^{5b}$  независимо представляют собой  $\text{CH}$  или  $\text{N}$ , и  $A^{2b}$  и  $A^{6b}$  представляют собой  $\text{CH}$ ;  $R^{2a}$  представляет собой атом галогена,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкил или циано.

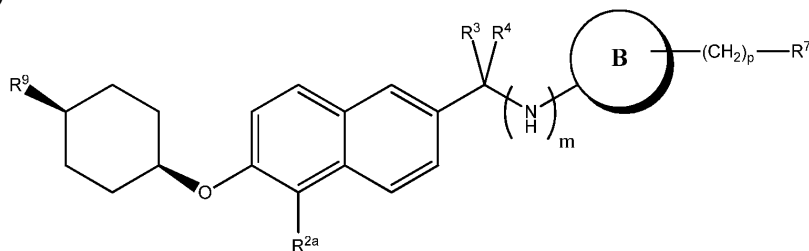
Еще в одном другом варианте соединения по изобретению характеризуется тем, что соединение представлено формулой (IIa)



(IIa),

или его фармацевтически приемлемой солью, где  $A^{3c}$  и  $A^{5c}$  представляют собой N или CH, при условии, что только один из  $A^{3c}$  или  $A^{5c}$  представляет собой N;  $R^9$  представляет собой атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил и каждый из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой атом водорода.

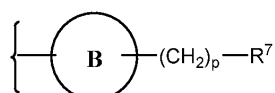
В другом варианте соединения по изобретению характеризуется тем, что соединение представлено формулой (IIb)



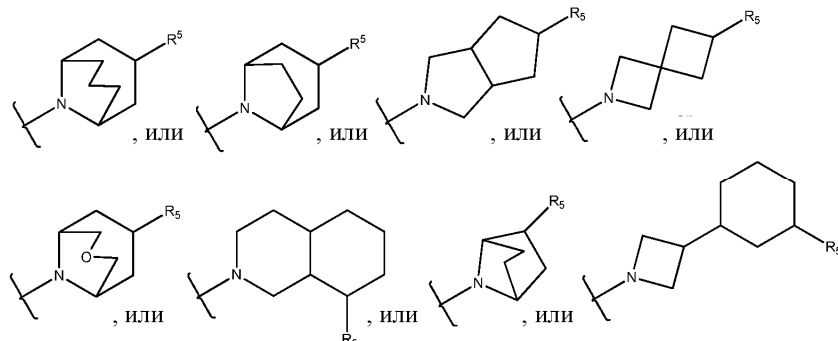
(IIb),

или его фармацевтически приемлемой солью, где  $R^9$  представляет собой атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

Еще в одном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что  $m$  имеет значение 0;



представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:

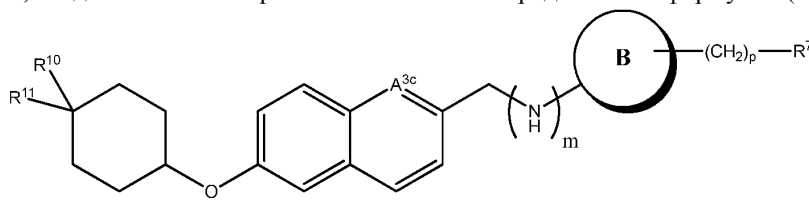


где B необязательно дополнительно замещен оксо, гидроксид или  $-CO_2H$ ; и  $R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

В одном конкретном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что  $R^{2a}$  представляет собой  $-Cl$ ,  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ .

Еще в одном конкретном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^9$  представляет собой метил, этил,  $-CF_3$  или трет-бутил.

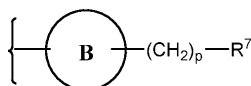
Кроме того, соединение по изобретению может быть представлено формулой (III)



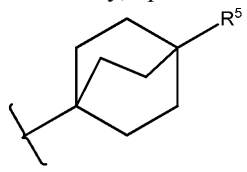
(III),

или его фармацевтически приемлемой солью, где  $A^{3c}$  представляет собой N или CH; и каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляет собой атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил, три- $C_{1-3}$ алкилсилил или фенил, при этом по меньшей мере один из  $R^{10}$  или  $R^{11}$  не является атомом водорода; или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ спироциклоалкил.

В одном конкретном варианте в соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соль  $m$  имеет значение 1;



представляет собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



и

$R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

В одном конкретном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что  $R^6$  представляет собой трифторметил, дифторметил или монофторметил.

В другом конкретном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что  $R^6$  представляет собой метил, этил или изопропил.

Еще в одном конкретном варианте соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль характеризуется тем, что  $X$  представляет собой  $NH$ .

Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления изобретения  $q$  имеет значение 1 и  $R^6$  представляет собой трет-бутил.

Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления изобретения  $q$  имеет значение 1 и  $R^6$  представляет собой метил, этил или изопропил.

Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления изобретения  $R^6$  представляет собой трифторметил, дифторметил или монофторметил.

Более конкретно, соединение по изобретению может быть выбрано из группы, состоящей из

4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-

1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(*трет*-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата;

4-(((6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*цис*-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

2-(1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина;

2-(1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиримидина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперазина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-3-ил)пиперазина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепана;

2-(4-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидина;

2-(4-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиперазина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-4-ил)пиперазина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепана;

4-(4-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидина;

4-(4-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперидина;

1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-((6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-(пиридин-2-ил)-4-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперазина;

1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)-2-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)хинолина;

3-(1-((6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((*цис*-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

4-(1-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

6-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

3-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

8-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

3-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

3-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ола и

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом конкретном варианте соединения по изобретению может быть выбрано из группы, состоящей из

9-(((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

3-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоновой кислоты;

3-(4-{[5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-амино}-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-пропионовой кислоты;

3-(4-(метил((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропановой кислоты;

9-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

8-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-(дифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-(((*транс,транс*)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

2-(9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-2-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)уксусной кислоты;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

4-(((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-1-аминоиндан-6-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-6-аминоиндол-3-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-декагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты;

2-(2-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

2-(2-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

4-(((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)аминометил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

7-(((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-трицикло[3.1.1.0]гептан-5-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

3-(((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-аза-7-окса-бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-7-гидрокси-9-аза-бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-((6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

метил 2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7*R*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]пирозин-7-карбоновой кислоты;

3-(4-{[5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексикокси)-нафталин-2-ил]метил}-амино)-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7*R*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]пирозин-7-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты;

*N*-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-амино-индан-5-карбоновой кислоты;

3-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.2]гексан-5-карбоновой кислоты;

*N*-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-декагидроизохинолин-8-карбоновой кислоты;

3-((6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-1-аминоадамантан-3-карбоновой кислоты;

3-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.0]октан-7-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-((9*S*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-9-ил)метанола;

8-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-2-аза-6-оксаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты;

(1*R*,5*S*,7*r*)-3-((2-(4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-3-аза-бицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-3-(азетидин-3-ил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-2-аза-5-оксаспиро[5.4]декан-8-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-1-амино-3,5-диметиладамантана;

7-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-аминобицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-аза-7-оксабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-азабицикло[3.3.1]нонана;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-хлорнафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты и

8-((5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще в одном конкретном варианте соединения по изобретению может быть выбрано из группы, состоящей из

8-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбоновой кислоты;

9-(2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((4-хлор-3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-хлор-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-бром-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-(трифторметил)-7-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-циано-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-циано-6-(((1*S*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-циано-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

метил 8-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;

8-((*R*)-1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

метил 9-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата;

метил 9-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата;

8-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

метил 8-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата;

8-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(2-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(2-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((4-хлор-3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(3-(((1*S*,4*S*)-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((4-хлор-3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(2-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((4-хлор-3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-бром-7-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((8-бром-7-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((8-бром-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((8-хлор-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-бром-7-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

(1*R*,3*S*,5*S*)-9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоты;

9-(1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаадамantan-5-карбоновой кислоты;

9-(1*R*,3*R*,5*S*)-7-амино-9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*R*)-1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*R*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((*R*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((*S*)-1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*R*)-1-(6-(((1*S*,4*S*)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((*S*)-1-(6-(((1*S*,4*R*)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

4-(2-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-2*H*-тетразол-5-ил)пиперидина;

9-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрила или

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрила, или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, соответствующее любой из формул.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения представлен способ предупреждения, лечения или ослабления симптомов состояния, опосредованного S1P-активностью или АТХ-активностью у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества вышеописанного соединения по изобретению, соответствующего любой из вышеописанных формул, или его фармацевтически приемлемой соли, где состояние выбрано из группы, состоящей из рассеянного склероза, аутоиммунного заболевания, хронического воспалительного нарушения, астмы, воспалительной невропатии, артрита, отторжения трансплантата, болезни Крона, язвенного колита, эритематозной волчанки, псориаза, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, метастазирования опухоли, заболевания, ассоциированного с ангиогенезом, заболевания сосудов, болевого состояния, острого вирусного заболевания, воспалительного состояния кишечника, сахарного инсулинзависимого диабета, сахарного инсулиннезависимого диабета, фиброза легкого или злокачественной опухоли легкого у млекопитающего.

Согласно указанному аспекту в одном конкретном варианте состояние представляет собой рассеянный склероз. При этом способ по изобретению может дополнительно предусматривать введение указанному млекопитающему по меньшей мере одного дополнительного лекарственного средства, используемого для лечения рассеянного склероза. Более конкретно указанное дополнительное лекарственное средство может быть выбрано из группы, состоящей из натализумаба, диметил фумарата, пегилированного интерферона, неpegилированного интерферона и глатирамера ацетата.

В другом конкретном варианте осуществления настоящего изобретения состояние представляет собой ревматоидный артрит.

Еще в одном варианте способ по изобретению дополнительно включает введение указанному млекопитающему эффективного количества одного или более чем одного лекарства, выбранного из группы, состоящей из кортикостероида, бронходилататора, противоастматического средства, противовоспалительного средства, противоревматического средства, иммунодепрессанта, антиметаболита, иммуномодулирующего агента, противопсориазного средства и противодиабетического средства.

В другом аспекте настоящего изобретения представлен способ предупреждения, лечения или ослабления хронической боли у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по изобретению, соответствующего любой из вышеописанных формул, или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно указанному аспекту в конкретном варианте хроническая боль представляет собой воспалительную боль.

В другом конкретном варианте хроническая боль представляет собой невропатическую боль.

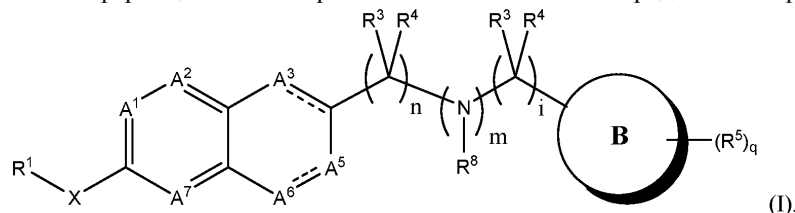
Другие признаки или преимущества настоящего изобретения станут очевидны из следующего далее детального описания некоторых вариантов осуществления изобретения, а также из прилагаемой формулы изобретения.

#### Подробное описание изобретения

Соединения, описанные в данной заявке, могут представлять собой S1P-модулирующие агенты и/или АТХ-модулирующие агенты. Другими словами, описанные соединения могут обладать агонистической или антагонистической активностью по отношению к одному или более чем одному S1P-рецептору или могут обладать активностью АТХ-модулирующего агента. В частности, данные соединения могут являться S1P<sub>4</sub>-антагонистами или АТХ-ингибиторами. Конкретное соединение может являться S1P-модулирующим агентом, который обладает слабой АТХ-активностью или у которого, по существу,

отсутствует такая активность; или может являться АТХ-модулирующим агентом, который обладает слабой S1P-активностью или у которого, по существу, отсутствует такая активность; или, в некоторых случаях, может одновременно являться S1P-модулирующим агентом и АТХ-модулирующим агентом. Предпочтительно, когда соединение представляет собой либо S1P-модулирующий агент, который обладает слабой АТХ-активностью или у которого, по существу, отсутствует такая активность, или представляет собой АТХ-модулирующий агент, который обладает слабой S1P-активностью или у которого, по существу, отсутствует такая активность.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено формулой (I)



В формуле (I) X может представлять собой O, S(O)<sub>g</sub>, NR<sup>12</sup>, C(O) или CH<sub>2</sub>, где g имеет значение 0, 1 или 2, каждый из A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> и A<sup>7</sup> независимо может представлять собой CR<sup>2</sup> или N, каждый из A<sup>3</sup>, A<sup>5</sup> и A<sup>6</sup> независимо может представлять собой CR<sup>2</sup>, C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, N или NR<sup>19</sup>, при этом по меньшей мере три из A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>5</sup>, A<sup>6</sup> и A<sup>7</sup> представляют собой CR<sup>2</sup> или C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>.

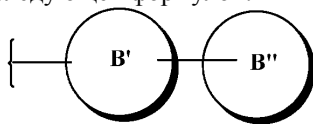
"-----" обозначает двойную или простую связь.

R<sup>1</sup> может представлять собой C<sub>6-20</sub>алкил, C<sub>3-14</sub>карбоцикл, 3-15-членный гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил или 5-14-членный гетероарил, при этом R<sup>1</sup> может быть необязательно замещенным и иметь в качестве заместителей от одного до шести независимо выбранных R<sup>6</sup>.

R<sup>2</sup> в каждом случае может быть независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксил, нитро, циано, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>галогенциклоалкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, C<sub>3-8</sub>циклоалкокси, C<sub>3-8</sub>галогенциклоалкокси, C<sub>1-6</sub>алканоида, амина, N-(C<sub>1-6</sub>алкил)амино, N,N-ди-(C<sub>1-6</sub>алкил)амино, C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонила, C<sub>1-6</sub>алканойлокси, карбамоила, N-(C<sub>1-6</sub>алкил)карбамоила, N,N-ди-(C<sub>1-6</sub>алкил)карбамоила, C<sub>1-6</sub>алкиламидо, меркапто, C<sub>1-6</sub>алкилтио, C<sub>1-6</sub>алкилсульфонила, сульфамоида, N-(C<sub>1-6</sub>алкил)сульфамоида, N,N-ди-(C<sub>1-6</sub>алкил)сульфамоида и C<sub>1-6</sub>алкилсульфонамида.

Каждый R<sup>3</sup> и каждый R<sup>4</sup> независимо может представлять собой атом водорода, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>2-6</sub>алкенил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут представлять собой -C(=O)-, C<sub>3-8</sub>спироциклоалкил или 3-8-членный спирогетероциклоалкил.

B может представлять собой конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему, спирокольцевую систему или их комбинацию; или B может представлять собой бициклическую кольцевую систему, представленную следующей формулой:

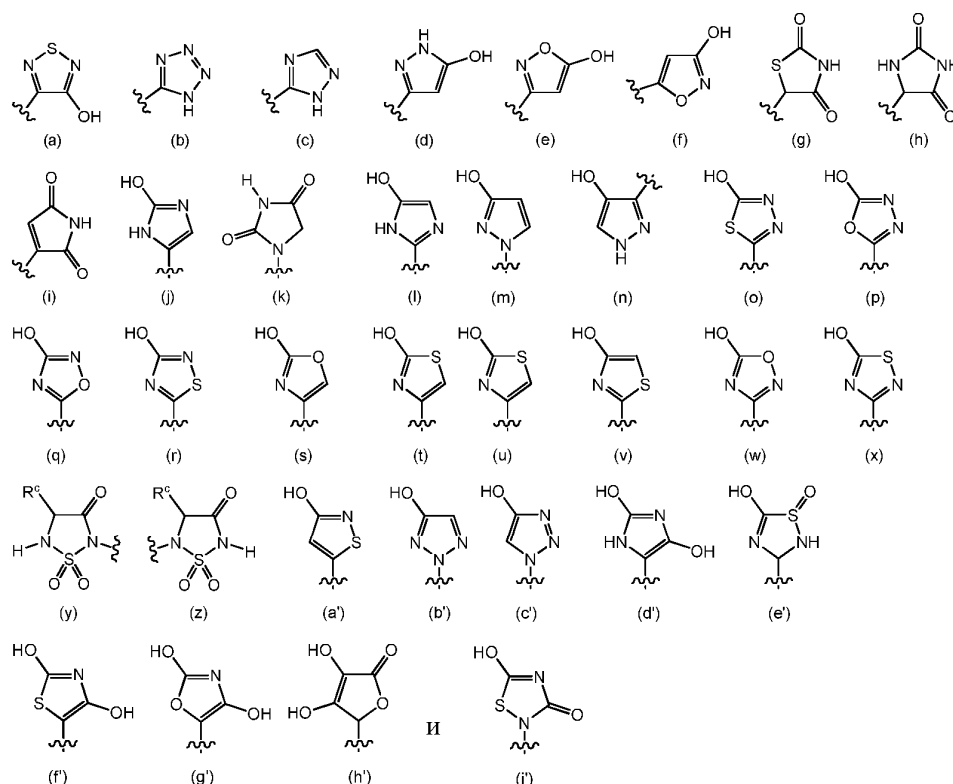


где каждый из B' и B'' независимо может быть выбран из группы, состоящей из моноциклического C<sub>3-8</sub>карбоцикла, моноциклического 3-8-членного гетероцикла, фенила или 5-6-членного гетероарила, где указанный гетероцикл и указанный гетероарил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, S или O; при условии, что когда B представляет собой конденсированную кольцевую систему, он не является 1H-бензо[d][1,2,3]триазолом.

R<sup>5</sup>, в каждом случае независимо, может представлять собой гидроксил, атом галогена, C<sub>1-6</sub>алкил или -(CR<sup>17</sup>R<sup>18</sup>)<sub>p</sub>-R<sup>7</sup>; или два R<sup>5</sup>, присоединенные к одному и тому же атому углерода, могут представлять собой =O.

R<sup>6</sup> в каждом случае может быть независимо выбран из группы, состоящей из атома галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкила и три-(C<sub>1-6</sub>алкил)силила; или два R<sup>6</sup>, которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут образовывать C<sub>3-8</sub>спироциклоалкил или 3-8-членный спирогетероциклоалкил.

R<sup>7</sup> может представлять собой -OH, -C(O)OR<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)N(R<sup>15</sup>)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OR<sup>15</sup>, -C(O)NHC(O)R<sup>15</sup>, -Si(O)OH, -B(OH)<sub>2</sub>, -N(R<sup>15</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -O-P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -S(O)<sub>2</sub>NHC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)NHOH, -C(O)NHCN, -N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> или гетероарил или гетероцикл, выбранные из группы, представленной формулами (a)-(i')



Каждый из  $R^8$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{19}$  и  $R^{20}$  независимо может представлять собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил.

$R^{15}$  в каждом случае может быть независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{3-8}$ циклоалкенила,  $C_{6-10}$ арила, 5-14-членного гетероарила и 3-15-членного гетероцикла, где указанный гетероарил или гетероцикл может содержать от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и при этом  $R^{15}$  может быть необязательно замещенным и иметь от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкила, циано, нитро, гидроксила, amino, N-( $C_{1-4}$ алкил)амино, N,N-ди-( $C_{1-4}$ алкил)амино, карбамоила, N-( $C_{1-4}$ алкил)карбамоила, N,N-ди-( $C_{1-4}$ алкил)карбамоила,  $C_{1-4}$ алкиламидо,  $C_{1-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамидо, сульфоамила, N-( $C_{1-4}$ алкил)сульфоамила и N,N-( $C_{1-4}$ диалкил)сульфоамила.

$R^{16}$  может представлять собой  $R^{15}$ , или два  $R^{16}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-14-членный гетероарил или 3-15-членный гетероцикл, при этом указанный гетероарил или гетероцикл может содержать от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из O, N или S, и при этом указанный гетероарил или гетероцикл может быть необязательно замещенным и иметь от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из атома галогена,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-4}$ алкила, циано, нитро, гидроксила, amino, N-( $C_{1-4}$ алкил)амино, N,N-ди-( $C_{1-4}$ алкил)амино, карбамоила, N-( $C_{1-4}$ алкил)карбамоила, N,N-ди-( $C_{1-4}$ алкил)карбамоила,  $C_{1-4}$ алкиламидо,  $C_{1-4}$ алкилсульфонил,  $C_{1-4}$ алкилсульфонамидо, сульфоамила, N- $C_{1-4}$ алкилсульфоамила и N,N-( $C_{1-4}$ диалкил)сульфоамила.

Каждый из  $R^{17}$  и  $R^{18}$ , в каждом случае независимо, может представлять собой атом водорода, атом галогена или  $C_{1-4}$ галогеналкил.

$R^c$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-4}$ алкил.

i может представлять собой целое число от 0 до 6.

n может иметь значение 0 или представлять собой целое число от 1 до 6,

при условии, что когда n имеет значение 0, m имеет значение 1, q имеет значение 0 и  $R^1$  представляет собой  $C_{3-14}$ карбоцикл, который является необязательно замещенным и имеет в качестве заместителей от одного до шести  $R^6$ .

m может иметь значение 0 или 1,

при условии, что когда m имеет значение 0, B содержит по меньшей мере один атом азота.

r может иметь значение 0 или представлять собой целое число от 1 до 6.

q может иметь значение 0, 1, 2, 3 или 4.

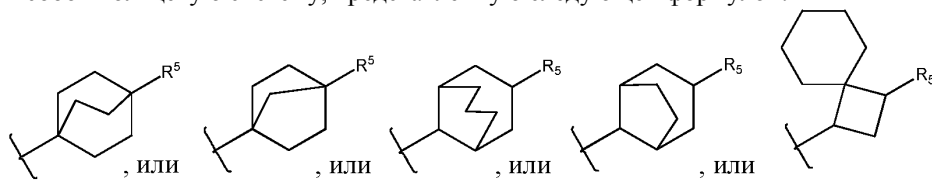
Соединение формулы (I) не является 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-3а-карбоновой кислотой или 6-фенокси-2-(2-(4-фенилпиперидин-1-ил)этил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-олом.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения B может быть выбран из группы, состоящей из 9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила, декагидроизохинолинила, 2-азаспиро[3.3]гептанила, бицикло[3.2.1]октанила, 5-азаспиро[2.3]гексанила, 3-циклогексилазетидинила,

бицикло[2.2.1]гептанила, адамантила, 6-окса-9-азаспиро[4.5]деканила, 3-азабицикло[3.3.1]нонанила, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанила, 4-(1H-имидазол-4-ил)пиперидинила, октагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразинила, 2,3-дигидро-1H-инденила, (1R,5S)-бицикло[3.1.0]гексанила, 3-азабицикло[3.1.1]гептанила, 1-(пиридин-4-ил)пиперазинила, 1-(пиридин-2-ил)пиперазинила, 1-(пиридин-3-ил)пиперазинила, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанила, 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ила, 3-азабицикло[3.3.1]нонанила, 4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ила, 4-фенилпиперазин-1-ила, 4-фенилпиперидин-1-ила, 4-(пиразин-2-ил)пиперазин-1-ила, 4-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ила, 4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ила, 4-(пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ила, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанила, 3-фенилазетидинила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанила, 3-азабицикло[3.1.0]гексанила, 2,8-дiazаспиро[4.5]деканила, 3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонанила, 7-азабицикло[2.2.1]гептанила, спиро[3.5]нонанила и трицикло[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]гептанила.

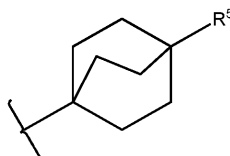
В может представлять собой мостиковую кольцевую систему.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения m может иметь значение 1, В может представлять собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:

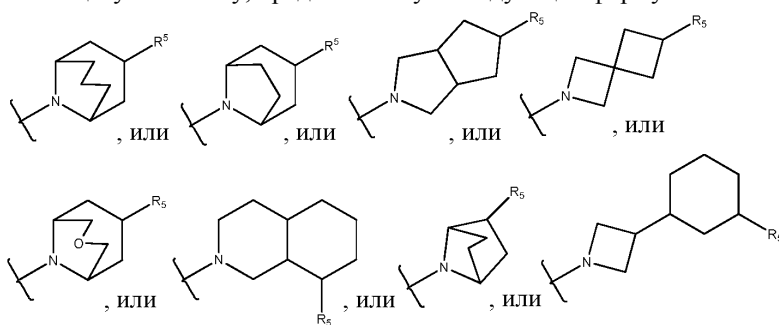


и R<sup>5</sup> может представлять собой CO<sub>2</sub>H.

В может представлять собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



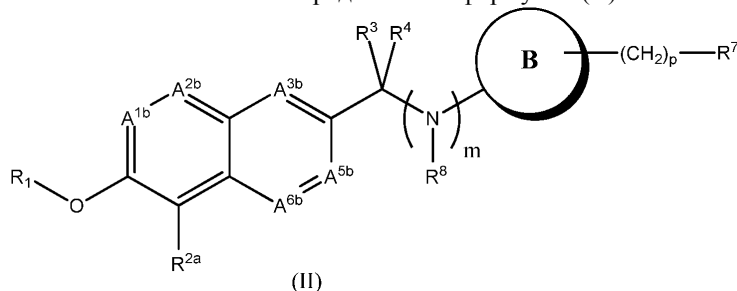
Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения m может иметь значение 0; В может представлять собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где В необязательно имеет дополнительные заместители, выбранные из оксо, гидрокси, -NH<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub> или -CO<sub>2</sub>H; и R<sup>5</sup> может представлять собой CO<sub>2</sub>H.

В может представлять собой мостиковую кольцевую систему, выбранную из 9-азабицикло[3.3.1]нонана, имеющего в качестве заместителя R<sup>5</sup> в положении 3, и 8-азабицикло[3.2.1]октана, имеющего в качестве заместителя R<sup>5</sup> в положении 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено формулой (II)



(II)

(II).

В формуле (II) A<sup>1b</sup>, A<sup>2b</sup>, A<sup>3b</sup>, A<sup>5b</sup> и A<sup>6b</sup> могут представлять собой CR<sup>2b</sup> или N, при этом по меньшей мере два из A<sup>1b</sup>, A<sup>2b</sup>, A<sup>3b</sup>, A<sup>5b</sup> и A<sup>6b</sup> могут представлять собой CR<sup>2b</sup>.

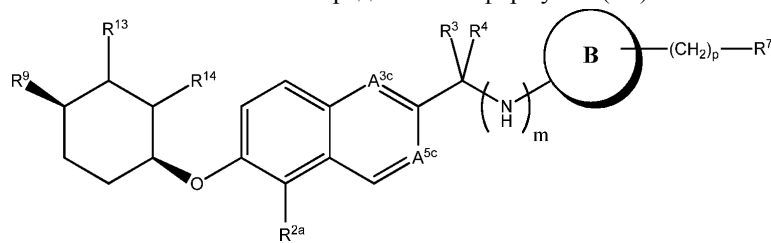
R<sup>2a</sup> может представлять собой атом галогена, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или циано.

R<sup>2b</sup> в каждом случае может быть независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена, гидроксидила, нитро, циано, карбокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>3-8</sub>

галогенциклоалкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $C_{3-8}$ циклоалкокси,  $C_{3-8}$ галогенциклоалкокси,  $C_{1-6}$ алканоила, amino, N-( $C_{1-6}$ алкил)амино, N,N-ди-( $C_{1-6}$ алкил)амино,  $C_{1-6}$ алкоксикарбонила, карбамоила, N-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоила, N,N-ди-( $C_{1-6}$ алкил)карбамоила,  $C_{1-6}$ алкиламидо, меркапто,  $C_{1-6}$ алкилтио,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила, сульфамоида, N-( $C_{1-6}$ алкил)сульфамоида, N,N-ди-( $C_{1-6}$ алкил)сульфамоида и  $C_{1-6}$ алкилсульфонамидо.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в формуле (II)  $R^{2b}$ , в каждом случае независимо, может представлять собой атом водорода или атом галогена.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено формулой (IIa)



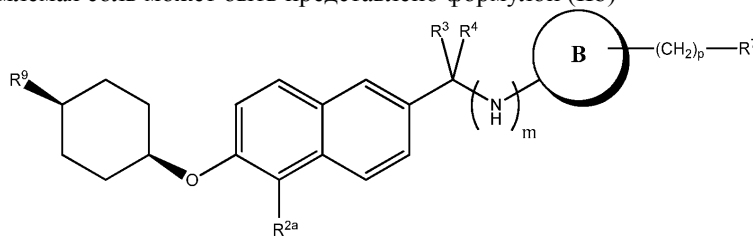
(IIa).

В формуле (IIa)  $A^{3c}$  и  $A^{5c}$  могут представлять собой N или CH, при условии, что только один из  $A^{3c}$  или  $A^{5c}$  представляет собой N.

$R^9$  может представлять собой атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

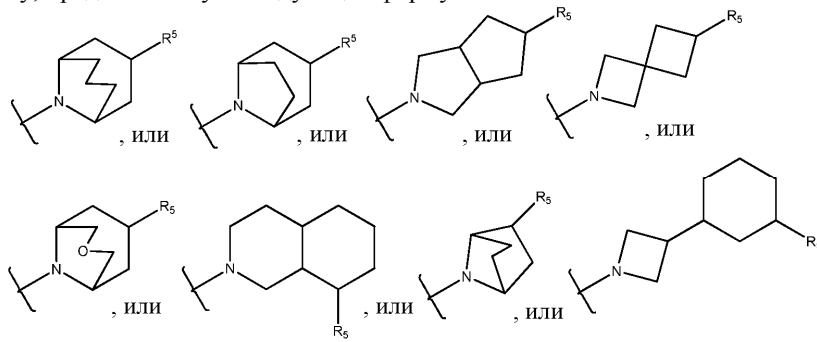
Каждый из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо может представлять собой атом водорода или  $C_{1-6}$ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено формулой (IIb)



(IIb).

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в соединении формулы (II), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли m может иметь значение 0; B может представлять собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



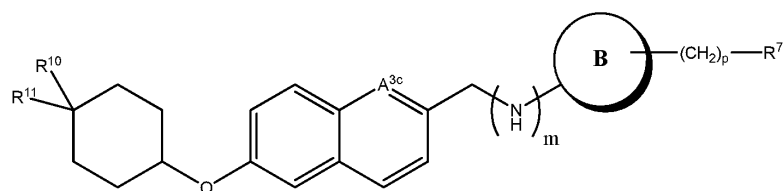
где B необязательно имеет дополнительные заместители, выбранные из оксо, гидроксид,  $-NH_2$ ,  $-CONH_2$  или  $-CO_2H$ ; и  $R^5$  может представлять собой  $CO_2H$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в соединении формулы (II), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли B может представлять собой мостиковую кольцевую систему, выбранную из 9-азабицикло[3.3.1]нонана, имеющего в качестве заместителя  $R^5$  в положении 3, и 8-азабицикло[3.2.1]октана, имеющего в качестве заместителя  $R^5$  в положении 3.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в соединении формулы (II), (IIa) или (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли  $R^{2a}$  может представлять собой  $-Cl$ ,  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в соединении формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли  $R^9$  может представлять собой метил, этил,  $-CF_3$  или трет-бутил.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть представлено формулой (III)

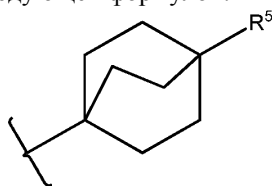


(III).

В формуле (III)  $A^{3c}$  может представлять собой N или CH.

Каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо может представлять собой атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил, три- $C_{1-6}$ алкилсилил или фенил, при этом по меньшей мере один из  $R^{10}$  или  $R^{11}$  не является атомом водорода; или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать  $C_{3-8}$ спироциклоалкил или 3-8-членный спирогетероциклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения в соединении формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли  $m$  может иметь значение 1, B может представлять собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



и  $R^5$  может представлять собой  $CO_2H$ .

Соединение может быть выбрано из группы, состоящей из

4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата;

4-(((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина;

2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиримидина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперазина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-3-ил)пиперазина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепана;

2-(4-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидина;

2-(4-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-4-ил)пиперазина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепана;

4-(4-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидина;

4-(4-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперидина;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

1-(пиридин-2-ил)-4-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперазина;

1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина;

6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)хинолина;

3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

4-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;

6-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;

3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

8-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((цис-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-трет-бутил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

4-(((6-((транс-4-трет-бутил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ола и

4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединение может быть выбрано из группы, состоящей из

9-(((6-((цис-4-этил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

3-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоновой кислоты;

3-(4-{[5-(трифторметил)-6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-амино}-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-пропионовой кислоты;

3-(4-(метил((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропановой кислоты;

9-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

8-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-(дифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

2-(9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-2-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)уксусной кислоты;

9-((5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

4-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-1-аминоиндан-6-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-6-аминоиндол-3-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

*N*-(6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-декагидроизохинолин-5-карбоновой кислоты;

2-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

2-(2-(5-(дифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновой кислоты;

- 4-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)аминометил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-2-гидроксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 7-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-трицикло[3.1.1.0]гептан-5-карбоновой кислоты;
- 8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;
- 3-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновой кислоты;
- 8-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;
- 9-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;
- 9-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-аза-7-окса-бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;
- 8-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;
- 9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;
- 9-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-7-гидрокси-9-аза-бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;
- 8-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;
- 8-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;
- 9-(1-(5-(дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;
- 8-(1-(5-(дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

9-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(дифторметил)-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-((6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

метил 2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7*R*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-7-карбоновой кислоты;

3-(4-{[5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-амино}-бицикло[2.2.2]окт-1-ил)-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7*R*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиазин-7-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновой кислоты;

*N*-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-амино-индан-5-карбоновой кислоты;

3-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.2]гексан-5-карбоновой кислоты;

*N*-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-декагидроизохинолин-8-карбоновой кислоты;

3-((6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-1-аминоадамantan-3-карбоновой кислоты;

3-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.0]октан-7-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-((9*S*,9*aR*)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-9-ил)метанола;

8-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-2-аза-6-оксаспиро[3.4]октан-7-карбоновой кислоты;

(1*R*,5*S*,7*r*)-3-((2-(4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-3-аза-бицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-((*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-3-(азетидин-3-ил)-циклогексан-1-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-((*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-2-аза-5-оксаспиро[5.4]декан-8-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-1-амино-3,5-диметиладамантана;

7-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты;

*N*-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-аминобицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-аза-7-оксабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-9-азабицикло[3.3.1]нонана;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-7-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-хлорнафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты и

8-((5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты,

или его фармацевтически приемлемой соли.

Термин "конденсированная кольцевая система" в контексте данного описания представляет собой кольцевую систему, которая содержит два или три кольца (предпочтительно два кольца), независимо выбранных из карбоциклических, гетероциклических, арильных или гетероарильных колец, которые имеют одну общую сторону. Конденсированная кольцевая система может содержать 4-15 кольцевых атомов, предпочтительно 5-10 кольцевых атомов. Примеры конденсированных кольцевых систем включают октагидроизохинолин-2(1H)-ил, 2,3-дигидро-1H-инденил, октагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозинил и декагидроизохинолинил.

Термин "мостиковая кольцевая система" в контексте данного описания представляет собой кольцевую систему, которая содержит карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в котором два несмежных атома кольца соединены (мостиком) с помощью одного или более чем одного атома (предпочтительно одного-трех атомов), выбранного из C, N, O или S. Мостиковая кольцевая система может содержать более одного мостика внутри кольцевой системы (например, адамантил). Мостиковая кольцевая система может содержать 6-10 кольцевых атомов, предпочтительно 7-10 кольцевых атомов. Примеры мостиковых кольцевых систем включают адамантил, 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, (1R,5S)-бицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.3.1]нонанил и бицикло[2.2.1]гептанил. Более предпочтительно, когда мостиковая кольцевая система выбрана из группы, состоящей из 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила и бицикло[2.2.2]октанила.

Термин "спирокольцевая система" в контексте данного описания представляет собой кольцевую систему, содержащую два кольца, каждое из которых независимо выбрано из карбоциклила или гетероциклила, в которой указанные две кольцевые структуры имеют один общий атом. Spiroкольцевые системы содержат от 5 до 14 кольцевых атомов. Примеры спирокольцевых систем включают 2-азаспиро[3.3]гептанил, спиропентанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 6-окса-9-азаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил и 2,8-дiazаспиро[4.5]деканил.

В контексте данного описания термин "алкил" относится к полностью насыщенному углеводородной группировке с разветвленной или нормальной цепью. Предпочтительно алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения алкил содержит от 6 до 20 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают метил, этил, н-

пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил или н-децил, но не ограничены ими.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и тому подобное. Алкилен присоединен к остальной части молекулы через простую связь и к радикальной группе через простую связь. Точки присоединения алкилена к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть расположены у одного атома углерода или у любых двух атомов углерода углеродной цепи алкилена.

В контексте данного описания термин "галогеналкил" относится к алкилу, такому как определено в данном описании, который имеет один или более чем один заместитель, выбранный из галогеновых групп, таких как определено в данном описании. Предпочтительно галогеналкил может представлять собой моногалогеналкил, дигалогеналкил или полигалогеналкил, включая пергалогеналкил. Моногалогеналкил может содержать в качестве заместителя один атом иода, брома, хлора или фтора. Дигалогеналкильные и полигалогеналкильные группы могут содержать в качестве заместителей два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию разных галогеновых групп. Неограничивающие примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалогеналкил относится к алкилу, у которого все атомы водорода заменены атомами галогена. Предпочтительными галогеналкильными группами являются трифторметил и дифторметил.

"Атом галогена" или "галоген" может представлять собой атом фтора, хлора, брома или иода.

В контексте данного описания термин "алкокси" относится к алкил-О-, где алкил является таким, как определено в данном описании выше. Типичные примеры алкокси включают, без ограничения, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси- и тому подобное. Предпочтительно, когда алкоксигруппы содержат приблизительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно приблизительно 1-4 атома углерода.

В контексте данного описания термин "галогеналкоксо" относится к галогеналкил-О-, где галогеналкил является таким, как определено в данном описании выше. Типичными примерами галогеналкоксогрупп являются трифторметокси, дифторметокси и 1,2-дихлорэтокси. Предпочтительно, когда галогеналкоксогруппы содержат приблизительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно приблизительно 1-4 атома углерода.

В контексте данного описания термин "алкилтио" относится к алкил-S-, где алкил является таким, как определено в данном описании выше.

В контексте данного описания термин "карбоцикл" относится к насыщенным или частично ненасыщенным (но не ароматическим) моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, содержащим 3-14 атомов углерода, предпочтительно 3-9 или более предпочтительно 3-8 атомов углерода. Карбоциклы включают конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Термин "карбоцикл" включает циклоалкильные группы. Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, содержащим 3-12 атомов углерода, предпочтительно 3-9 или более предпочтительно 3-8 атомов углерода. Типичные моноциклические карбоциклильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил, но не ограничены ими. Типичные бициклические карбоциклильные группы включают борнил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил или бицикло[2.2.2]октил. Типичные трициклические карбоциклильные группы включают адамантил.

В контексте данного описания термин "галогенциклоалкил" относится к циклоалкилу, такому, как определено в данном описании, который имеет один или более чем один заместитель, выбранный из галогеновых групп, таких, как определено в данном описании. Предпочтительно галогенциклоалкил может представлять собой моногалогенциклоалкил, дигалогенциклоалкил или полигалогенциклоалкил, включая пергалогенциклоалкил.

Моногалогенциклоалкил может содержать в качестве заместителя один атом иода, брома, хлора или фтора. Дигалогенциклоалкильные и полигалогенциклоалкильные группы могут содержать в качестве заместителей два или более одинаковых атомов галогена или комбинацию разных галогеновых групп.

В контексте данного описания термин "циклоалкоксо" относится к циклоалкил-О-, где циклоалкил является таким, как определено в данном описании выше.

В контексте данного описания термин "галогенциклоалкоксо" относится к галогенциклоалкил-О-, где галогенциклоалкил является таким, как определено в данном описании выше.

Термин "спироциклоалкил" в контексте данного описания представляет собой циклоалкил, один кольцевой атом которого является общим у циклоалкила и группы, к которой он присоединен. Спироциклоалкильные группы могут содержать от 3 до 14 кольцевых атомов. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения спироциклоалкил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода и является моноциклическим.

Термин "арил" относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 14 атомов углерода в кольце. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения термин "арил" относится к моноциклическим и бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода. Типичные примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антраценил.

Термин "арил" также относится к бициклической или трициклической группе, у которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и конденсировано с одним или двумя неароматическими углеводородными кольцами. Неограничивающие примеры включают тетрагидронафталин, дигидронафталин и инданил.

В контексте данного описания термин "гетероцикл" относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, которая содержит от 3 до 15 кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один представляет собой гетероатом и до 10 могут являться гетероатомами, указанные гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, при этом указанные N и S могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения гетероцикл представляет собой 3-8-членный моноцикл. Согласно другому варианту осуществления изобретения гетероцикл представляет собой 6-12-членный бицикл. Согласно еще одному варианту осуществления изобретения гетероцикл представляет собой 10-15-членную трициклическую кольцевую систему. Гетероциклическая группа может быть присоединена к гетероатому или атому углерода. Гетероциклы включают конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Термин "гетероцикл" включает гетероциклоалкильные группы. Термин "гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному моноциклическому, бициклическому или трициклическому гетероциклу, содержащему 3-15 кольцевых атомов, из которых по меньшей мере один представляет собой гетероатом и до 10 могут являться гетероатомами, указанные гетероатомы независимо выбраны из O, S и N, при этом указанные N и S могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. Примеры гетероциклов включают дигидрофуранил, [1,3]диоксолан, 1,4-диоксан, 1,4-дитиан, пиперазинил, 1,3-диоксолан, имидазолидинил, имидазолинил, пирролидин, дигидропиранил, оксатиолан, дигиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, оксирианил, азиридилин, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азапинил, оксапинил, оксазепинил и диазепинил.

Термин "спирогетероциклоалкил" в контексте данного описания представляет собой гетероциклоалкил, один кольцевой атом которого является общим у гетероциклоалкила и группы, к которой он присоединен. Спирогетероциклоалкильные группы могут содержать от 3 до 15 кольцевых атомов. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения спирогетероциклоалкил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, выбранных из атома углерода, азота, серы и кислорода, и является моноциклическим.

В контексте данного описания термин "гетероарил" относится к 5-14-членной моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, содержащей от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, при этом указанные N и S могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления и по меньшей мере одно кольцо кольцевой системы является ароматическим. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения гетероарил является моноциклическим и содержит 5 или 6 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пиридил, тиенил, фуранил, пирролил, пирозолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и тетразолил. Согласно другому варианту осуществления изобретения гетероарил является бициклическим и содержит от 8 до 10 кольцевых атомов. Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензофуранил, хинолил, изохинолил индазолил, индолинил, изоиндолил, индолизинил, бензамидазолил, хинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 6,7-дигидро-5Н-пироло[3,2-d]пиримидин.

Амино представляет собой группу, имеющую формулу  $\text{NH}_2$ -. Термин N-алкиламино означает аминогруппу, в которой один из атомов водорода заменен алкильной группой. Термин N,N-диалкиламино означает аминогруппу, в которой каждый атом водорода заменен алкильной группой, при этом указанные алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алканоил" относится к алкил-C(O)-, где алкил является таким, как определено выше.

Термин "алкоксикарбонил" относится к алкокси-C(O)-, где алкоксигруппа является такой, как определено выше.

Термин "алканоилокси" относится к алкил-C(O)O-, где алкил является таким, как определено выше.

Карбамоил представляет собой группу, имеющую формулу  $\text{NH}_2\text{C(O)}$ -. Термин N-алкилкарбамоил означает карбамоильную группу, в которой один из атомов водорода заменен алкильной группой. Термин N,N-диалкилкарбамоил означает карбамоильную группу, в которой каждый атом водорода заменен алкильной группой, при этом указанные алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алкиламидо" относится к группе, имеющей формулу алкил-C(O)-NH-. В контексте данного описания термин "алкилсульфонил" относится к группе, имеющей формулу алкил-SO<sub>2</sub>-.

Сульфамойл представляет собой группу, имеющую формулу  $\text{NH}_2\text{S(O)}_2$ -. Термин N-алкилсульфамойл означает сульфамойльную группу, в которой один из атомов водорода заменен ал-

кильной группой. Термин N,N-диалкилсульфамоил означает сульфамоильную группу, в которой каждый атом водорода заменен алкильной группой, при этом указанные алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Термин "алкилсульфонамидо" относится к группе, имеющей формулу алкил-S(O)<sub>2</sub>-NH-.

Термин "триалкилсил" относится к (алкил)<sub>3</sub>-Si-, где алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

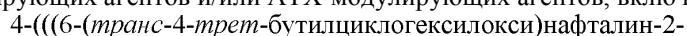
В данном описании для обозначения количества атомов углерода в группе используется префикс "C<sub>x-xx</sub>", где x и xx представляют собой целые числа. Например, "C<sub>1-4</sub>алкил" представляет собой алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; C<sub>1-6</sub>алкокси представляет собой алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; C<sub>6-10</sub>арил представляет собой арильную группу, которая содержит от 6 до 10 атомов углерода; C<sub>1-4</sub>галогеналкил представляет собой галогеналкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; и N,N-ди-C<sub>1-6</sub>алкиламино представляет собой N,N-диалкиламиногруппу, в которой атом азота имеет в качестве заместителей две алкильные группы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 6 атомов углерода.

Фраза "соединение согласно изобретению" в контексте данного описания относится к соединениям, представленным формулами (I), (II), (IIa), (IIb) и (III), и к любым конкретным примерам, описанным в данной заявке.

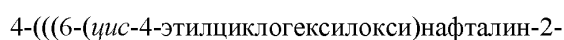
Описанные соединения могут содержать в молекуле один или более чем один асимметрический центр. В контексте данного описания следует считать, что любая структура, в которой отсутствует указание на стереохимию, включает все оптические изомеры (например, диастереоизомеры и энантиомеры) в чистой или, по существу, в чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). В данной области техники хорошо известны методики получения таких оптически активных форм (например, расщепление рацемической формы с использованием методик перекристаллизации, синтез с использованием оптически активных исходных веществ, хиральный синтез или хроматографическое разделение с использованием хиральной стационарной фазы). Соединения могут представлять собой соединения, меченные изотопом, например соединения, включающие различные изотопы атома водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, иода или хлора. Описанные соединения могут существовать в таутомерных формах, поэтому рассматриваются смеси таутомеров и отдельные индивидуальные таутомеры. Кроме того, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

Для большей ясности соединения согласно изобретению включают все изотопы атомов, присутствующих в формулах (I), (II), (IIa), (IIb) и (III) и в любых примерах или вариантах осуществления, описанных в данной заявке. Например, H (или атом водорода) представляет собой любую изотопную форму атома водорода, включая <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D) и <sup>3</sup>H (T); C представляет собой любую изотопную форму атома углерода, включая <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C и <sup>14</sup>C; O представляет собой любую изотопную форму атома кислорода, включая <sup>16</sup>O, <sup>17</sup>O и <sup>18</sup>O; N представляет собой любую изотопную форму атома азота, включая <sup>13</sup>N, <sup>14</sup>N и <sup>15</sup>N; P представляет собой любую изотопную форму атома фосфора, включая <sup>31</sup>P и <sup>32</sup>P; S представляет собой любую изотопную форму атома серы, включая <sup>32</sup>S и <sup>33</sup>S; F представляет собой любую изотопную форму атома фтора, включая <sup>19</sup>F и <sup>18</sup>F; Cl представляет собой любую изотопную форму атома хлора, включая <sup>35</sup>Cl, <sup>37</sup>Cl и <sup>36</sup>Cl; и т.п. В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения, представленные формулами (I)-(III), и любые примеры или варианты осуществления, описанные в данной заявке, имеют изотопный состав атомов, соответствующий распространенности изотопов в природе. Однако в некоторых случаях желательно, чтобы один или более чем один атом был обогащен определенным изотопом, который в норме имеет меньшую относительную распространенность. Например, относительная распространенность <sup>1</sup>H в норме составляет более 99,98%, однако соединение согласно изобретению может быть обогащено изотопом <sup>2</sup>H или <sup>3</sup>H в одном или более чем одном положении, в котором присутствует H. В конкретных вариантах осуществления изобретения, когда соединения формул (I)-(III) обогащены, например, изотопом водорода дейтерием, для обозначения обогащения дейтерием может быть использован символ "D". Согласно одному из вариантов осуществления изобретения, когда соединение согласно изобретению обогащено радиоактивным изотопом, например изотопом <sup>3</sup>H и <sup>14</sup>C, оно может быть использовано для анализа распределения в тканях лекарств и/или субстратов. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие изотопные формы соединений, которые модулируют S1P-и/или ATX-активность.

Типичные соединения, представленные формулой (I), которые могут быть использованы в качестве S1P-модулирующих агентов и/или ATX-модулирующих агентов, включают



ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;



ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-ил-окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

2-((2-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]пирозин-7-карбоновую кислоту;

4-(((5-трифторметил-6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((5-трифторметил-6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(циклогексил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-ил-окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-метилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(гептилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-фенилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-этилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-изопропилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(4,4-диметилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-изопропилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-уксусн кислот;

4-(((6-(4,4-диметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-ил-окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-ил-окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-этилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-ил-окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-фенилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-фенилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-фенилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*цис*-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-ил-окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-ил-окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-ил-окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-4-ил)пиперазин;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-фенилпиперазин;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)пиперазин;

1-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперидин;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)пиперазин;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиразин-2-ил)пиперазин;

4-((6-(*цис*-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

4-((6-(спиро[4.5]декан-8-ил-окси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

4-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

4-((6-(*цис*-4-изопропилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

4-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан;

1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-2-ил)пиперидин;

4-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан;

4-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиримидин-4-ил)пиперазин;

4-((6-(*цис*-4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-2-ил)пиперазин;

1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперидин;

4-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(пиридин-3-ил)пиперазин;

4-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-1-(2-метилпиримидин-4-ил)пиперазин;

3-(1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(4,4-диметилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

4-(1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(*цис*-2-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(*цис*-2-изопропилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(*цис*-2-этилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(*цис*-2-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(4,4-диметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту;

2-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2-аза-6-оксаспиро[3.3]гептан;

7-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан;

2-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан;

1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-фенилазетидин;

2-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2,7-диазаспиро[3.5]нонан;

1-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3,3-ди(гидроксиметил)азетидин;

7-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан;

8-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-оксо-2-аза-8-азаспиро[4.5]декан;

4-(((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту;

4-(((5-трифторметил-6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту;

3-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновую кислоту;

3-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновую кислоту;

3-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту;

8-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту

или 9-((6-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту.

Дополнительные типичные соединения, представленные Формулой (I), которые могут быть использованы в качестве АТХ-модулирующих агентов и/или S1P-модулирующих агентов, включают

8-((5-дифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(2-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)ацетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(2-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

2-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-оил)декагидроизохинолин-8-карбоновую кислоту;

9-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-оил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-оил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(2-(5-трифторметил-6-(*транс*-(*цис*-3,5-диметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-оил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

1-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)4-имидазол-4-ил-пиперидин;

- 8-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;
- 9-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;
- 7-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-7-аза-10-оксапило[4.5]декан-3-карбоновую кислоту;
- 9-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;
- 8-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;
- 3-(1-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;
- 3-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновую кислоту;
- 2-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2-аза-6-оксапило[3.4]октан-7-карбоновую кислоту;
- 8-((5-трифторметил-6-(4,4-дифторциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;
- 9-((5-трифторметил-6-(4,4-дифторциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;
- 3-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.0]октан-7-карбоновую кислоту;
- 3-(1-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-4-ил)пропионовую кислоту;
- 3-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)адамантил-1-карбоновую кислоту;
- 1-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновую кислоту;
- 3-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновую кислоту;
- 2-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)декагидроизохинолин-8-карбоновую кислоту;
- 5-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-5-азаспило[2.3]гексан-1-карбоновую кислоту;

9-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-карбоновую кислоту;

3-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту;

1-(5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-оил)амино-2,3-дигидроинден-6-карбоновую кислоту;

3-(1-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-4-ил)пропионовую кислоту;

2-((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновую кислоту;

(7*R*,9*aR*)-2-((2-(*транс*-4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-7-карбоновую кислоту;

1-(((5-трифторметил-6-(*цис*-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-4-карбоновую кислоту;

метил (7*R*,9*aR*)-2-((2-(*транс*-4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-октагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилат;

8-(5-хлор-6-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-циано-6-(*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((5-циано-6-(*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-циано-6-(*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-(трифторметил)-6-(*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбоновую кислоту;

9-(2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((4-хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((8-(трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(6-((цис-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(6-((*цис*-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(5-циано-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-циано-6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-циано-6-(((1*S*,4*S*)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((5-циано-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

метил 8-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат;

8-((*R*)-1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((*S*)-1-(6-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((*R*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((*S*)-1-(5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

метил 9-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат;

метил 9-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат;

8-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

метил 8-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат;

8-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(2-((цис-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((3-((транс-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(2-((цис-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(2-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((4-хлор-3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(3-(((1*S*,4*S*)-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(2-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-(2-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-(2-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((4-хлор-3-((*транс*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(2-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((4-хлор-3-((*цис*-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((*цис*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-(3-((*транс*-4-(*трет*-бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((8-бром-7-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((8-бром-7-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((8-бром-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((8-хлор-7-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((8-бром-7-((*цис*-4-метилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((5-хлор-6-((*цис*-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

(1*R*,3*S*,5*S*)-9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновую кислоту;

9-(1*R*,3*S*,5*S*,7*S*)-2-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаадамantan-5-карбоновую кислоту;

9-(1*R*,3*R*,5*S*)-7-амино-9-((5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((*R*)-1-(5-(трифторметил)-6-((*цис*-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту;

9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((R)-1-(6-(((1S,4S)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту;

4-(2-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-2H-тетразол-5-ил)пиперидин;

9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрил

или

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрил.

Соединения согласно изобретению могут модулировать активность S1P-рецепторов. Соединение согласно изобретению может обладать агонистической или антагонистической активностью по отношению к S1P-рецепторам. Соединение может обладать селективностью по отношению к рецептору S1P<sub>4</sub>. Соединение может являться селективным S1P<sub>4</sub>-антагонистом. Селективность может означать, что соединение связывается с рецептором (или относительно небольшой группой родственных молекул или белков) в сложной смеси, или, другими словами, когда соединение подвергается действию множества близкородственных типов рецепторов, оно может связываться преимущественно только с одним типом рецепторов.

Соединение может обладать более высокой аффинностью по отношению к рецептору S1P<sub>4</sub>, по меньшей мере 100-кратной, по меньшей мере 50-кратной, по меньшей мере 10-кратной, по меньшей мере 5-кратной или по меньшей мере 2-кратной в сравнении с аффинностью по отношению к рецептору S1P<sub>1</sub>,

рецептору S1P<sub>2</sub>, рецептору S1P<sub>3</sub> или рецептору S1P<sub>5</sub>.

Ингибитор S1P<sub>4</sub>-опосредованной активности может блокировать взаимодействие S1P с рецептором S1P<sub>4</sub>. Например, данный ингибитор может являться антагонистом рецептора S1P<sub>4</sub>. Антагонист может представлять собой молекулу, которая обладает аффинностью по отношению к рецептору, но не индуцирует активность или специфическую активность рецептора. Связывание данного антагониста с рецептором S1P<sub>4</sub> может характеризоваться значением ИК<sub>50</sub> менее 1 мкМ, менее 750 нМ, менее 500 нМ, менее 250 нМ или менее 100 нМ. Связывание данного антагониста с рецептором S1P<sub>4</sub> может характеризоваться значением ИК<sub>50</sub> в диапазоне от 1 нМ до 1 мкМ, от 1 до 500 нМ, от 10 до 250 нМ, от 25 до 100 нМ или от 50 до 100 нМ.

Соединения согласно изобретению также могут стимулировать дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов. Соединения согласно изобретению могут стимулировать миелинизацию или ремиелинизацию.

Термин "S1P-модулирующий агент" относится к соединению или композиции, которые способны индуцировать обнаруживаемое изменение активности S1P-рецепторов *in vivo* или *in vitro* (например, по меньшей мере 10% увеличение или уменьшение S1P-активности, измеряемой с использованием определенного анализа, такого как анализы, описанные далее в примерах и известные в данной области техники. Термин "S1P-рецептор" относится ко всем подтипам S1P-рецепторов (например к S1P-рецепторам S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub>, S1P<sub>3</sub>, S1P<sub>4</sub> или S1P<sub>5</sub>), если не указан конкретный подтип. В данной области техники хорошо известно, как можно определить S1P-агонистическую или S1P-антагонистическую активность с использованием стандартных тестов, приведенных в данном описании, или с использованием других аналогичных тестов, которые хорошо известны в данной области. В некоторых случаях в зависимости от типа клеток и используемых условий S1P-модулирующий агент может обладать агонистической или антагонистической активностью даже по отношению к одному и тому же подтипу рецепторов.

Биологические эффекты S1P-модулирующего агента меняются в зависимости от того, обладает данное соединение агонистической или антагонистической активностью по отношению к S1P-рецепторам. Возможные примеры использования S1P-модулирующего агента включают, без ограничения, предупреждение или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, данное состояние может включать астму, воспалительные невропатии, артрит, эритематозную волчанку, псориаз, ишемически-реперфузионное повреждение, солидную опухоль, метастазирование опухоли, заболевание, ассоциированное с ангиогенезом, заболевание сосудов, болевое состояние, острое вирусное заболевание или сахарный инсулинзависимый диабет и сахарный инсулиннезависимый диабет. Указанное соединение может изменять миграцию лимфоцитов, что может быть использовано в качестве методики лечения невропатической боли, боли, индуцированной воспалением (например, в тех случаях, когда вовлечены простагландины) или для лечения аутоиммунных патологий, таких как увеит, диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, хронические воспалительные нарушения, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), рассеянный склероз, и в стентах с лекарственным покрытием. Дополнительные примеры использования могут включать лечение дегенеративных заболеваний головного мозга, заболеваний сердца, рака или гепатита С. См., например, публикации WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 и WO 2006/072562, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Класс агонистов S1P-рецепторов описан в предварительной заявке на патент США № 60/956111, поданной 15 августа 2007 г., и в PCT/US 2008/073378, поданной 15 августа 2008 г., содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. См. также предварительную заявку на патент США № 61/231539, поданную 5 августа 2009 г., и PCT/US 2010/44607, поданную 5 августа 2010 г., содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. См. также предварительную заявку на патент США № 61/440254, поданную 7 февраля 2011 г., и PCT/US 2012/23799, поданную 6 февраля 2012 г., содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Дополнительные примеры возможного использования S1P-модулирующего агента включают, без ограничения, предупреждение или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, данное состояние может включать ингибированную миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов (ОПС).

Примеры возможного использования антагонистов S1P-рецепторов и, в частности, селективных антагонистов рецептора S1P<sub>4</sub> включают, без ограничения, предупреждение или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего.

Показано, что LPA вовлечена в миграцию лимфоцитов и помогает стимуляции поступления лимфоцитов во вторичные лимфоидные органы (см. Kanda, et al., Nat. Immunology (2008), 9:415-423). Поэтому ожидается, что описанные соединения могут изменять миграцию лимфоцитов, что может быть использовано в качестве методики повышения выживаемости аллотрансплантатов, например, при трансплантации, включающей трансплантаты паренхиматозных органов, лечения вторичной болезни ("трансплантат против хозяина"), трансплантации костного мозга и т.п.

Термин "ATX-модулирующий агент" относится к соединению или композиции, которые способны

индуцировать обнаруживаемое изменение АТХ-активности *in vivo* или *in vitro* (например, по меньшей мере 10% увеличение или уменьшение АТХ-активности, измеряемой с использованием определенного анализа, такого как анализы, описанные далее в примерах и известные в данной области техники. Соединение согласно изобретению является АТХ-модулирующим агентом, то есть может модулировать активность АТХ. Например, соединение согласно изобретению может являться АТХ-ингибитором. Соединение может являться селективным АТХ-модулирующим агентом.

Селективность может означать, что, когда соединение подвергается действию множества потенциальных партнеров по связыванию, оно связывается преимущественно с АТХ. Соединение может обладать более высокой аффинностью по отношению к АТХ, по меньшей мере 100-кратной, по меньшей мере 50-кратной, по меньшей мере 10-кратной, по меньшей мере 5-кратной или по меньшей мере 2-кратной в сравнении с аффинностью по отношению к другим партнерам по связыванию. Мерой аффинности может служить, например, константа диссоциации ( $K_d$ ), константа ингибирования (такая как  $IC_{50}$ ) или другие характеристики, при условии, что аффинность измеряют при постоянном соотношении концентраций АТХ и других партнеров по связыванию, используемых для сравнения.

Ингибитор АТХ-опосредованной активности может блокировать взаимодействие АТХ с его природным(и) субстратом(ами), таким(и) как LPC. Например, ингибитор может иметь значение  $IC_{50}$  менее 1 мкМ, менее 750 нМ, менее 500 нМ, менее 250 нМ, менее 100 нМ, менее 50 нМ, менее 25 нМ или менее 10 нМ, измеренное путем FRET-анализа (флуоресцентного резонансного переноса энергии) с использованием FS-3 субстрата (см., например, публикацию Ferguson, C.G., et al., *Org. Lett.* 2006 May 11; 8(10): 2023-2026, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте).

Некоторые субстраты и ингибиторы АТХ описаны в публикации WO 2011/151461, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Примеры возможного использования АТХ-модулирующего агента включают, без ограничения, предупреждение или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Патологическое расстройство может представлять собой воспалительное нарушение, аутоиммунное расстройство, фиброз легкого или злокачественную опухоль легкого. Предупреждение или лечение патологического состояния или симптома может включать введение млекопитающему эффективного количества АТХ-модулирующего агента, например АТХ-ингибитора, для предупреждения, лечения или ослабления симптомов воспалительного нарушения, аутоиммунного расстройства, фиброза легкого или злокачественной опухоли легкого. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения воспалительное нарушение представляет собой ревматоидный артрит (РА). Согласно другому варианту осуществления изобретения аутоиммунное расстройство представляет собой рассеянный склероз (РС). Конкретным примером фиброза легких является интерстициальное легочное заболевание, например пневмофиброз. См., например, публикацию WO 2011/151461, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно некоторым вариантам осуществления АТХ-ингибитор согласно настоящему изобретению может быть использован для лечения или предупреждения демиелинизирующего заболевания или расстройства. Демиелинизирующие заболевания или расстройства включают рассеянный склероз, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию (CIDP), поперечный миелит и неврит зрительного нерва, повреждение спинного мозга, инсульт или другие ишемии, корковый паралич, болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), синдром Шегрена-Ларссона, болезнь Рефсума, болезнь Краббе, болезнь Канавана, болезнь Александера, повреждение нерва вследствие пернициозной анемии, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (PML), лаймскую болезнь, сухотку спинного мозга вследствие запущенного сифилиса, демиелинизацию вследствие воздействия фосфорорганических соединений, демиелинизацию вследствие дефицита витамина B12 или дефицита меди.

Кроме того, описанные соединения могут быть использованы в качестве антагонистов каннабиноидного рецептора CB1. CB1-антагонизм ассоциирован с уменьшением массы тела и улучшением липидных профилей крови. CB1-антагонизм может быть согласован с активностью S1P-рецепторов или проявляться независимо от активности какого-либо из S1P-рецепторов.

Кроме того, описанные соединения могут быть использованы для ингибирования цитозольной  $PLA_2$  ( $cPLA_2$ ) группы IVA.  $cPLA_2$  катализирует высвобождение эйкозановых кислот (например, арахидоновой кислоты). Данные эйкозановые кислоты превращаются в провоспалительные эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены. Соответственно, описанные соединения могут быть использованы в качестве противовоспалительных агентов. Указанное ингибирование может быть согласовано с активностью S1P-рецепторов или проявляться независимо от активности какого-либо из S1P-рецепторов.

Кроме того, описанные соединения могут быть использованы для ингибирования мультисубстратной липидкиназы (MuLK). Многие опухолевые клетки человека характеризуются высоким уровнем экспрессии MuLK, и, соответственно, ингибирование MuLK могло бы уменьшить рост или метастазирование опухолей.

### Неврологические расстройства

Развитие РС может начинаться с рецидивирующего-ремиттирующего типа неврологического поражения, который затем может прогрессировать до наступления хронической фазы заболевания с нараста-

нием неврологического поражения. РС может быть ассоциирован с разрушением миелина, олигодендроцитов или аксонов, локализованных в областях хронического поражения. Демиелинизация, наблюдаемая при РС, не всегда носит необратимый характер, и на ранних стадиях заболевания документирована ремиелинизация. Для ремиелинизации нейронов могут требоваться олигодендроциты.

Дистальный конец растущего аксона или нейрита может включать специальную область, известную как конус роста. Конусы роста могут чувствовать локальное окружение и могут направлять рост аксона в сторону клетки-мишени нейрона. Конусы роста могут реагировать на внешние стимулы, например на адгезивность поверхности, факторы роста, нейромедиаторы и электрические поля. Конусы роста могут продвигаться со скоростью от одного до двух миллиметров в сутки. Конусы роста могут зондировать область впереди себя и по бокам с помощью удлинений, классифицируемых как ламеллиподии и филоподии. Когда удлинение контактирует с нежелательной поверхностью, оно может отодвинуться от нее. Когда удлинение контактирует с желательной поверхностью роста, оно может продолжать продвигаться и направлять конус роста в эту же сторону. Когда конус роста достигает подходящей клетки-мишени, может быть установлена синаптическая связь.

На функцию нервных клеток может быть оказывать влияние контактирования нейронов с другими клетками в их ближайшем окружении (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). Данные клетки могут включать специализированные глиальные клетки, а именно олигодендроциты, локализованные в центральной нервной системе (ЦНС), и шванновские клетки в периферической нервной системе (PNS), которые могут покрывать аксон нейрона миелином (Lemke, 1992, *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). LPA вызывает уничтожение конуса роста нейрона и способствует ингибированию или реверсии морфологической дифференцировки многих нейронных клеточных линий (см. Gendaszewska-Darmach, *Acta Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Так как образование LPA зависит от АТХ-активности, ингибиторы АТХ могли бы увеличивать способность нервной системы образовывать синаптические связи. Соответственно, АТХ-ингибиторы могут быть использованы для лечения нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона (включая деменцию при болезни Паркинсона), деменция с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз (БАС), наследственная атаксия Фридрейха, спинальная мышечная атрофия.

В нейронах ЦНС заложен потенциал регенерации после травмы, однако данная способность может быть подавлена ингибирующими белками, которые присутствуют в миелине (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:3144-3160; содержание каждой из данных публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте).

Несколько миелиновых ингибирующих белков, найденных на олигодендроцитах, уже характеризованы. Известные примеры миелиновых ингибирующих белков могут включать NogoA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; содержание каждой из данных публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте), миелин-ассоциированные гликопротеины (MAG) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767; содержание каждой из данных публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте) или гликопротеин олигодендроцитов (OM-gp) (Mikol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). Каждый из данных белков может являться лигандом нейронного Nogo-рецептора 1 (NgR1) (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi et al., *Neuron* 2002, published online June 28, 2002; содержание каждой из данных публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте).

Nogo-рецептор 1 (NgR1) представляет собой GPI-заякоренный мембранный белок, который содержит 8 богатых лейцином повторов (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). При взаимодействии с ингибирующими белками (например, NogoA, MAG и OM-gp), NgR1-комплекс может трансдуцировать сигналы, которые приводят к уничтожению конуса роста и ингибированию роста нейритов.

Существует необходимость в молекулах и методиках ингибирования NgR1-опосредованного уничтожения конуса роста и связанного с ним ингибирования роста нейритов. Кроме того, существует необходимость в молекулах, которые увеличивают выживаемость нейронов и регенерацию аксонов, в особенности для лечения заболеваний, расстройств или травм, которые включают повреждение аксонов, некроз нейронов или олигодендроцитов, демиелинизацию или дисмиелинизацию или имеют общее отношение к нервной системе.

Такие заболевания, расстройства или травмы могут включать, без ограничения, рассеянный склероз (РС), прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию (PML), энцефаломиелит (EPL), центральный pontинный миелоз (CPM), аденолейкодистрофию, болезнь Александра, болезнь Пелицуса-Мерцбахера (PMZ), глобально-клеточную лейкодистрофию (болезнь Краббе) и валлеровское пере-

рождение, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, лучевую травму, неврологические осложнения от химиотерапии, инсульт, острую ишемическую оптическую нейропатию, дефицит витамина Е, синдром изолированного дефицита витамина Е, AR, синдром Бессена-Корнцвейга, болезнь Маркиафавы-Биньями, метакроматическую лейкодистрофию, тригеминальную невралгию или паралич Белла. Среди данных заболеваний самым распространенным является РС, которым страдает приблизительно 2,5 миллиона людей по всему миру.

Для лечения РС доступны различные варианты болезнь-модифицирующие терапии, включая использование кортикостероидов и иммуномодулирующих агентов, таких как интерферон бета или Тизабри®. Кроме того, так как центральная роль в развитии РС отводится олигодендроцитам и миелинизации, предпринимаются усилия для разработки терапии, которая увеличивает количество олигодендроцитов или повышает миелинизацию. См., например, Cohen et al., патент США № 5574009; Chang et al., *N. Engl. J. Med* 346: 165-73 (2002), содержание которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Однако все еще остается насущная необходимость в разработке дополнительной терапии для РС и других демиелинизирующих и дисмиелинизирующих расстройств.

Соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль может стимулировать миелинизацию или ремиелинизацию. Соответствующий способ может включать введение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли клеткам. Способ стимуляции дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов может включать введение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли клеткам. Способ лечения рассеянного склероза может включать введение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту.

В ряде исследований показано, что АТХ экспрессируется в непатологических условиях на протяжении всех стадий развития, причем уровень его экспрессии в ЦНС выше, чем в других тканях. Показано, что уровень АТХ мРНК значительно увеличивается во время дифференцировки олигодендроцитов, и в созревающих ОДС также происходит экспрессия АТХ-белка, коррелируя по времени с процессом миелинизации. В заключение, в зрелом головном мозге АТХ экспрессируется в секреторных эпителиальных клетках, таких как клетки хорoidalного сплетения, цилиарные клетки, побочные пигментные клетки радужной оболочки глаза и клетки пигментного эпителия сетчатки, поскольку имеются доказательства экспрессии АТХ в лептоменингеальных клетках и клетках сосудистой сети ЦНС. См., например, публикации Fuss, B., et al., *J. Neurosci* 17, 9095-9103 (1997); Kawagoe, H., et al. *Genomics* 30, 380-384 (1995); Lee, H.Y., et al. *J. Biol. Chem.* 271, 24408-24412 (1996); Narita, M., et al., *J. Biol. Chem.* 269, 28235-28242 (1994); Bachner, D., et al., *Mechanisms of Development* 84, 121-125 (1999); Awatramani, R., et al., *Nat Genet* 35, 70-75 (2003); Li, Y., et al., *J. Neurol. Sci.* 193, 137-146 (2002); Dugas, J.C., et al., *J. Neurosci* 26, 10967-10983 (2006); Fox, M.A., et al., *Molecular and Cellular Neuroscience* 27, 140-150 (2004); Hoelzinger, D.B., et al., *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); и Sato, K., et al., *J. Neurochem* 92, 904-914 (2005), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Хотя нейроны и астроциты, по-видимому, не экспрессируют АТХ в физиологических условиях, после повреждения головного мозга уровень экспрессии АТХ в астроцитах значительно увеличивается. Два признака реактивного астроглиоза могут быть индуцированы самой LPA: гипертрофия астроцитов и образование "стрессорного волокна". Данный факт может указывать на авторегуляторную петлю астроцитарной активации, а именно, астроциты повышают уровень LPA-генерирующего фермента АТХ и активируются его метаболитом LPA, а увеличение количества метаболита приводит к ингибированию каталитической активности АТХ. См., например, публикации Savaskan, N.E., et al., *Cell. Mol. Life Sci* 64, 230-243 (2007); Ramakers, G.J., & Moolenaar, W.H., *Exp Cell Res* 245, 252-262 (1998) и van Meeteren, L.A., et al., *J. Biol. Chem.* 280, 21155-21161 (2005), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Показано, что уровень экспрессии АТХ повышен в образцах мультиморфной глиобластомы, и показано, что АТХ увеличивает инвазивность клеток, трансформированных gas, ключевой сигнальной молекулой, которая стимулирует глиоматоз. Экспрессия АТХ также обнаружена в тканях первичных опухолей пациентов с нейробластомой, и ретиноевая кислота индуцирует экспрессию АТХ в N-мус-амплифицированных клетках нейробластомы.

Получены веские доказательства участия АТХ-сигнализации в процессах демиелинизации и в других нейродегенеративных состояниях. Как отмечено выше, согласно опубликованным данным добавление LPA к *ex vivo* культуре задних корешковых нитей вызывает демиелинизацию, тогда как LPC не вызывает значительной демиелинизации нервных волокон в *ex vivo* культурах без дополнительного добавления к культуре рекомбинантного АТХ. Добавление рекомбинантного АТХ вызывает значительную демиелинизацию, уровень которой эквивалентен уровню демиелинизации, вызываемой LPA, предположительно, вследствие превращения LPC в LPA благодаря ферментативной активности АТХ. Кроме того, у мышей *atx*<sup>+/-</sup> демиелинизация, индуцированная травмой, уменьшена приблизительно на 50% по сравнению с мышами дикого типа (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78).

Найдено, что в животной модели РС (экспериментального аутоиммунного энцефалита; EAE) уровень АТХ-белка не регулируется при появлении клинических симптомов. См., например, публикации Hoelzinger, D.B., et al. *Neoplasia* 7, 7-16 (2005); Nam, S.W., et al., *Oncogene* 19, 241-247 (2000); Kawagoe, H., et al., *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Duffner-Beattie, I., et al., *Mol Carcinog* 30, 181-189 (2001); Umemura, K., et al., *Neuroscience Letters* 400, 97-100 (2006) и Fuss, B., et al., *J. Neurosci* 17, 9095-9103 (1997), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте. Кроме того, значительная экспрессия АТХ была обнаружена в спинно-мозговой жидкости пациентов, страдающих рассеянным склерозом (РС), тогда как экспрессия АТХ в контрольных образцах полностью отсутствовала, что позволяет сделать предположение об участии АТХ в поддержании гомеостаза спинно-мозговой жидкости при патологических/демиелинизирующих состояниях. См. публикации Hammack, B.N., et al. *Proteomic analysis of multiple sclerosis cerebrospinal fluid*. *Mult Scler* 10, 245-260 (2004) и Dennis, J., et al., *J. Neurosci Res* 82, 737-742 (2005), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Интересно отметить, что уровень экспрессии АТХ мРНК повышен в лобной доле коры головного мозга у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа, данный факт указывает на возможное участие АТХ-сигнализации в нейродегенеративных заболеваниях. Обогащение ЦНС LPA-рецепторами и профиль их экспрессии дают основание предположить, что данные рецепторы могут быть вовлечены в процесс развития, включая нейрогенез, миграцию нейронов, вытягивание аксонов и миелинизацию. Следует отметить, что только два рецептора имеют такой же пространственно-временной профиль экспрессии, как АТХ в ЦНС (Contos, J.J., et al., *Mol. Cell. Biol* 22, 6921-6929 (2002); Jaillard, C., et al., *Edg8/Sl P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival*. *J Neurosci* 25, 1459-1469 (2005) и Saba, J.D. *Journal of cellular biochemistry* 92, 967-992 (2004); содержание данных публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). LPA1 и S1P5 являются специфическими рецепторами ODC, и их экспрессия точно коррелирует с процессом миелинизации. LPA1 экспрессируется в ограниченном количестве в нейробластах нейропролиферативной вентрикулярной зоны (VZ) развивающейся коры головного мозга, в дорсальной поверхности обонятельной луковицы, вдоль пиальных клеток области нервного гребешка, и в развивающейся костной ткани лицевого черепа. Экспрессия LPA1 наблюдается на стадиях эмбрионального развития E11-E18, которые соответствуют периоду нейрогенеза. Экспрессия LPA1 не обнаружена в VZ на последующих стадиях эмбрионального развития, но снова появляется в ODC в первую неделю постнатального развития. Следует отметить, что шванновские клетки (миелинизирующие клетки периферической нервной системы, PNS) экспрессируют высокий уровень LPA1 на ранних стадиях развития и затем постоянно в течение всей жизни, данный факт дает основание предположить, что LPA оказывает влияние на процесс миелинизации (Weiner, J.A. & Chun, I, *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 5233-5238 (1999); содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте).

Приведенные выше данные убедительно подтверждают ключевую роль АТХ- и LPA-сигнализации в развитии нейронов, дифференцировке олигодендроцитов и миелинизации, а также, возможно, в авторегуляции активации астроцитов. Кроме того, регуляция АТХ и, соответственно, продукции LPA в локальных сайтах с травмой ЦНС, воспалительным или аутоиммунным поражением, могла бы вносить свой вклад в тканевый гомеостаз через многочисленные функции LPA. Поскольку демиелинизация и нерегулируемый гомеостаз спинно-мозговой жидкости являются признаками рассеянного склероза, участие АТХ- и LPA-сигнализации в патофизиологии рассеянного склероза кажется весьма вероятным.

S1P-модулирующие агенты и/или АТХ-модулирующие агенты согласно изобретению можно применять при различных формах РС, включая рецидивирующую-ремиттирующую, вторично-прогрессирующую, первично-прогрессирующую и прогрессирующе-рецидивирующую формы. Кроме того, S1P-модулирующие агенты и/или АТХ-модулирующие агенты согласно изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения или предупреждения РС. Согласно предпочтительному варианту осуществления соединения согласно изобретению можно применять для лечения или предупреждения РС в комбинации с иммуномодулирующей терапией, такой как кортикостероиды, интерферон  $\beta$ -1a (такой как Авонекс® или Ребиф®), интерферон  $\beta$ -1b (Бетазерон®), натализумаб (Тизабри®), глатирамер и митоксантрон.

#### Медиаторы боли

Боль, которую испытывают млекопитающие, может быть отнесена к двум основным категориям: острой боли (или ноцицептивной) и хронической боли, которая, в свою очередь, может быть подразделена на хроническую воспалительную боль и хроническую невропатическую бол. Острая боль является ответом на раздражитель, который вызывает повреждение ткани, и является сигналом для удаления от данного раздражителя, что минимизирует повреждение ткани. С другой стороны, хроническая боль не выполняет никакой биологической функции и развивается в результате воспаления, вызываемого повреждением ткани (воспалительная боль) или повреждением нервной системы, таким как демиелинизация (невропатическая боль). Хроническая боль обычно характеризуется не зависящей от раздражителя постоянной болью или ощущением атипичной боли, вызываемой безопасными раздражителями.

Найдено, что LPA является медиатором как воспалительной боли, так и невропатической боли. Известно, что инициатором воспалительной боли является транзиторный потенциал-зависимый канал TRPV1. Показано, что LPA прямо активирует TRPV1, связываясь с внутриклеточным С-концом данного рецептора, и тем самым вызывает болевое раздражение (Tigyi, *Nature Chemical Biology* (January 2012), 8:22-23). Соответственно, соединения, которые ингибируют образование LPA путем ингибирования функции АТХ, могут быть использованы для лечения воспалительной боли.

Показано, что LPA также участвует в развитии невропатической боли. Например, показано, что повреждение седалищного нерва индуцирует демиелинизацию, снижение уровня миелин-ассоциированного гликопротеина (MAG) и повреждение шванновской клетки, разделяющей ремаковы узлы, содержащие нервные волокна С-типа, в седалищном нерве и заднем корешке. Однако демиелинизация, снижение уровня MAG и повреждение ремаковых узлов в седалищном нерве и заднем корешке отсутствует у мышей (Lpar1-/-), дефицитных по рецептору LPA1 (Nagai, et al., *Molecular Pain* (2010), 6:78). Данные результаты показывают, что соединения, которые ингибируют образование LPA путем ингибирования функции АТХ, могут уменьшать демиелинизацию заднего корешка, возникающую вследствие повреждения нерва, и уменьшать или полностью устранять невропатическую боль.

Соответственно, соединения согласно изобретению можно применять для лечения или предупреждения хронической боли, такой как воспалительная боль и невропатическая боль, у млекопитающих.

### **Ревматоидный артрит (RA)**

Исследования, выполненные с участием людей и с использованием животных моделей RA, дают возможность предположить, что АТХ участвует в развитии и прогрессировании данного заболевания. Например, анализ профиля дифференциальной экспрессии показывает повышенный уровень экспрессии АТХ мРНК в синовиальных фибробластах (SF), взятых из животных моделей RA, а SF человека, страдающего RA, экспрессируют не только АТХ мРНК, но и LPAR мРНК (Aidinis, V., et al., *PLoS genetics* 1, e48 (2005); Zhao, C, et al., *Molecular pharmacology* 73, 587-600 (2008); содержание каждой из публикаций включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). Как в животных моделях, так и у человека сверхэкспрессия АТХ приводит к увеличению поступления этого продукта из активированных SF в пораженные артритом суставы (см. WO 2011/151461). Показано, что экспрессия АТХ индуцируется TNF (фактором некроза опухолей), основным провоспалительным фактором, участвующим в патогенезе RA.

Развитие заболевания оценивали с использованием стандартных животных моделей RA. Когда экспрессия АТХ при определенных условиях была полностью подавлена конкретно в SF, отсутствие АТХ-экспрессии в суставах имело следствием заметное уменьшение воспаления и синовиальной гиперплазии. Данные результаты дают возможность предположить, что ось АТХ-LPA принимает активное участие в патогенезе данного заболевания. Аналогичные результаты получены также путем фармакологического ингибирования ферментативной активности АТХ и LPA-сигналикации. В серии *ex vivo* экспериментов с использованием первичных SF показано, что АТХ, через LPA-продукцию, стимулирует перестройку актинового цитоскелета, пролиферацию и миграцию во внеклеточный матрикс (ECM), а также секрецию провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (MMP). Кроме того, показано синергичное действие LPA и TNF и зависимость действия LPA от активации клеточных сигнальных путей MAPK (митоген-активируемых протеинкиназ). См., например, публикацию Armaka, M., et al., *The Journal of experimental medicine* 205, 331-337 (2008), содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретения способ лечения индивидуума, страдающего RA, или индивидуума, подверженного риску развития данного заболевания, включает введение указанному индивидууму S1P-модулирующего агента и/или АТХ-модулирующего агента согласно изобретению в комбинации с антителом против TNF, используемым для лечения RA. Примерами подходящих антител против TNF являются адалимумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб (Taylor P.C., Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Oct; 5(10):578-82).

### **Фиброз легких**

Имеющиеся данные дают возможность предположить, что АТХ также участвует в патогенезе фиброза легких. Мыши, у которых отсутствует рецептор 1 (LPA1) лизофосфатидной кислоты (LPA), не подвержены блеомицин (BLM)-индуцированному фиброзу легких и смерти; это дает возможность предположить, что LPA играет ключевую роль в патофизиологии данного заболевания. Большая часть циркулирующей в крови LPA продуцируется аутоаксином (АТХ), обладающим активностью фосфолипазы D, в результате гидролиза лизофосфатидилхолина (LPC). Ранее сообщалось, что в гиперплазированном эпителии фиброзных легких человека и животных моделей повышен уровень экспрессии АТХ.

Поэтому можно предположить, что генетическое или фармакологическое ингибирование активности АТХ способно уменьшить уровень локальной или циркулирующей LPA и тем самым ослабить патогенез заболевания.

### **Рак легкого**

Повышенный уровень экспрессии АТХ обнаружен во многих злокачественных опухолях, включая

рак молочной железы, рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярный рак и почечно-клеточную карциному, глиобластому и нейробластому, а также НМРЛ (немелкоклеточный рак легкого). Неожиданно обнаружено, что трансгенная сверхэкспрессия АТХ индуцирует спонтанный онкогенез молочной железы. Соответственно, *in vitro* сверхэкспрессия АТХ в различных типах клеток стимулирует пролиферацию и метастазирование и в то же время ингибирует апоптоз. LPA-эффекты соответствуют многим признакам рака, что указывает на участие LPA в инициации или прогрессировании ракового заболевания. Действительно, уровень LPA значительно повышен в злокачественных экссудатах, и ее рецепторы аберрантно экспрессированы в нескольких злокачественных опухолях человека. См., например, публикации Euer, N., et al., *Anticancer Res* 22, 733-740 (2002); Liu, S., et al., *Cancer Cell* 15, 539-550 (2009); Zhang, G., et al., *Chin Med J (Engl)* 112, 330-332 (1999); Stassar, M.J., et al., *Br J Cancer* 85, 1372-1382 (2001); Kishi, Y., et al., *J. Biol Chem* 281, 17492-17500 (2006); Kawagoe, H., et al., *Cancer Res* 57, 2516-2521 (1997); Yang, Y., et al., *Am J. Respir Cell Mol Biol* 21, 216-222 (1999) и Toews, M.L., et al. *Biochim Biophys Acta* 1582, 240-250 (2002), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

В тех случаях, когда соединение согласно изобретению может проявлять основные или кислотные свойства в достаточной степени, чтобы образовывать стабильные нетоксичные кислые или основные соли, бывает целесообразно получать и вводить соединения в виде фармацевтически приемлемых солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей могут являться органические соли присоединения кислот, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат,  $\alpha$ -кетоглутарат или  $\alpha$ -глицерофосфат. Также могут быть образованы неорганические соли, включая гидрохлорид, сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных методик, хорошо известных в данной области техники, например в результате взаимодействия в достаточной степени основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, способной образовывать физиологически приемлемый анион. Могут быть получены также соли карбоновых кислот со щелочными металлами (например, с натрием, калием или литием) или со щелочно-земельными металлами (например, с кальцием).

Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Соли, образованные с неорганическими основаниями, могут включать соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния, но не ограничены ими. Соли, образованные с органическими основаниями, могут включать, без ограничения, соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенный алкиламин, ди(замещенный алкил) амины, три(замещенный алкил) амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенный алкениламин, ди(замещенный алкенил) амины, три(замещенный алкенил) амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил) амины, три(циклоалкил) амины, замещенный циклоалкиламин, дизамещенный циклоалкиламин, тризамещенный циклоалкиламин, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил) амины, три(циклоалкенил) амины, замещенный циклоалкениламин, дизамещенный циклоалкениламин, тризамещенный циклоалкениламин, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины или смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два заместителя у атома азота амина могут быть разными и могут представлять собой алкил, замещенный алкил, алкенил, замещенный алкенил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, циклоалкенил, замещенный циклоалкенил, арил, гетероарил или гетероцикл и тому подобное. Также могут быть включены амины, в которых два или три заместителя вместе с аминоксигном, образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, триметамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т.п. Могут быть использованы также другие производные карбоновых кислот, например амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, низший алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и т.п.

Фармацевтические композиции могут включать соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Более конкретно, такие соединения могут быть получены в виде фармацевтических композиций с использованием стандартных фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей, солюбилизующих агентов и стабилизаторов, известных специалистам в данной области техники. Например, для введения подходящего соединения согласно изобретению субъекту применяют фармацевтическую композицию, включающую указанное соединение или его соль, аналог, производное или модификацию, такие как определено в данном описании.

Соединения согласно изобретению или их фармацевтически приемлемые соли применяют для лечения заболевания или расстройства, ассоциированных с активностью S1P-рецепторов и/или с активностью АТХ. Согласно одному из вариантов осуществления изобретения терапевтически эффективное ко-

личество соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вводят нуждающемуся в этом субъекту. Согласно другому варианту осуществления изобретения фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, вводят нуждающемуся в этом субъекту.

Соединения согласно изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним другим активным ингредиентом, таким как лекарство, используемое для лечения рассеянного склероза, такое как Тизабри®, диметил фумарат, интерферон (такой как пегилированные или неpegилированные интерфероны, предпочтительно интерферон  $\beta$ -1a или пегилированный интерферон  $\beta$ -1a), глатирамера ацетат, соединение, улучшающее функцию сосудов, иммуномодулирующий агент (такой как Финголимод, циклоспорины, рапамицины или аскомицины, или их иммунодепрессивные аналоги, например циклоспорин А, циклоспорин G, FK-506, ABT-281, ASM981, рапамицин, 40-0(2-гидрокс)этил- рапамицин и так далее); кортикостероиды; циклофосфамид; азатиоприн; митоксантрон, метотрексат; лефлуномид; мизорибин; микофеноловая кислота; микофенолата мофетил; 15-дезоксиспергуалин; дифлукортолона валерат; дифлупреднат; алклометазона дипропионат; амцинонид; амсакрин; аспарагиназа; азатиоприн; базиликсимаб; беклометазона дипропионат; бетаметазон; бетаметазона дипропионат; бетаметазон натрий фосфат; бетаметазона валерат; будесонид; каптоприл; хлорметина хлоргидрат; клобетазола пропионат; кортизона ацетат; кортивазол; циклофосфамид; цитарабин; даклизумаб; дактиномицин; дезонид; дезоксиметазон; дексаметазон; дексаметазона ацетат; дексаметазона изоникотинат; дексаметазон натрий метасульфобензоат; дексаметазона фосфат; дексаметазона тебутат; дихлоризона ацетат; доксорубицина хлоргидрат; эпирубицина хлоргидрат; флуклороллона ацетонид; флуорокортизона ацетат; флуороксикортид; флуметазона пивалат; флунизол; флуоцинолона ацетонид; флуоцинонид; флуокортолон; флуокортолона гексаноат; флуокортолона пивалат; фторметолон; флупреднидена ацетат; флутиказона пропионат; гемцитабина хлоргидрат; галцинонид; гидрокортизон; гидрокортизона ацетат; гидрокортизона бутират; гидрокортизона полусукцинат; мелфалан; мепреднизон; меркаптопурин; метилпреднизолон; метилпреднизолон ацетат; метилпреднизолон полусукцинат; мизопростол; муромонаб-cd3; микофенолата мофетил; параметазона ацетат; предназолон, преднизолон; преднизолон ацетат; преднизолон капроат; преднизолон натрий метасульфобензоат; преднизолон натрий фосфат; преднизон; преднилизон; рифампицин; рифампицин натрия; такролимус; терифлуомид; талидомид; тиотетра; тиксокортола пивалат; триамцинолон; триамцинолона ацетонид полусукцинат; триамцинолона бенетонид; триамцинолона диацетат; триамцинолона гексакетонид; иммунодепрессивные моноклональные антитела, например моноклональные антитела против рецепторов лейкоцитов, например MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (например, ритуксимаб и окрелизумаб), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (например, даклизумаб) или CD58, или их лигандов; или другие иммуномодулирующие соединения, например CTLA4lg, или другие ингибиторы молекул адгезии, например mAbs или низкомолекулярные ингибиторы, включая антагонисты селективных и антагонисты VLA-4 (очень позднего антигена 4) (такие как Тизабри®); ремиелинизирующие агенты, такие как BIV033. Соединения согласно изобретению также можно применять в комбинации с агентами, которые используются для лечения симптомов рассеянного склероза, такими как фампридин.

Доза соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, вводимая субъекту, может составлять менее 10 мкг, менее 25 мкг, менее 50 мкг, менее 75 мкг, менее 0,10 мг, менее 0,25 мг, менее 0,5 мг, менее 1 мг, менее 2,5 мг, менее 5 мг, менее 10 мг, менее 15 мг, менее 20 мг, менее 50 мг, менее 75 мг, менее 100 мг или менее 500 мг.

Введение может включать местное, энтеральное, парентеральное, трансдермальное, трансмукозальное, ингаляционное, интракостеральное, эпидуральное, интравагинальное, внутривенное, внутримышечное, подкожное, интрадермальное или интравитреальное введение. Кроме того, термин "вводить" или "введение" включает доставку соединения согласно изобретению в виде

пролекарства, которое в организме млекопитающего превращается или подвергается метаболизму с образованием соединения согласно изобретению. Согласно одному из вариантов осуществления, соединение согласно изобретению вводят в форме, отличной от пролекарства. Согласно другому варианту осуществления изобретения соединение вводят в виде пролекарства, которое в организме млекопитающего подвергается метаболизму с образованием соединения согласно изобретению.

Продолжительность введения может составлять менее 30 с, менее 1 мин, приблизительно 1 мин, от 1 до 5 мин, от 5 до 10 мин, от 10 до 20 мин, от 20 до 30 мин, от 30 мин до 1 ч, от 1 до 3 ч, от 3 до 6 ч, от 6 до 12 ч, от 12 до 24 ч или более 24 ч.

Введение ингибитора или соединения может включать несколько введений. Интервал между введениями может составлять менее 30 с, менее 1 мин, приблизительно 1 мин, от 1 до 5 мин, от 5 до 10 мин, от 10 до 20 мин, от 20 до 30 мин, от 30 мин до 1 ч, от 1 до 3 ч, от 3 до 6 ч, от 6 до 12 ч, от 12 до 24 ч или более 24 ч.

Интервал между последовательными введениями может составлять менее 30 с, менее 1 мин, приблизительно 1 мин, от 1 до 5 мин, от 5 до 10 мин, от 10 до 20 мин, от 20 до 30 мин, от 30 мин до 1 ч, от 1 до 3 ч, от 3 до 6 ч, от 6 до 12 ч, от 12 до 24 ч, от 24 до 48 ч, от 48 до 72 ч, от 72 ч до 1 недели или от 1 до 2

недель.

Введение ингибитора или соединения клеткам может включать клетки *in vitro* или *in vivo* системы или модели. Клетки могут являться частью клеточной линии. Клеточная линия может представлять собой первичную или вторичную клеточную линию. Клеточная линия может представлять собой immortalized клеточную линию. Клетки могут быть разрушены и находиться в форме клеточного лизата. Клетки могут являться частью живого организма, то есть субъекта, например млекопитающего. Млекопитающее может включать крысу, мышь, песчанку, хомяка, кролика или человека. Человек может являться субъектом или пациентом.

Способ может дополнительно включать мониторинг свойства образца или субъекта. Образец может быть изолирован из организма субъекта. Например, образец может включать образец клеток или ткани, изолированных из организма субъекта. Образец может включать кровь, плазму или нейрональную ткань, в том числе нейроны или глиальные клетки. Образец также может оставаться в организме субъекта. Например, образец может представлять собой ткань или клетки, за которыми ведется наблюдение, когда они находятся в организме пациента.

Способ может дополнительно включать использование необработанных контрольных клеток, образца или субъекта и оценку свойства пробы этих необработанных контрольных клеток, образца или субъекта.

Свойство может включать присутствие или отсутствие молекулы, концентрацию молекулы, например основного миелинового белка, миелин-ассоциированного гликопротеина или миелин-олигодендроцитарного гликопротеина. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения определение присутствия молекулы может включать определение концентрации данной молекулы, определение чистоты молекулы или определение параметров молекулы.

Свойство может представлять собой электропроводность ткани или клетки. Свойство может представлять собой излучение, например электромагнитное излучение.

Мониторинг свойства может включать наблюдение за свойством только образца или субъекта. Мониторинг свойства может включать мониторинг свойства до введения образцу или субъекту соединения согласно изобретению. Мониторинг свойства может включать мониторинг свойства после введения соединения образцу или субъекту. Мониторинг свойства может включать мониторинг свойства после введения образцу или субъекту известной концентрации соединения.

Мониторинг свойства образца или субъекта может включать наблюдение за свойством через микроскоп. Мониторинг свойства композиции может включать оценку свойства с использованием микроскопа. Мониторинг свойства композиции дополнительно может включать мониторинг свойства с использованием фотографирования или съемки фильма. Фотографии или фильмы могут быть сняты на пленку или выполнены в цифровом формате. Мониторинг свойства может включать получение изображения, например, методом магнитно-резонансной томографии (MRI) или методом компьютерной томографии (CT).

Стимуляция миелинизации, ремиелинизации или дифференцировки клеток-предшественников олигодендроцитов может быть использована для предупреждения или лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего. Ряд заболеваний или расстройств включают демиелинизацию центральной или периферической нервной системы, развитие которой может быть обусловлено целым рядом причин, таких как иммунная дисфункция, имеющая место при рассеянном склерозе, энцефаломиелите, синдроме Гийена-Барре, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (CIDP), поперечном миелите и неврите зрительного нерва; демиелинизация вследствие травмы, такой как повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, инсульт, острая ишемическая оптическая нейропатия или другая ишемия, корковый паралич, невропатия (например, невропатия вследствие диабета, хронической почечной недостаточности, гипотиреоза, печеночной недостаточности или сдавления нерва), лучевая травма и центральный понтинный миелолиз (CPM); наследственные заболевания, такие как болезнь Шарко-Мари-Тута (СМТ), синдром Шегрена-Ларссона, болезнь Рефсума, болезнь Краббе, болезнь Канавана, болезнь Александера, наследственная атаксия Фридрейха, болезнь Пеллицеуса-Мерцбахера, синдром Бессена-Корнцвейга, метахроматическая лейкодистрофия (MLD), адрено-лейкодистрофия и повреждение нерва вследствие пернициозной анемии; вирусная инфекция, такая как прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (PML), лаймская болезнь или сухотка спинного мозга вследствие запущенного сифилиса; острое отравление вследствие хронического алкоголизма (который является возможной причиной болезни Маркиафавы-Микели), химиотерапии или воздействия химикатов, таких как фосфорорганические соединения; или дефицит питательных веществ, такой как дефицит витамина B12, дефицит витамина E и дефицит меди. Некоторые демиелинизирующие расстройства могут быть вызваны неизвестными причинами или множественными причинами, такими как тригеминальная невралгия, болезнь Маркиафавы-Биньями и паралич Белла. Кроме того, демиелинизация может вносить свой вклад в развитие невропатической боли. Ожидается, что соединения согласно изобретению можно применять для лечения демиелинизирующих расстройств.

Так как LPA является провоспалительным фактором, уменьшение количества LPA путем ингибирования АТХ может быть использовано для лечения воспалительных нарушений, таких как астма, аллер-

гии, артрит, воспалительные невропатии, отторжение трансплантата, болезнь Крона, язвенный колит, эритематозная волчанка, псориаз, воспалительное состояние кишечника и диабет.

Показано, что LPA вовлечена в механизмы заживления ран и стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, активируя такие процессы, как ангиогенез. Однако при отсутствии регулирования эти же самые процессы могут стимулировать опухолевый рост и метастазирование; считается, что LPA вносит вклад в развитие, прогрессирование и метастазирование нескольких типов рака, включая рак яичников, рак предстательной железы, меланому, рак молочной железы, злокачественные новообразования головы и шеи (см. Gendaszewska-Darmach, *Ada Biochimica Polonica* (2008), 55(2):227-240). Кроме того, поскольку АТХ локализован вне клеток в циркулирующей крови, ожидается, что ингибиторы АТХ будут оказывать наибольший эффект, находясь вне клетки. Поэтому ожидается, что ингибиторы АТХ могут быть использованы для лечения рака и в особенности типов рака, резистентных ко многим лекарствам (MDR), где механизмы эффлюкса лекарств вносят самый большой вклад в развитие лекарственной устойчивости.

Соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль получают в виде фармацевтической композиции и вводят млекопитающему, такому как человек, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения, например перорально или парентерально, в форме глазных капель, внутривенно, внутримышечно, местно или подкожно.

Соответственно, соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль может быть введено системно, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем, таким как инертный разбавитель или усвояемый пищевой носитель. Они могут быть помещены в капсулы с твердой или мягкой желатиновой оболочкой, могут быть прессованы в виде таблеток или могут быть включены прямо в пищу пациента. Активное соединение, предназначенное для перорального терапевтического введения, может быть комбинировано с одним или более чем одним эксципиентом и использовано в форме проглатываемых таблеток, трансбuccальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или вафель и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере приблизительно 0,1% активного соединения. Данный процент в композициях и препаратах может, конечно, варьировать и обычно может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60% от массы данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтических композициях может соответствовать уровню эффективной дозы.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное могут включать следующие ингредиенты: связующие вещества, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как гидрофосфат кальция; разрыхляющий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен или подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам; или корригент, такой как мята перечная, винтергринавое масло или вишневый ароматизатор. Когда стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, дополнительно к вышеупомянутым типам веществ, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. В твердой стандартной лекарственной форме могут присутствовать другие различные вещества, которые образуют покрытие или иным образом модифицируют физическую форму препарата. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или эликсир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- или пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и корригент, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любое вещество, используемое при получении любой стандартной лекарственной формы, должно быть фармацевтически приемлемым и, по существу, нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также может быть введено внутривенно или интраперитонеально путем инфузии или инъекции. Для получения растворов активного соединения или его солей может быть использована вода, необязательно смешанная с нетоксичным поверхностно-активным веществом.

Для получения дисперсий может быть использован также глицерин, жидкие полиэтиленгликоли, триацетин и их смеси и также масла. При стандартных условиях хранения и использования данные препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Типичные фармацевтические лекарственные формы, предназначенные для инъекции или инфузии, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые адаптированы для экстремального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекции или инфузии, необязательно инкапсулированные в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях изготовления и хранения. В качестве жидких носителей или наполнителей может быть использован растворитель или жидкая дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла или нетоксичные сложные эфиры глицерина и их смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, с помощью липосом, путем поддержания требуемого размера частиц, в случае дисперсий, или путем исполь-

зования поверхностно-активных веществ. Предупредить размножение микроорганизмов можно путем использования различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты или тиомерсала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара, буферные агенты или хлорид натрия. Пролонгированной абсорбции инъектируемых композиций можно добиться путем использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем смешивания активного соединения в требуемом количестве подходящего растворителя с другим различными ингредиентами, перечисленными выше, если это необходимо, и последующей стерилизации фильтрованием. В случае стерильных порошков, предназначенных для получения стерильных инъекционных растворов, предпочтительные методики изготовления могут включать вакуумную сушку и лиофилизацию, которые позволяют получить порошок, содержащий активный ингредиент плюс любой дополнительный желаемый ингредиент, присутствующий в предварительно стерилизованных фильтрованием растворах.

Соединения согласно изобретению, предназначенные для местного введения, могут быть введены в чистой форме, например в том случае, когда они являются жидкостями. Однако обычно желательно вводить их в кожу в виде композиций или препаратов, содержащих соединение в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Типичные твердые носители могут включать тонкоизмельченные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, окись алюминия и тому подобное. Используемые жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, где соединения согласно настоящему изобретению могут быть растворены или диспергированы с получением эффективной концентрации, необязательно с использованием нетоксичных поверхностно-активных веществ. Для оптимизации свойств, желательных при данном использовании, могут быть добавлены адъюванты, такие как ароматизирующие вещества, и дополнительные противомикробные агенты. Полученные жидкие композиции можно наносить с помощью гигроскопических прокладок, используемых для пропитки повязок и другого перевязочного материала, или распределять по пораженной поверхности с использованием распылителей насосного или аэрозольного типа.

Для получения легко распределяемых паст, гелей, мазей, мыл и т.п., предназначенных для нанесения непосредственно на кожу потребителя, вместе с жидкими носителями могут быть использованы также загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли или эфиры жирных кислот, спирты жирного ряда, модифицированные целлюлозы или модифицированные неорганические вещества.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для доставки соединений согласно изобретению в кожу, известны в данной области техники; например, см. Jasquet et al. (патент США № 4608392), Geria (патент США № 4992478), Smith et al. (патент США № 4559157) и Wortzman (патент США № 4820508), каждый из которых включен в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Эффективные дозы соединений согласно изобретению могут быть определены путем сравнения их *in vitro* активности и *in vivo* активности в животных моделях. Методики экстраполяции эффективных доз, определенных с использованием мышиной и других животных моделей, на человека известны в данной области техники, например, см. патент США № 4938949, который включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте.

Обычно концентрация соединения(й) согласно изобретению в жидкой композиции, такой как лосьон, может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мас.%, предпочтительно от приблизительно 0,5 до 10 мас.%. Концентрация в полужидкой или твердой композиции, такой как гель или порошок, может составлять приблизительно 0,1-5 мас.%, предпочтительно приблизительно 0,5-2,5 мас.% от общей массы композиции.

Количество соединения, или его активной соли, или производного, требуемое для использования в лечении, может изменяться в зависимости не только от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, природы состояния, которое лечат, и возраста и состояния пациента и в конечном счете может оставаться на усмотрении лечащего врача или клинициста. Однако в общем случае доза может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в сутки.

Обычно соединение может быть введено в стандартной лекарственной форме, например, содержащей от 0,01 до 10 мг или от 0,05 до 1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения подходящая доза может составлять 5 мг/кг или менее.

Активный ингредиент может быть введен таким образом, чтобы была достигнута желаемая максимальная концентрация активного соединения в плазме. Желаемая максимальная концентрация в плазме может составлять от приблизительно 0,5 до приблизительно 75 мкМ, предпочтительно от приблизительно 1 до 50 мкМ или от приблизительно 2 до приблизительно 30 мкМ. Такая концентрация может быть достигнута, например, путем внутривенной инъекции 0,05-5% раствора активного ингредиента, необязательно в физиологическом растворе, или путем перорального введения в виде болюса, содержащего от

приблизительно 1 до приблизительно 100 мг активного ингредиента.

Обычно желаемая доза может быть введена в виде однократной дозы или в виде дробных доз, вводимых через подходящие интервалы времени, например в виде двух, трех, четырех или более субдоз в сутки. Субдоза, в свою очередь, может быть дополнительно разделена, например, на несколько отдельных следующих друг за другом через произвольные интервалы времени введений и может быть введена, например, путем нескольких ингаляций из инсуффлятора или путем закапывания в глаз нескольких капель.

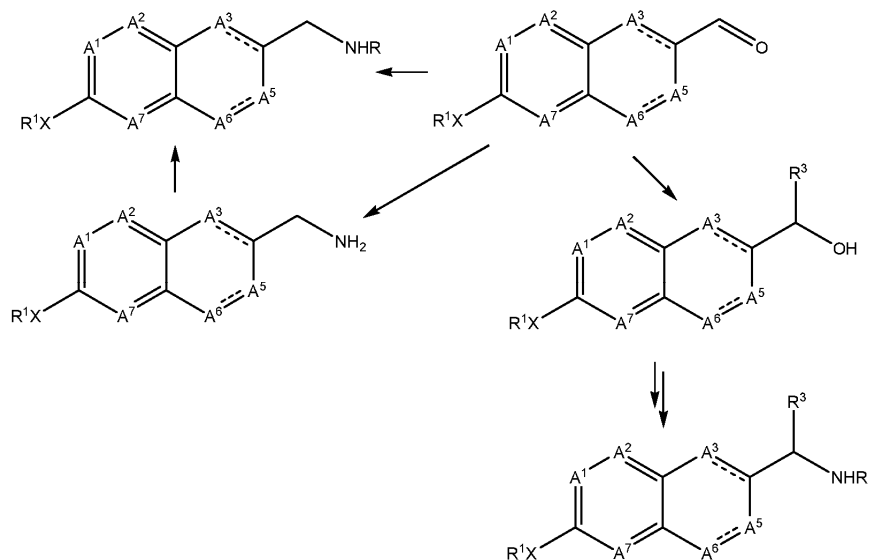
Раскрытый в данной заявке способ может включать набор, содержащий соединение согласно изобретению и инструкцию, которая может описывать введение данного соединения или композиции, содержащей данное соединение, клеткам или субъекту. Предполагается, что данный способ включает другие варианты наборов, известные специалистам в данной области техники, такие как набор, содержащий (предпочтительно стерильный) растворитель для растворения или суспендирования соединения или композиции перед введением соединения или композиции клеткам или субъекту. Предпочтительно субъект может представлять собой человека.

Раскрытые в данной заявке способы, как описанные выше, так и рассматриваемые далее в примерах, предполагают, что могут быть использованы стандартные химические, цитологические, гистохимические, биохимические, молекулярнобиологические, микробиологические и *in vivo* методики, известные специалистам в данной области техники. Такие методики подробно описаны в литературе.

#### Примеры

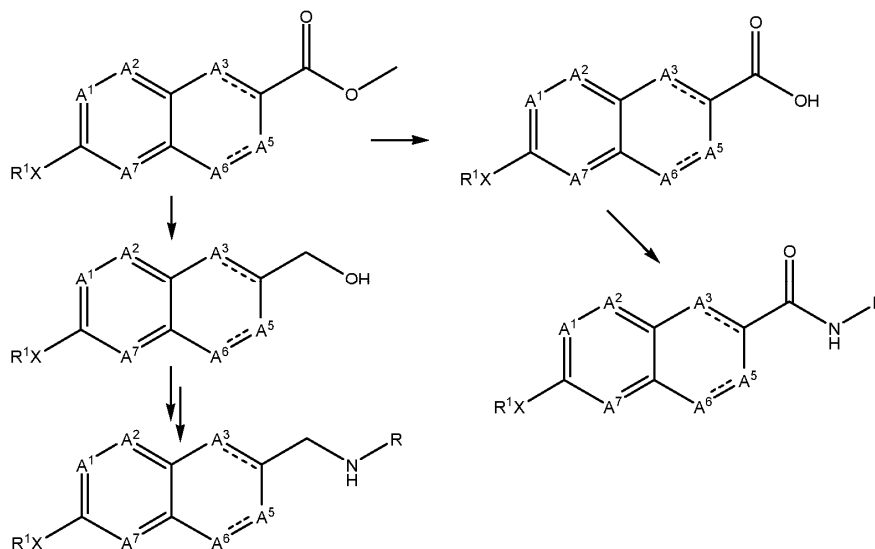
Согласно одному из вариантов осуществления некоторые соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии с общей схемой 1.

Схема 1



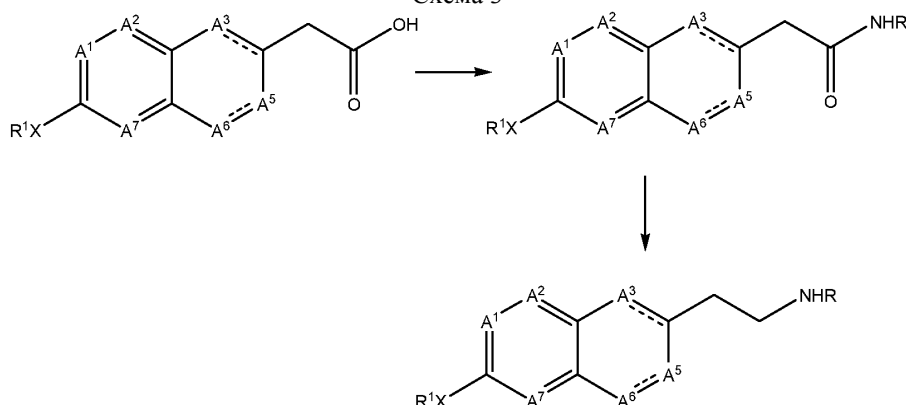
Согласно одному из вариантов осуществления некоторые соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии с общей схемой 2.

Схема 2



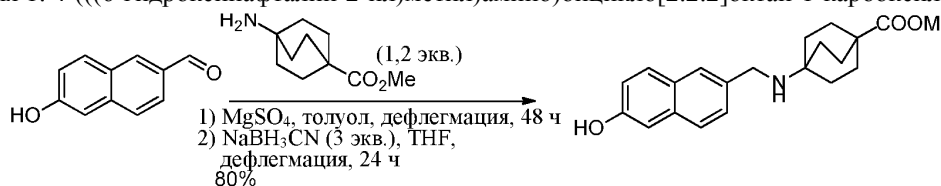
Согласно одному из вариантов осуществления некоторые соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в соответствии с общей схемой 3.

Схема 3



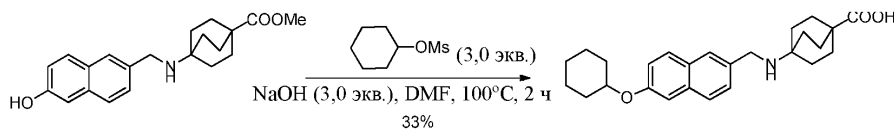
Пример 1. 4-(((6-(Циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: 4-(((6-гидроксинафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



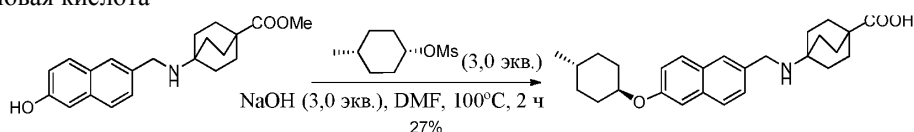
6-Гидрокси-2-нафталальдегид (520 мг, 3,02 ммоль, 1,0 экв.) и метил 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (663 мг, 3,62 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в толуоле (100 мл). К данному раствору добавляли сульфат магния (72 мг, 0,60 ммоль, 0,2 экв.) и смесь подвергали дефлегмации в течение 48 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в THF (тетрагидрофуране) (150 мл) и добавляли цианоборгидрид натрия (571 мг, 9,06 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь подвергали дефлегмации в течение 24 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (этил-ацетатом) (2×150 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали с получением метил 4-(((6-гидрокси-нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (819 мг, выход: 80%). МС-ИЭР (масс-спектрометрия с ионизацией электроспреем) (M+H)<sup>+</sup>: 340,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.98 (s, 1H), 8.91 (br, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 2.4 Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 12H).

Стадия 2: 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



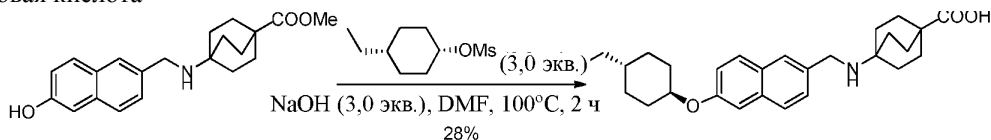
Метил 4-(((6-гидрокси-нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (100 мг, 0,295 ммоль, 1,0 экв.), циклогексил метансульфонат (100 мг, 0,885 ммоль, 3,0 экв.) и гидроксид натрия (35 мг, 0,875 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в DMF (N,N-диметилформамиде) (2 мл). Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1н. HCl до получения pH 6-7 и экстрагировали DCM (дихлорметаном) (2×40 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем фильтровали и концентрировали и остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) (65% MeOH/H<sub>2</sub>O) с получением 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (40 мг, выход: 33% после двух стадий). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 408,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 6H).

Пример 2. 4-(((6-(транс-4-Метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(транс-4-Метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 34 мг, белое твердое вещество, выход: 27% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 422,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.8 Гц, 3H).

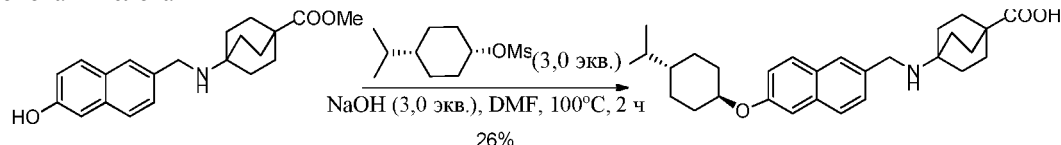
Пример 3. 4-(((6-(транс-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(транс-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 36 мг, белое твердое вещество, выход: 28% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.43-4.39 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 1.19-1.13 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

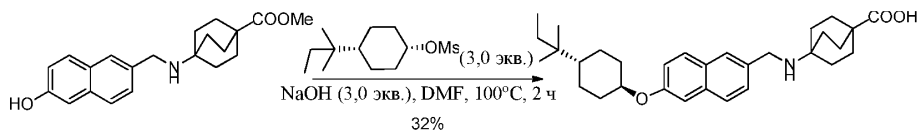
Пример 4:

4-(((6-(транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



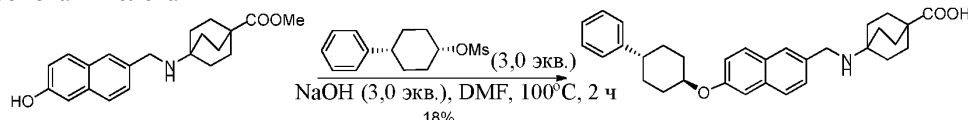
4-(((6-(транс-4-Изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 34 мг, белое твердое вещество, выход: 26% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 12H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.19-1.09 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

Пример 5. 4-(((6-(транс-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



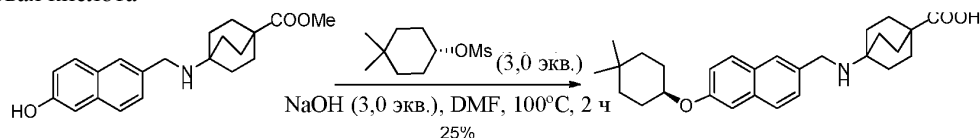
4-(((6-((транс-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 45 мг, белое твердое вещество, выход: 32% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 478,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 1.6 Гц, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 12H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 8H), 0.76-0.72 (m, 8H).

Пример 6. 4-(((6-((транс-4-Фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



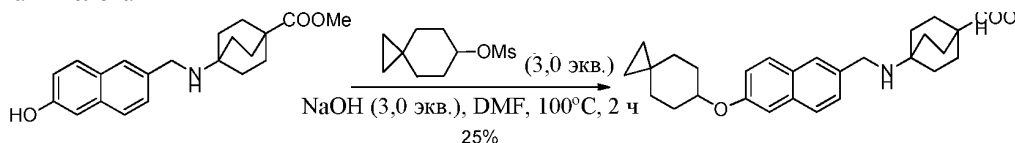
4-(((6-((транс-4-Фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 26 мг, белое твердое вещество, выход: 18% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 483,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 14H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H).

Пример 7. 4-(((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 32 мг, белое твердое вещество, выход: 25% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.94 (m, 14H), 1.79-1.74 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H).

Пример 8. 4-(((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 12 мг, белое твердое вещество, выход: 25% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 434,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.04-1.99 (m, 14H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.38-0.29 (m, 4H).

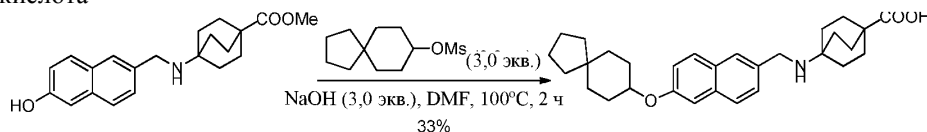
Пример 9. 4-(((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 46 мг, белое твердое вещество, выход: 35% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 448,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц,

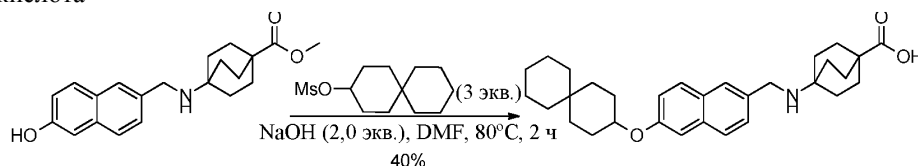
1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.94-1.81 (m, 10H), 1.55-1.52 (m, 4H).

Пример 10. 4-(((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 45 мг, белое твердое вещество, выход: 33% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 462,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 14H), 1.73-1.65 (m, 8H), 1.54-1.42 (m, 6H).

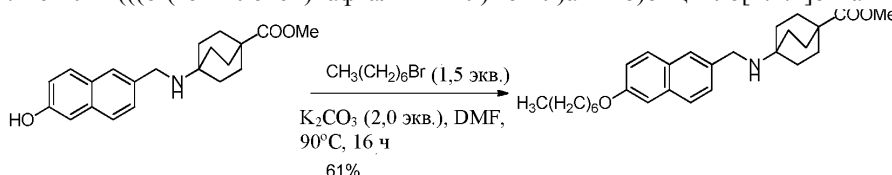
Пример 11. 4-(((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 50 мг, белое твердое вещество, выход: 40% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 1.2 Гц, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.05-1.92 (m, 14H), 1.75-1.66 (m, 4H), 1.47 (br, 8H), 1.37-1.30 (m, 4H).

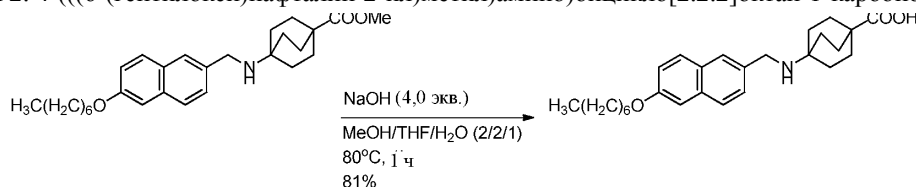
Пример 12. 4-(((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: метил 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



К раствору метил 4-(((6-(гидрокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (153 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли 1-бромгептан (119 мг, 0,68 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (124 мг, 0,9 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли солевым раствором (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением метил 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (120 мг, выход: 61%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 321,1. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 438,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 3.98 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.85 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 20H), 0.90 (t, J = 1.2 Гц, 3H).

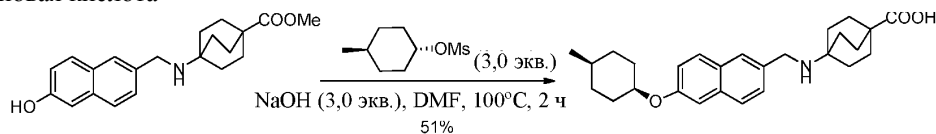
Стадия 2: 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



К раствору метил 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (120 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (2:2:1, 10 мл) добавляли NaOH (43 мг, 1,08 ммоль, 4,0 экв.). Данную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подвели до pH 6 путем добавления 1н. HCl и экстрагировали DCM (30 мл × 2). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты в виде белого

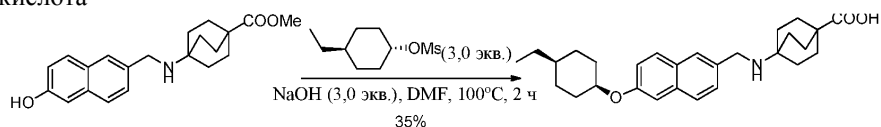
твердого вещества (94 мг, выход: 81%). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 424,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.11 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.05-2.01 (m, 12H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Пример 13. 4-(((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



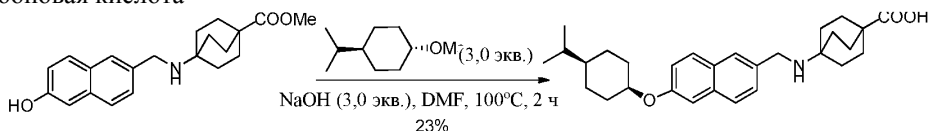
4-(((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 64 мг, белое твердое вещество, выход: 51% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 422,3. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.5 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.5 Гц, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.09-2.00 (m, 14H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 3H), 1.46-1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.5 Гц, 3H).

Пример 14. 4-(((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



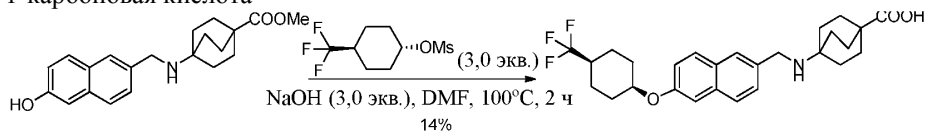
4-(((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 45 мг, белое твердое вещество, выход: 35% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 436,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.10-1.99 (m, 14H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.44-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Пример 15. 4-(((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



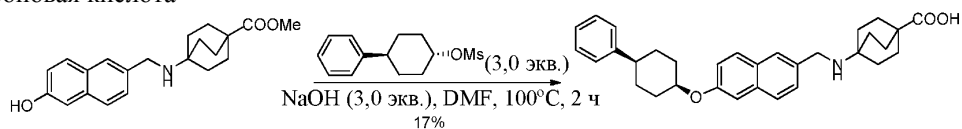
4-(((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 30 мг, белое твердое вещество, выход: 23% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 12H), 1.52-1.38 (m, 7H), 1.12-1.05 (m, 1H), 0.82 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

Пример 16. 4-(((6-((цис-4-(Трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



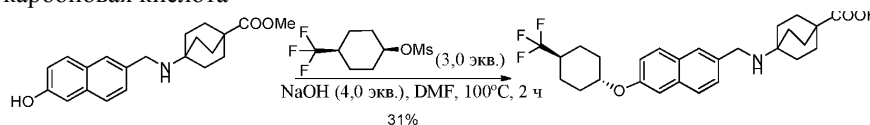
4-(((6-((цис-4-(Трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 20 мг, белое твердое вещество, выход: 14% после двух стадий. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.93-1.88 (m, 12H), 1.67-1.65 (m, 6H).

Пример 17. 4-(((6-((цис-4-Фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



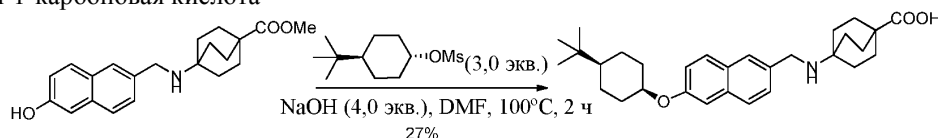
4-(((6-((цис-4-Фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 24 мг, белое твердое вещество, выход: 17% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 484,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.34-7.17 (m, 6H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.79-2.51 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 14H), 1.84-1.69 (m, 4H).

Пример 18. 4-(((6-((транс-4-(Триформетил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-(Триформетил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 42 мг, белое твердое вещество, выход: 31% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 476,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 1.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.23-2.20 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 12H), 1.79-1.72 (m, 6H).

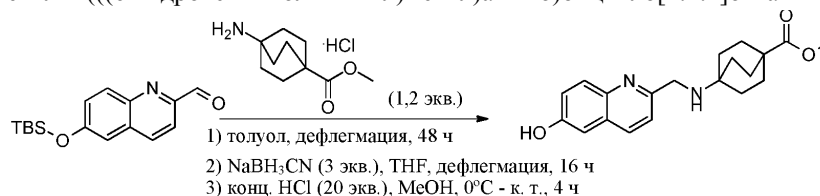
Пример 19. 4-(((6-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 37 мг, белое твердое вещество, выход: 27% после двух стадий. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 464,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.19-2.16 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Пример 20. 4-(((6-(Циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

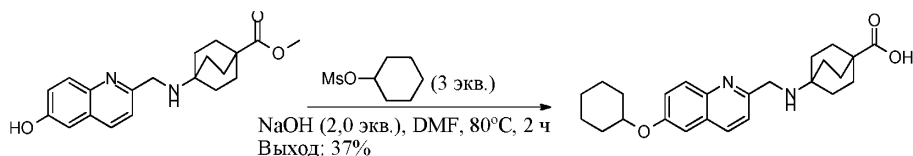
Стадия 1: метил 4-(((6-(гидроксихинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



Смесь 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-карбальдегида (1 г, 3,48 ммоль) и метил 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата гидрохлоридной соли (766 мг, 4,18 ммоль, 1,2 экв.) в сухом толуоле (200 мл) перемешивали при температуре дефлегмации в течение 48 ч. Затем смесь концентрировали и остаток растворяли в THF (150 мл) и добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (658 мг, 10,44 ммоль, 3 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали при температуре дефлегмации в течение 16 ч. После концентрации добавляли ЕА (200 мл) и полученную смесь промывали H<sub>2</sub>O (100 мл × 2). Органическую фазу сушили и концентрировали с получением метил 4-(((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,5 г неочищенного продукта), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 455,2.

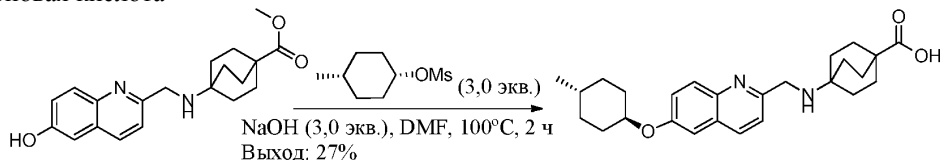
К раствору неочищенного метил 4-(((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (1,5 г, 3,3 ммоль) в MeOH (100 мл) медленно добавляли концентрированную HCl (5,5 мл, 12M, 20 экв.) при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь подводили до pH 8 насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и концентрировали. Остаток экстрагировали ЕА (200 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (200 мл × 2). Органическую фазу сушили и концентрировали с получением метил 4-(((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (940 мг, выход: 80% после двух стадий). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 341,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.65 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.37 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 6H).

Стадия 2: 4-(((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



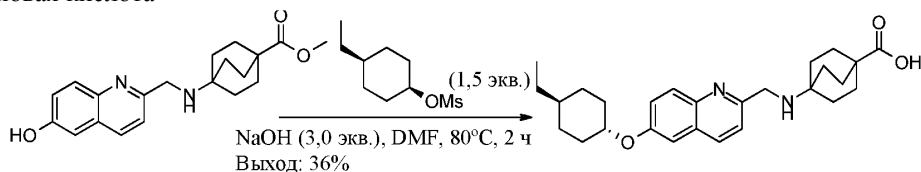
4-(((6-(Циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 40 мг, желтое твердое вещество, выход: 37%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 409,2; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.09-2.03 (m, 14H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 6H).

Пример 21. 4-(((6-((транс-4-Метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



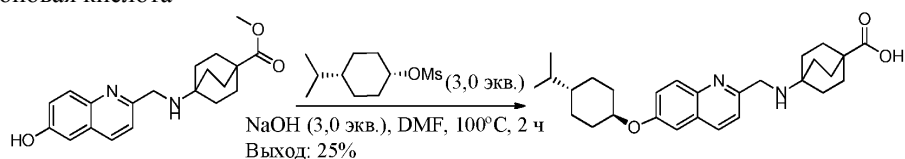
4-(((6-((транс-4-Метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 34 мг, белое твердое вещество, выход: 27%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 423,3; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.22-2.20 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 3H), 1.20-1.17 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.4 Гц, 3H).

Пример 22. 4-(((6-((транс-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



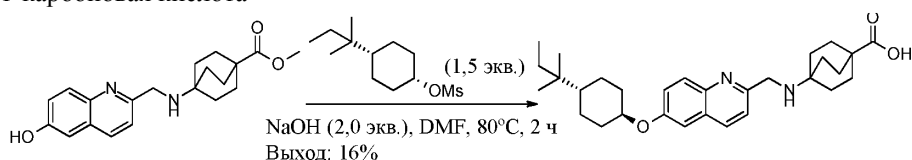
4-(((6-((транс-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 50 мг, желтое твердое вещество, выход: 36%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 437,2; ВЭЖХ: 98,93%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.45-4.40 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 12H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

Пример 23. 4-(((6-((транс-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 34 мг, белое твердое вещество, выход: 25%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 451,2; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.27 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.42-4.38 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 3H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.93 (d, J = 6.4 Гц, 6H).

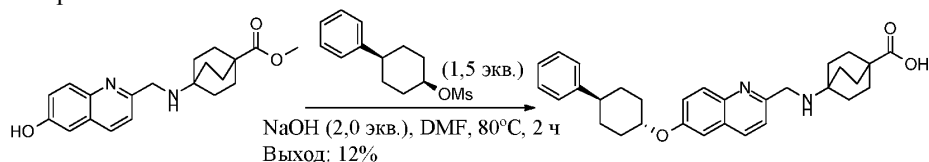
Пример 24. 4-(((6-((транс-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-

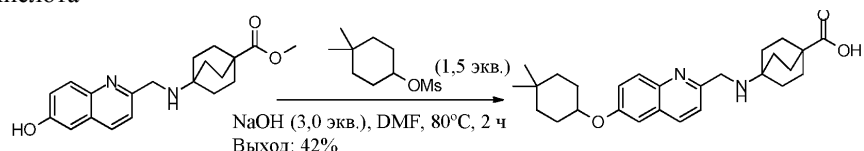
карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 24 мг, желтое твердое вещество, выход: 16%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 479,3; ВЭЖХ: 97,56%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.25 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 12H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 5H), 0.88-0.81 (m, 9H).

Пример 25. 4-(((6-((транс-4-Фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



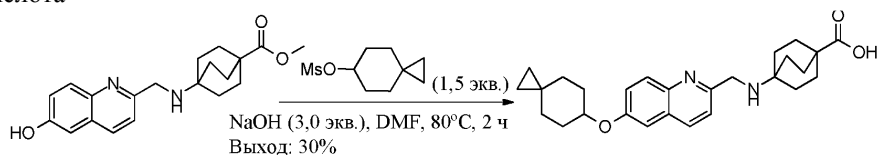
4-(((6-((транс-4-Фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 40 мг, желтое твердое вещество, выход: 12%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 485,2; ВЭЖХ: 95,88%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 14H), 1.78-1.57 (m, 4H).

Пример 26. 4-(((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



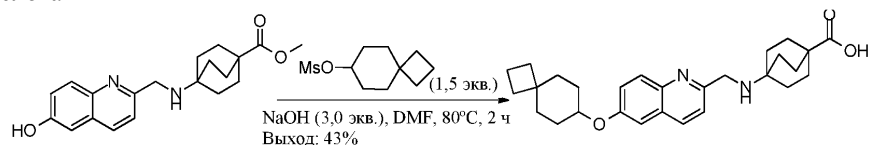
4-(((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 50 мг, желтое твердое вещество, выход: 42%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 437,3; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.21 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-1.95 (m, 14H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H).

Пример 27. 4-(((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



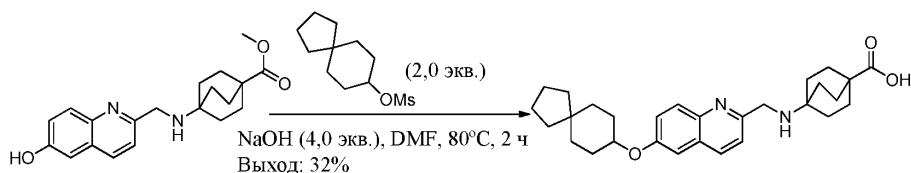
4-(((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 20 мг, белое твердое вещество, выход: 30%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 435,0; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.45 (dd, J = 9.2, 2.0 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.01 (m, 14H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.43-1.39 (m, 2H), 0.37-0.30 (m, 4H).

Пример 28. 4-(((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



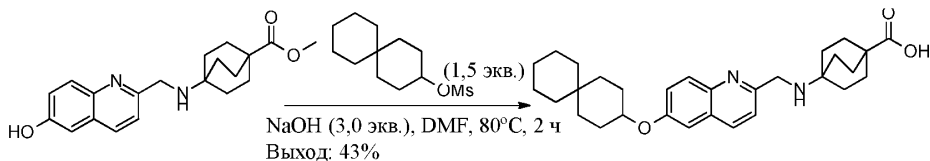
4-(((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 80 мг, желтое твердое вещество, выход: 43%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 449,2; ВЭЖХ: 99,68%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.03-2.01 (m, 12H), 1.98-1.80 (m, 10H), 1.65-1.50 (m, 4H).

Пример 29. 4-(((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 44 мг, белое твердое вещество, выход: 32%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 463,2; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.26 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.04-2.02 (m, 14H), 1.65-1.72 (m, 8H), 1.46-1.54 (m, 6H).

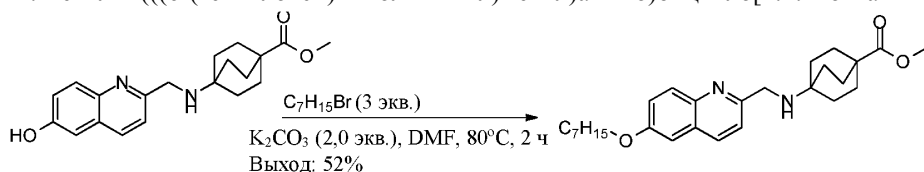
Пример 30. 4-(((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 60 мг, желтое твердое вещество, выход: 43%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 477,3; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.25 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.54-4.31 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.02-1.92 (m, 14H), 1.77-1.68 (m, 4H), 1.50-1.46 (m, 8H), 1.38-1.30 (m, 4H).

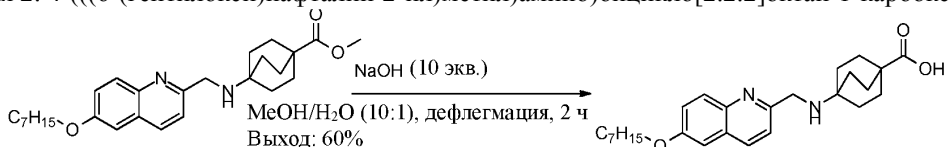
Пример 31. 4-(((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат.

Стадия 1: метил 4-(((6-(гептилокси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



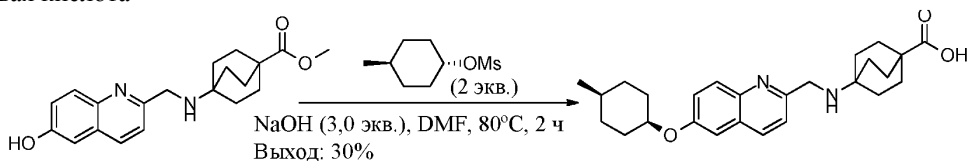
Метил 4-(((6-(гептилокси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата. 60 мг, желтое твердое вещество, выход: 52%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 439,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.06 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 6H), 0.91 (t, J = 6.8 Гц, 3H).

Стадия 2: 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



4-(((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 35 мг, желтое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 425,3; ВЭЖХ: 95,53%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.27 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.04-1.98 (m, 12H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 6H), 0.93 (t, J = 6.8 Гц, 3H).

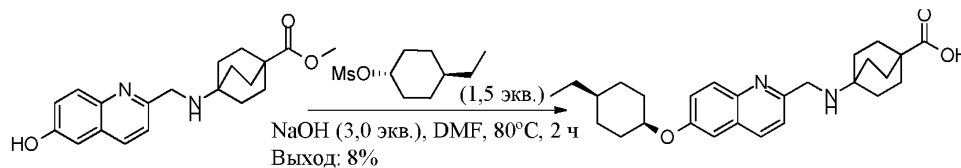
Пример 32. 4-(((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)хиолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 50 мг, желтое твердое вещество, выход: 30%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 423,3; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.23 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.00 (d,

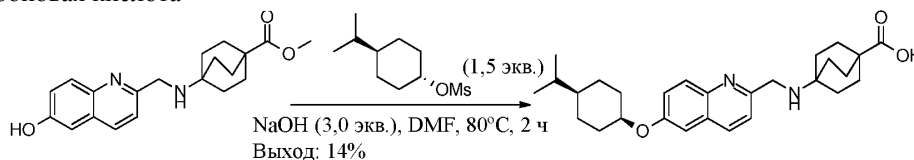
$J = 9.2$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.6, 2.8$  Гц, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.09-1.97 (m, 14H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 3H), 1.45-1.41 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.0$  Гц, 3H).

Пример 33. 4-(((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



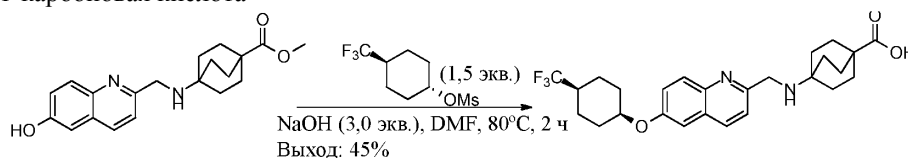
4-(((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 10 мг, желтое твердое вещество, выход: 8%. МС-ИЭР ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 436,9; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Гц, 1H), 7.31 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 12H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.34-1.30 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 6.8$  Гц, 3H).

Пример 34. 4-(((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



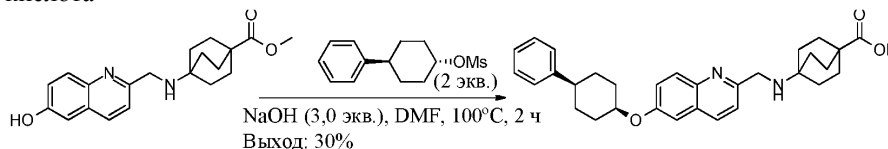
4-(((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 35 мг, желтое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 451,3; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 12H), 1.69-1.46 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.8$  Гц, 6H).

Пример 35. 4-(((6-((цис-4-(Трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((цис-4-(Трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 70 мг, желтое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 477,2; ВЭЖХ: 100%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.03 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 12H), 1.81-1.71 (m, 6H).

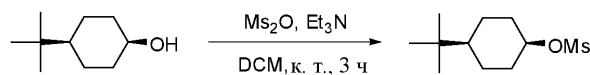
Пример 36. 4-(((6-((цис-4-Фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((цис-4-Фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 50 мг, желтое твердое вещество, выход: 30%. МС-ИЭР ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 485,2; ВЭЖХ: 97,27%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.23 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.52 (dd,  $J = 9.2, 2.8$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.36 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.86-4.84 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 16H), 1.73-1.70 (m, 2H).

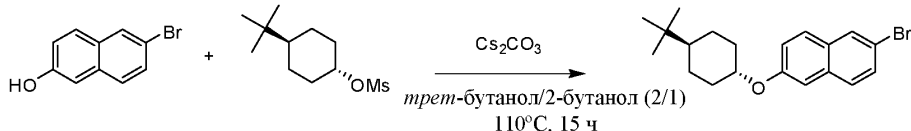
Пример 37. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: цис-4-трет-бутилциклогексил метансульфонат



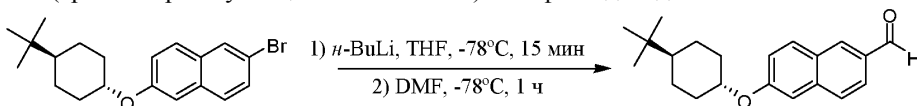
цис-4-трет-Бутилциклогексанол (6,0 г, 38,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем к данной смеси при 0°C медленно добавляли ангидрид метансульфоновой кислоты (8,03 г, 46,2 ммоль, 1,1 экв.). Затем к смеси добавляли триэтиламин (6,4 мл, 46,2 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой концентрировали с получением продукта в виде белого порошка (8,0 г, выход: 90%). Данный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.99-4.98 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.65-1.28 (m, 7H), 0.84 (s, 9H).

Стадия 2: 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин



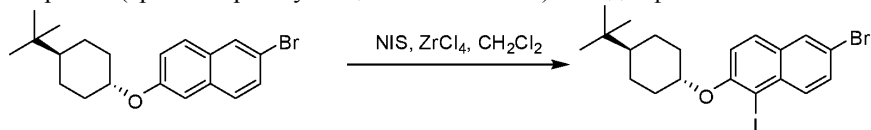
6-Бромнафталин-2-ол (CAS № 15231-91-1) (3,0 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси трет-бутанол/2-бутанон (4 мл/2 мл). Затем к данной смеси добавляли карбонат цезия (12 г, 37,2 ммоль, 2,5 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 110°C. Затем к смеси добавляли транс-4-трет-бутилциклогексил метансульфонат (3,48 г, 16,2 ммоль, 1,1 экв.). Данную суспензию перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир, с получением 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина в виде желтоватого твердого вещества (1,7 г, выход: 32%). МС-ИЭР: 361,0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 4.26-4.24 (m, 1H), 2.27-2.25 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.45-1.09 (m, 5H), 0.89 (s, 9H).

Стадия 3: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид



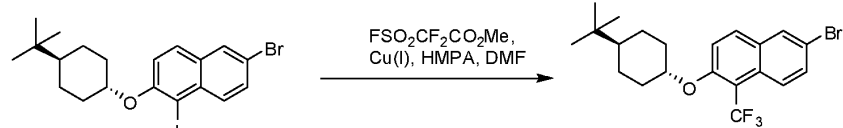
2-Бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (2,249 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в THF (10 мл) в атмосфере азота. Затем данную смесь охлаждали до -78°C и к смеси добавляли по каплям раствор n-BuLi в THF (2,5M, 7,5 мл, 18,8 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C. Затем к смеси добавляли DMF (2,4 мл, 31,2 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали в течение 1 ч при -78°C. После завершения реакции pH доводили до 6 путем добавления 1M раствора HCl. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир/этилацетат (10/1), с получением 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида в виде белого твердого вещества (1,16 г, 60%). EDI-MS: 311,1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.22-7.19 (m, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.48-1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H).

Стадия 4: 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-иоднафталин



Раствор 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина (160,0 г, 444,4 ммоль) в дихлорметане (2,5 л) продували в атмосфере аргона. Добавляли N-иодсукцинимид (202,1 г, 888,8 ммоль) и тетрагидрохлорид циркония (20,4 г, 88,9 ммоль) и данную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. За ходом реакции следили с использованием <sup>1</sup>H-ЯМР-анализа, согласно которому полное превращение исходных веществ с образованием продукта завершалось через 30 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением ~250 г неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Данное неочищенное вещество очищали путем хроматографии на силикагеле, используя для элюирования гексаны, с получением желаемого продукта (200 г) в виде коричневого твердого вещества (выход: 92,6%). EDI-MS: 487,1 (M+H)<sup>+</sup>.

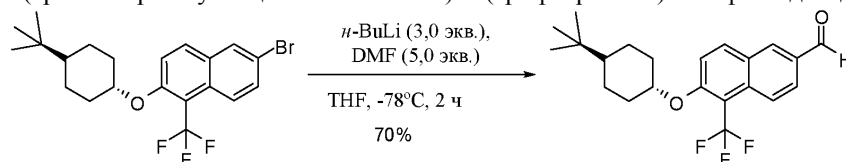
Стадия 5: 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин



Раствор 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-иоднафталина (210,0 г, 433 ммоль), гексаметилфосфорамид (386,4 г, 2,16 моль, 5 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,0 л) дегазировали путем

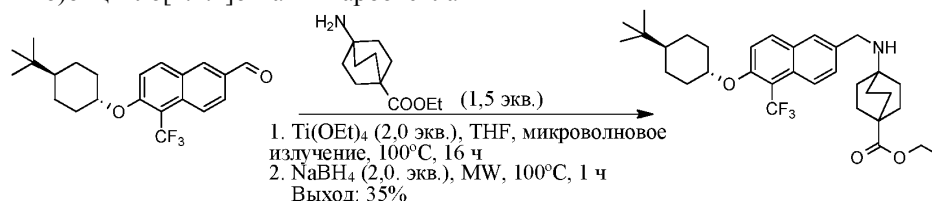
перемешивания под вакуумом и затем в атмосфере аргона (повторяя процедуру 4 раза). К данной смеси добавляли иодид меди(I) (140,0 г, 735 ммоль, 1,7 экв.) и метил фторсульфонилдифторацетат (415 г, 2,16 моль; 5 экв.). Данную реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. Перемешивали в течение 6 ч, согласно анализу с использованием тонкослойной хроматографии имело место полное превращение исходных веществ с образованием продукта. pH довели до ~9-10 путем добавления насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (3,5 л). Данную смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2,5 л  $\times$  3) и промывали соевым раствором (1,0 л  $\times$  4), затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (500 г). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (195 г) в виде вязкого желтоватого твердого вещества (чистота: >90%), который очищали путем хроматографии на силикагеле, используя 0-30%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, с получением конечного продукта (156 г, выход: 84,3%). EDI-MS: 430,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

Стадия 6: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид



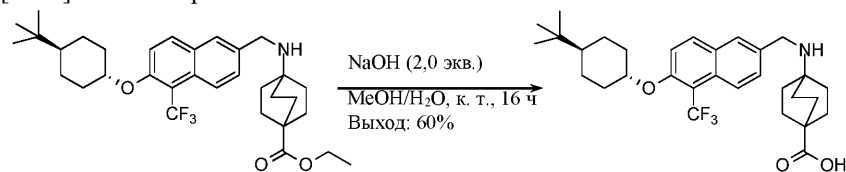
К раствору 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталина (1 г, 2,3 ммоль) в THF (30 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин  $n\text{-BuLi}$  (2,8 мл, 2,5М в THF, 3,0 экв.) при -78°C и затем медленно добавляли DMF (840 мг, 11,5 ммоль, 5,0 экв.) при -78°C. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C. Затем реакцию останавливали путем добавления к смеси насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  и очищали путем хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат, 10:1) с получением в качестве продукта 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида в виде желтого твердого вещества (608 мг, выход: 70%). МС-ИЭР: 379,2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.13 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.98-8.01 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.21 (d, 2H), 1.90 (d, 2H), 1.49-1.58 (q, 2H), 1.10-1.17 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Стадия 7: этил 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой, аналогичной методике синтеза метил 4-(((6-гидроксинафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата. Желтое твердое вещество, 60 мг, выход: 35%. МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 560,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 4.07 (q, J = 6.8 Гц, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.14-2.12 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 12H), 1.24-1.02 (m, 8H), 0.87 (s, 9H).

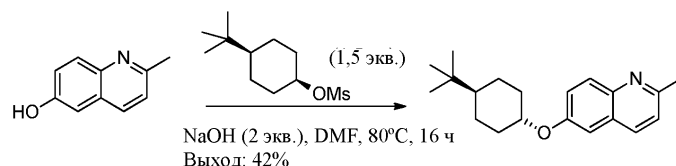
Стадия 8: 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота (белое твердое вещество, 35 мг, выход: 60%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 532,3. ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.22 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 12H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

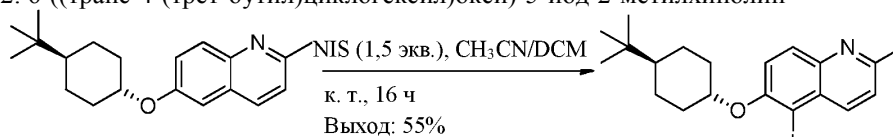
Пример 38. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-метилхинолин



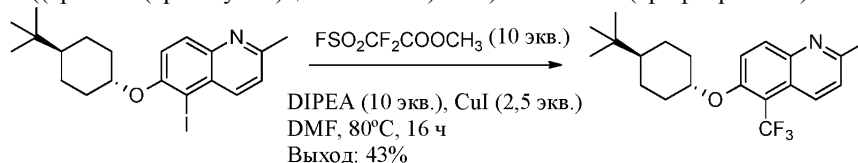
Смесь 2-метилхинолин-6-ола (2 г, 12,6 ммоль, 1 экв.), цис-4-трет-бутилциклогексил метансульфоната (4,42 г, 18,9 ммоль, 1,5 экв.) и NaOH (1,06 г, 25,2 ммоль, 2 экв.) в DMF (6 мл) перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Затем к реакционной смеси добавляли H<sub>2</sub>O (15 мл) и данную смесь экстрагировали ЕА (30 мл × 2). Органический слой собирали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (РЕ (петролейный эфир):ЕА (этилацетат) = 20:1) с получением 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-метилхинолина в виде желтого твердого вещества (1,6 г, выход: 42%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 298,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.91 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.32 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Стадия 2: 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-иод-2-метилхинолин



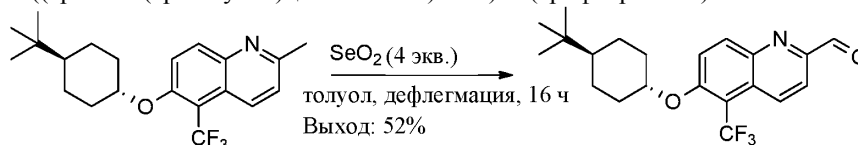
6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-иод-2-метилхинолин получали в соответствии с методикой синтеза 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-иоднафталина. 1,35 г, желтое твердое вещество, выход: 55%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 424,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.30 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 3H), 0.86 (s, 9H).

Стадия 3: 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-метил-5-(трифторметил)хинолин



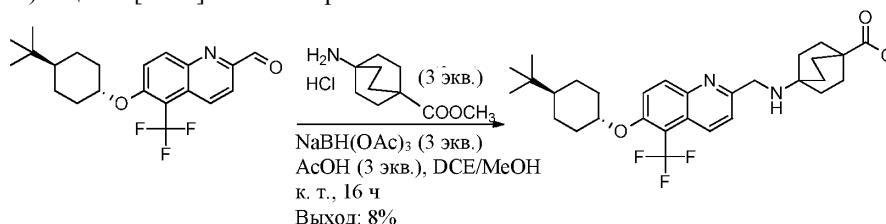
6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-2-метил-5-(трифторметил)хинолон получали в соответствии с методикой синтеза 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталина. 550 мг, желтое твердое вещество, выход: 43%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 366,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.43 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 3H), 0.88 (s, 9H).

Стадия 4: 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-карбальдегид



Смесь 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-метил-5-(трифторметил)хинолина (550 мг, 1,51 ммоль, 1 экв.) и SeO<sub>2</sub> (670 мг, 6,04 ммоль, 4 экв.) в толуоле (8 мл) подвергали дефлегмации в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке (РЕ:ЕА = 20:1) с выходом 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-карбальдегида в виде желтого твердого вещества (320 мг, выход: 52%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 380,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.17 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.18-1.11 (m, 3H), 0.89 (s, 9H).

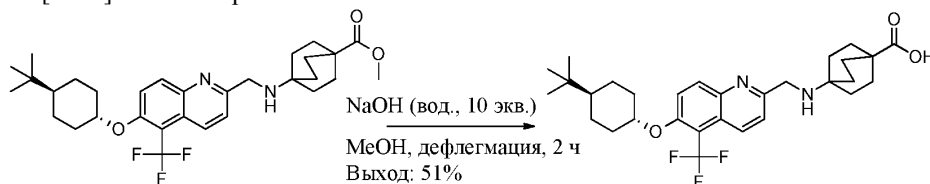
Стадия 5: метил 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



Метил 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 4-(((6-

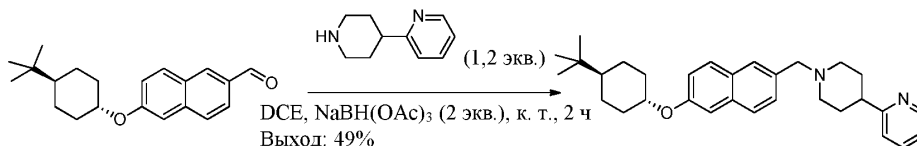
гидроксинафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата. 20 мг, желтое твердое вещество, выход: 8%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 547,3.

Стадия 6: 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



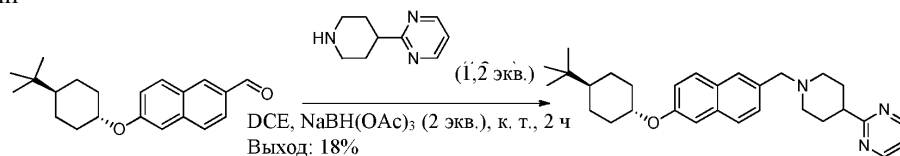
4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 10 мг, желтое твердое вещество, выход: 51%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 533,3; ВЭЖХ: 92,11%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.50 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.19 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 1.93 (br, 10H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.81 (s, 9H).

Пример 39. 2-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридин



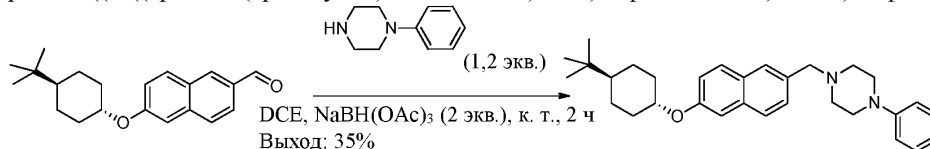
Смесь 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида (100 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), 2-(пиперидин-4-ил)пиридина (62 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.) и NaBH(OAc)<sub>3</sub> (136 мг, 0,64 моль, 2,0 экв.) в DCE (1,2-дихлорэтане) (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. К смеси добавляли воду (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина в виде белого твердого вещества (72 мг, выход: 49%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 457,0; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.58 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 8.01 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.29-2.10 (m, 6H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.15-1.11 (m, 1H), 0.92 (s, 9H).

Пример 40. 2-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиримидин



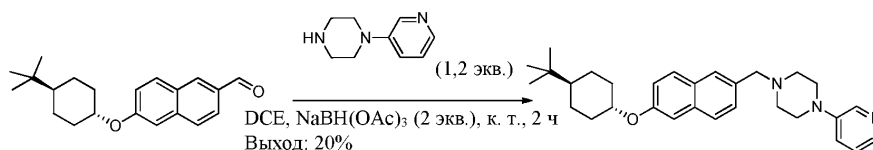
2-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиримидин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 8,8 мг, в виде желтого масла, выход: 18%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 458,2; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.75 (d, J = 8.4 Гц, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.36 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 9H).

Пример 41. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперазин



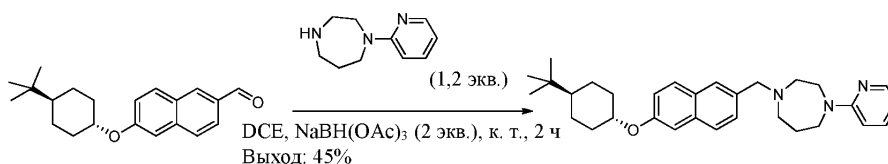
1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 64 мг, желтое твердое вещество, выход: 35%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 457,0; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77 (t, J = 9.2 Гц, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Гц, 2H), 6.76 (t, J = 8.0 Гц, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.14-3.12 (m, 4H), 2.55-2.53 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.33-1.02 (m, 5H), 0.88 (s, 9H).

Пример 42. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-3-ил)пиперазин



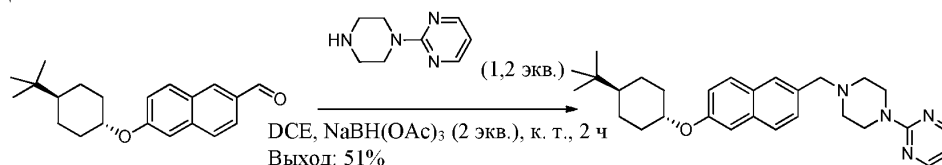
1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-3-ил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 30 мг, желтое твердое вещество, выход: 41%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 458,0; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.38 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.64-3.62 (m, 4H), 3.43-3.40 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.06-1.02 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).

Пример 43. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)-1,4-дизаепан



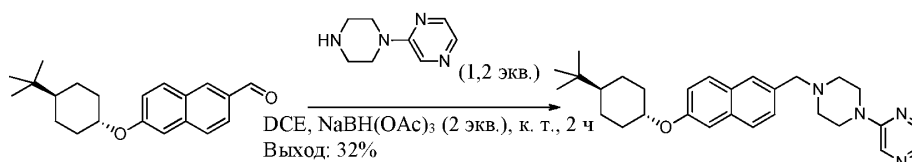
1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)-1,4-дизаепан получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 93 мг, желтое твердое вещество, выход: 45%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 472,2; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.05 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.99 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 3H), 2.43-2.40 (m, 2H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 3H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

Пример 44. 2-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин



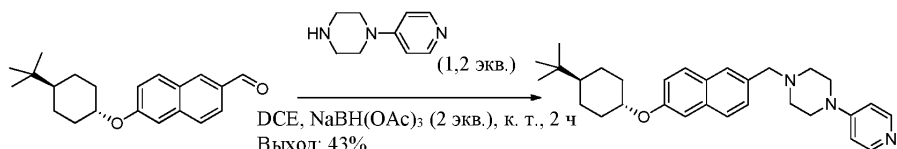
2-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 85 мг, желтое твердое вещество, выход: 51%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 459,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.30 (d, J = 4.8 Гц, 2H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.8, 1.2 Гц, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.57 (t, J = 4.8 Гц, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.80-2.80 (m, 6H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

Пример 45. 2-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин



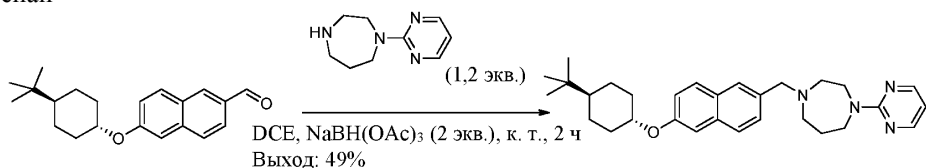
2-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиразин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 89 мг, желтое твердое вещество, выход: 51%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 459,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.32 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 2.4, 1.6 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 4.91-4.90 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 4H), 2.30-2.27 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).

Пример 46. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-4-ил)пиперазин



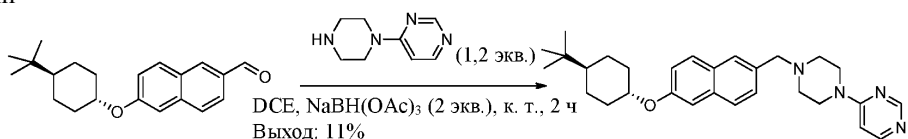
1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-4-ил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 44 мг, желтое твердое вещество, выход: 43%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 458,0; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.14 (s, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.12 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.18-3.16 (m, 4H), 2.51-2.49 (m, 4H), 2.21-2.19 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.38-1.03 (m, 5H), 0.88 (s, 9H).

Пример 47. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан



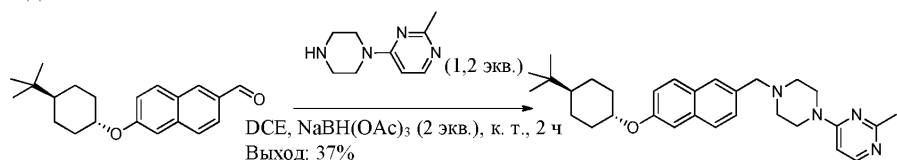
1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 90 мг, желтое твердое вещество, выход: 49%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 473,4; ВЭЖХ: 98,35%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.05 (d, J = 5.2 Гц, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 6.69 (t, J = 5.2 Гц, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.00-3.58 (m, 5H), 3.32-3.20 (m, 3H), 2.25-2.22 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 1H), 0.88 (s, 9H).

Пример 48. 4-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин



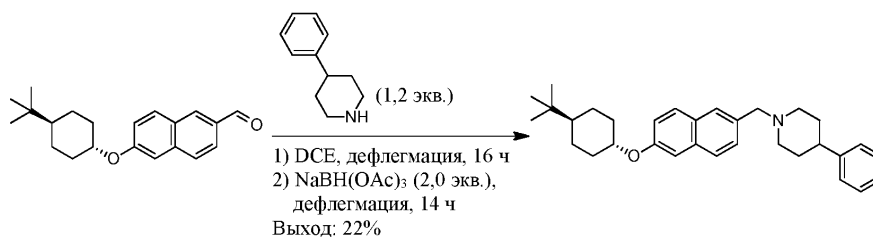
4-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)пиримидин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 9 мг, в виде желтого масла, выход: 11%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 459,2; ВЭЖХ: 93,96%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.58 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 4.30-4.25 (m, 3H), 4.03-4.00 (m, 4H), 3.21-3.19 (m, 4H), 2.19-2.16 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.34-1.02 (m, 5H), 0.82 (s, 9H).

Пример 49. 4-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин



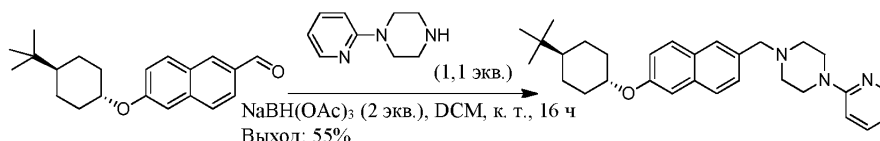
4-(4-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-метилпиримидин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 30 мг, желтое твердое вещество, выход: 37%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 473,0; ВЭЖХ: 98,76%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.11 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 4H), 3.28-3.26 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.18-2.15 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.36-1.01 (m, 5H), 0.81 (s, 9H).

Пример 50. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперидин



1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-фенилпиперидин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 34 мг, белое твердое вещество, выход: 22%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 456,3; ВЭЖХ: 97,45%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 4.42-4.36 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.24-3.17 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.93 (s, 9H).

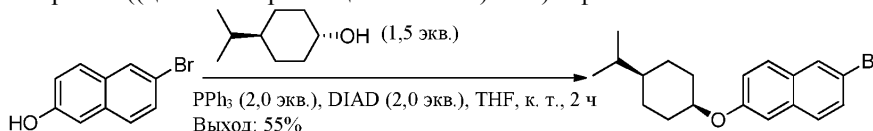
Пример 51. 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин



1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 200 мг, белое твердое вещество, выход: 55%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 458,2. ВЭЖХ: 97,89%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.19 (dd, J = 5.2, 1.2 Гц, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.62 (dd, J = 6.8, 4.8 Гц, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49-3.46 (m, 4H), 2.51-2.48 (m, 4H), 2.22-2.19 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H).

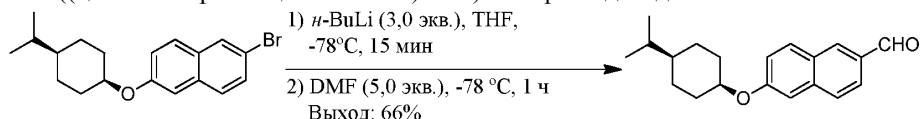
Пример 52. 1-((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин.

Стадия 1: 2-бром-6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин



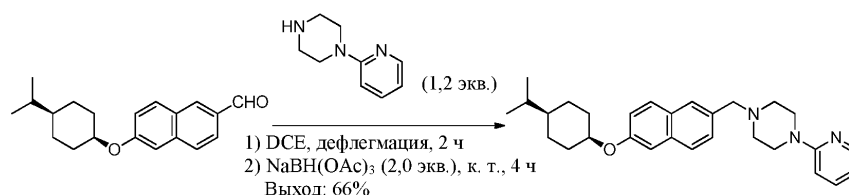
К смеси 6-бромнафталин-2-ола (1,39 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.), транс-А-изопропил циклогексанола (1,33 г, 9,38 ммоль, 1,5 экв.) и PPh<sub>3</sub> (3,28 г, 12,5 ммоль, 2,0 экв.) в сухом THF (30 мл) быстро за один прием добавляли DIAD (диизопропилазодикарбоксилат) (2,53 г, 12,5 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали на силикагелевой колонке, используя в качестве элюента PE, с получением 2-бром-6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталина в виде белого твердого вещества (1,18 г, выход: 55%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 347,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.83 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.60-4.58 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.83 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

Стадия 2: 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид



2-Бром-6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин (1,18 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом THF (20 мл) и охлаждали до -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. К данному раствору добавляли n-BuLi (6,4 мл, 1,6М, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C и добавляли DMF (1,2 мл, 17,0 ммоль, 5,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и затем промывали водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 40/1) с получением 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида в виде желтого твердого вещества (657 мг, выход: 66%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 297,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.08 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.66-1.46 (m, 7H), 1.19-1.14 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

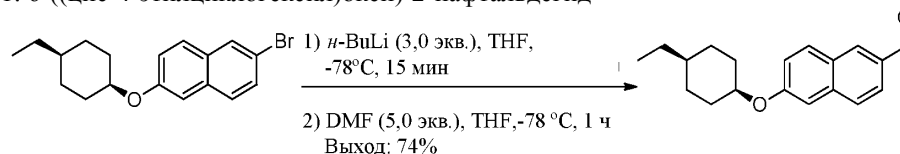
Стадия 3: 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин



Смесь 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (107 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(пиридин-2-ил)пиперазина (70 мг, 0,432 ммоль, 1,2 экв.) в DCE (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при температуре дефлегмации. После охлаждения до комнатной температуры к смеси добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (153 мг, 0,72 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли воду (15 мл) и смесь экстрагировали DCM (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина в виде белой смолы (77 мг, выход: 66%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 444,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.00 (dd, J = 5.6, 0.8 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.0, 1.2 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 6.85 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.36-3.34 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.53-1.33 (m, 7H), 1.07-1.05 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

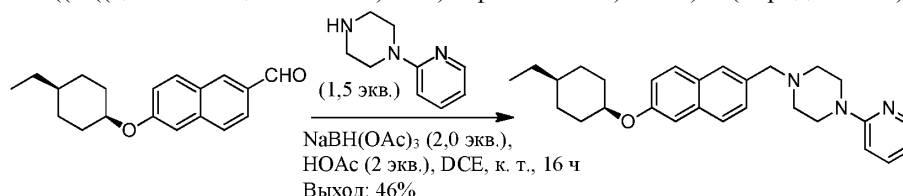
Пример 53. 1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин.

Стадия 1: 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид



6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид получали в соответствии с методикой синтеза 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида. 440 мг, желтое твердое вещество, выход: 74%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 283,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.47-1.37 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 3H), 0.91 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

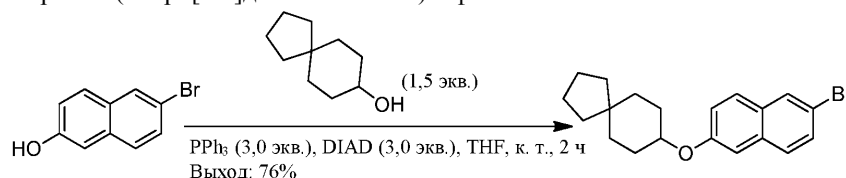
Стадия 2: 1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин



1-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина. 90 мг, желтое твердое вещество, выход: 46%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 430,3; ВЭЖХ: 99,53%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.16 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.25 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.80 (dd, J = 6.8, 1.6 Гц, 1H), 4.92-4.90 (m, 4H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.40-3.36 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 4H), 1.47-1.30 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.2 Гц, 3H).

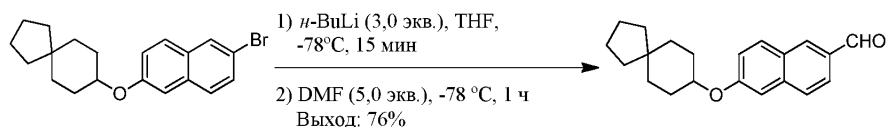
Пример 54. 1-(Пиридин-2-ил)-4-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин.

Стадия 1: 2-бром-6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин



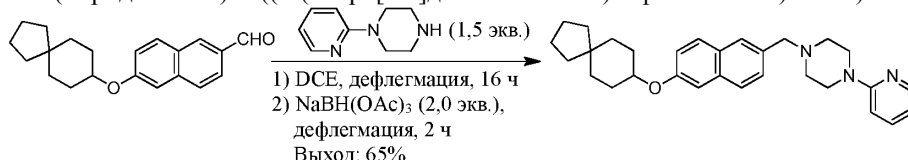
2-Бром-6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин получали в соответствии с методикой синтеза 2-бром-6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталина. 1,09 г, белое твердое вещество, выход: 76%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 359,1.

Стадия 2: 6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)-2-нафталальдегид



6-((Спиро[4.5]декан-8-илокси)-2-нафталальдегид получали в соответствии с методикой синтеза 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида. 700 мг, желтое твердое вещество, выход: 76%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 309,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.08 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 8H), 1.51-1.38 (m, 6H).

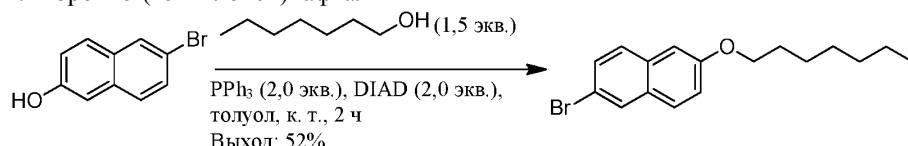
Стадия 3: 1-(пиридин-2-ил)-4-((6-((спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин



1-(Пиридин-2-ил)-4-((6-((спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина. 144 мг, белое твердое вещество, выход: 65%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 456,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.02 (d, J = 4.4 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.63 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 4.39-4.37 (m, 3H), 3.75-3.73 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 8H), 1.38-1.27 (m, 6H).

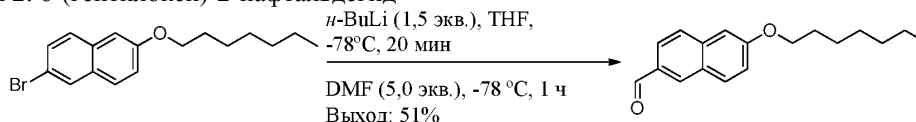
Пример 55/ 1-((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин.

Стадия 1: 2-бром-6-(гептилокси)нафталин



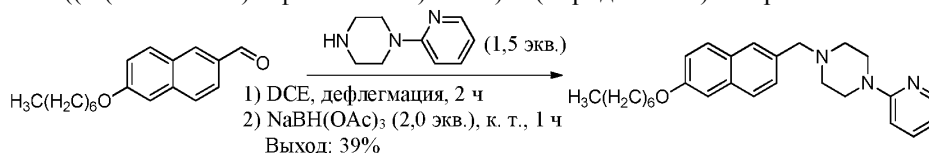
2-Бром-6-(гептилокси)нафталин получали в соответствии с методикой синтеза 2-бром-6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталина. 1,2 г, желтое твердое вещество, выход: 52%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 321,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.88 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 1.85-1.79 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 6H), 0.90 (t, J = 6.8 Гц, 3H).

Стадия 2: 6-(гептилокси)-2-нафталальдегид



6-(Гептилокси)-2-нафталальдегид получали в соответствии с методикой синтеза 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида. 516 мг, желтое твердое вещество, выход: 51%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 270,1.

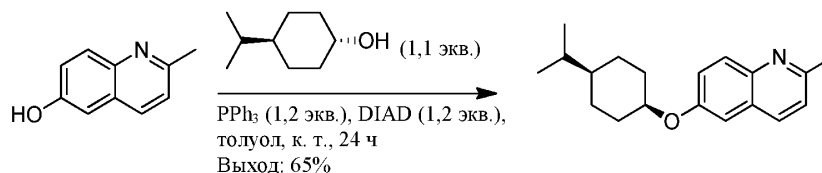
Стадия 3: 1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин



1-((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин получали в соответствии с методикой синтеза 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина. 29 мг, желтое твердое вещество, выход: 39%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 418,2; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.12 (d, J = 3.6 Гц, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.60 (td, J = 8.0, 2.0 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 6.8, 5.2 Гц, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 3.79-3.77 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 4H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 8H), 0.90 (t, J = 6.8 Гц, 3H).

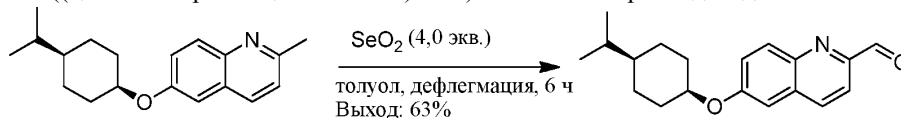
Пример 56. 6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)-2-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)хинолин.

Стадия 1: 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-метилхинолин



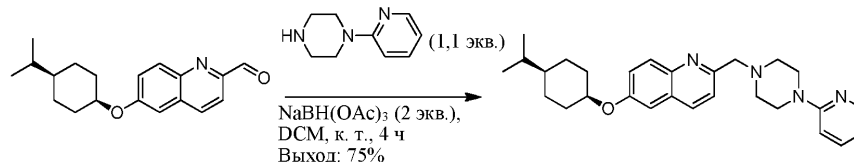
К смеси 2-метилхинолин-6-ола (2,0 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.), транс-4-изопропил циклогексанола (1,96 г, 13,8 ммоль, 1,1 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (3,96 г, 15,1 ммоль, 1,2 экв.) в сухом толуоле (60 мл) быстро за один прием добавляли DIAD (3,05 г, 15,1 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали на силикагелевой колонке (PE:EA=10:1) с получением 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-метилхинолина в виде желтого масла (2,43 г, выход: 65%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 284,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 7H), 1.26-1.23 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 6H).

Стадия 2: 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегид



К раствору 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-метилхинолина (2,34 г, 8,27 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (100 мл) добавляли  $\text{SeO}_2$  (3,67 г, 33,1 ммоль, 4,0 экв.). Данную реакционную смесь нагревали до температуры дефлегмации с перемешиванием в течение 6 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагелевой колонке (PE/EA = 10:1) с получением 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегида в виде бледно-желтого твердого вещества (1,5 г, выход: 63%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 298,1. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.19 (s, 1H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 7H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

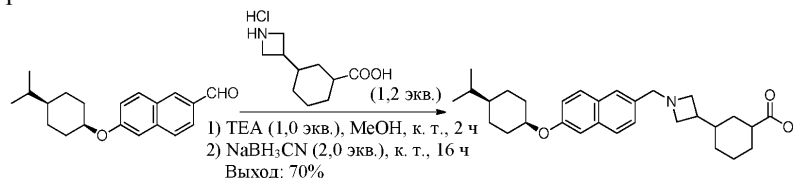
Стадия 3: 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)хинолин



6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)-2-((4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)хинолин получали в соответствии с методикой синтеза 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина. 135 мг, в виде бледно-желтой смолы, выход: 75%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 445,3; ВЭЖХ: 99,31% -99,36%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.41 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 5.6, 1.6 Гц, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 4H), 3.49-3.47 (m, 4H), 2.17-2.13 (m, 2H), 1.67-1.68 (m, 7H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

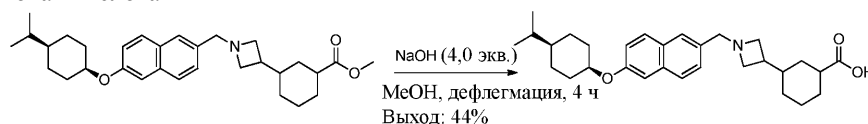
Пример 57. 3-(1-((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



К смеси 6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (160 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и 3-(азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты гидрохлорида (142 мг, 0,648 ммоль, 1,2 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли TEA (55 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (68 мг, 1,08 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата в виде белого твердого вещества (180 мг, выход: 70%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 478,4.

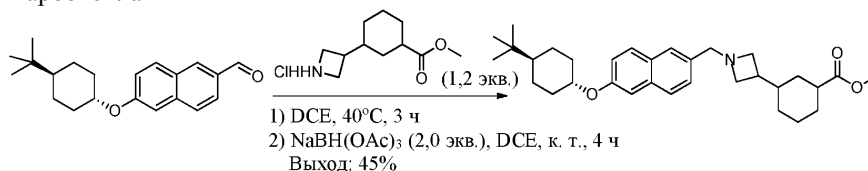
Стадия 2: 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



К раствору метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата (180 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaOH (61 мг, 1,52 ммоль, 4,0 экв.) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Данный реакционный раствор нагревали до 65 °С в течение 4 ч при перемешивании. После охлаждения до комнатной температуры pH доводили до 6 путем добавления 1н. HCl. Затем растворитель выпаривали под вакуумом с получением желтого твердого вещества, которое очищали путем препаративной ВЭЖХ с выходом 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (77 мг, выход: 44%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 464,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.24 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.76-4.75 (m, 1H), 4.52-4.43 (m, 2H), 4.23-3.96 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 3H), 1.68-1.45 (m, 9H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 1H), 1.03-0.78 (m, 8H).

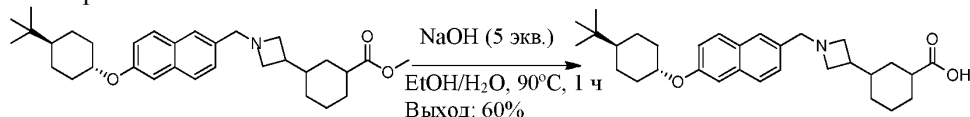
Пример 58. 3-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 80 мг, желтое твердое вещество, выход: 45%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 492,3.

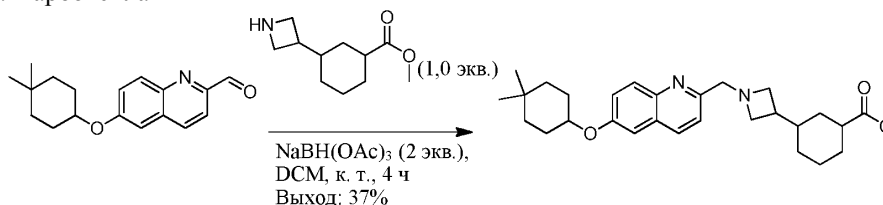
Стадия 2: 3-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 40 мг, белое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 478,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75-7.67 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 8.4, 16 Гц, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.28-1.05 (m, 5H), 0.89 (s, 9H).

Пример 59. 3-(1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

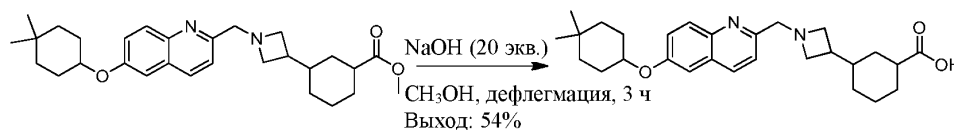
Стадия 1: метил 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 78 мг, в виде желтой смолы, выход: 37%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 465,3. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.23 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.66-2.64 (m, 1H), 2.37-2.35 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.88-

0.85 (m, 1H).

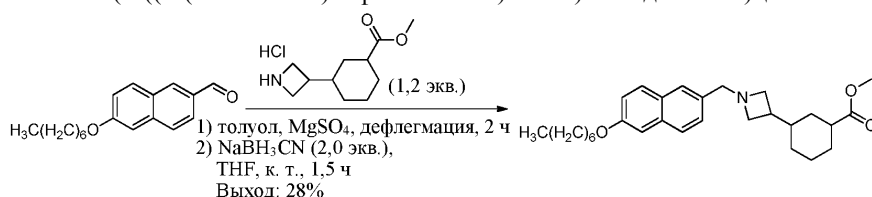
Стадия 2: 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 36 мг, в виде желтой смолы, выход: 54%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 451,2; ВЭЖХ: 96,10% -98,29%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.24 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 5H), 1.78-1.72 (m, 7H), 1.41-1.36 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.88-0.86 (m, 1H).

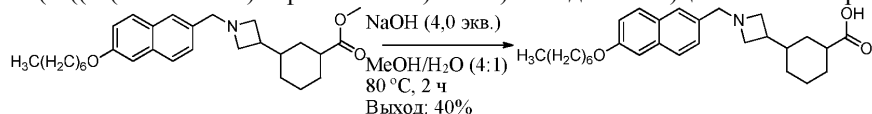
Пример 60. 3-(1-((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 1,2 г, желтое твердое вещество, выход: 28%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 452,3.

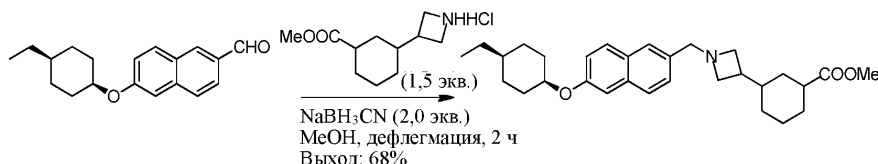
Стадия 2: 3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-(Гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 22 мг, желтое твердое вещество, выход: 40%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 438,0; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.16-4.08 (m, 4H), 4.00-3.96 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 5H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.01-0.90 (m, 5H).

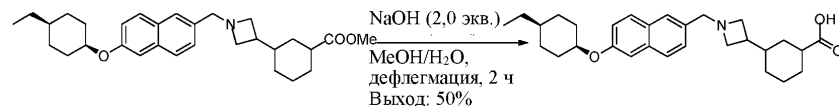
Пример 61. 3-(1-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 100 мг, белое твердое вещество, выход: 68%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 464,3.

Стадия 2: 3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота

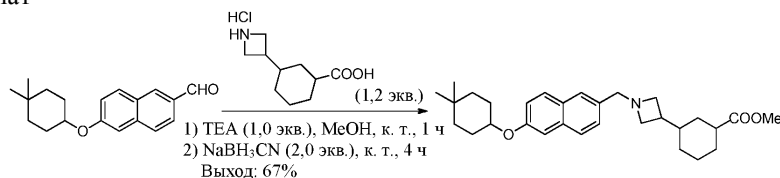


3-(1-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 40 мг, белое твердое

вещество, выход: 50%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 450,2; ВЭЖХ: 98,19%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.43 (br, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.08-1.84 (m, 5H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.46-1.30 (m, 7H), 0.96-0.79 (m, 4H).

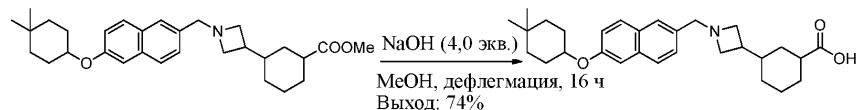
Пример 62. 3-(1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 110 мг, белое твердое вещество, выход: 67%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 464,3.

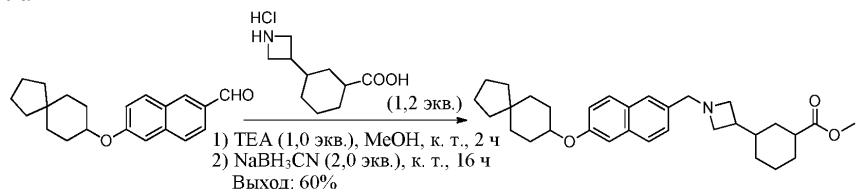
Стадия 2: 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 78 мг, белое твердое вещество, выход: 74%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 450,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.39-4.29 (m, 3H), 4.08-3.97 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.66-1.41 (m, 6H), 1.27-1.16 (m, 4H), 0.88-0.66 (m, 8H).

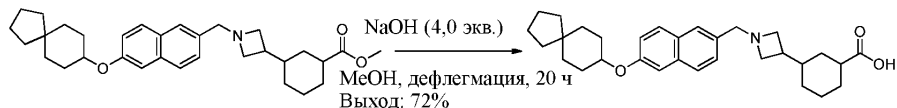
Пример 63. 3-(1-((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 160 мг, белое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 490,3.

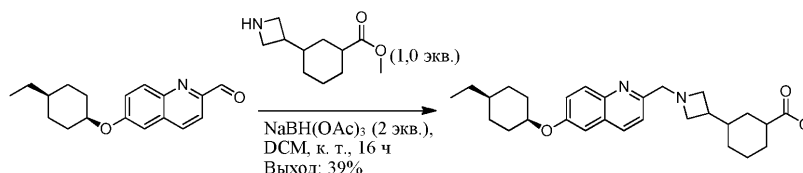
Стадия 2: 3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 113 мг, белое твердое вещество, выход: 60%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 446,2; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.22-3.97 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 5H), 1.73-1.61 (m, 10H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.02-0.80 (m, 2H).

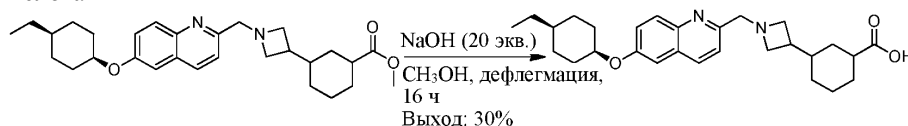
Пример 64. 3-(1-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



Метил 3-(1-((6-((cis-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата. 150 мг, в виде бледно-желтой смолы, выход: 39%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 465,2. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.97 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.36 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 2.98-2.96 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 3H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.44-1.41 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 7H), 0.90 (t, J = 7.6 Гц, 3H).

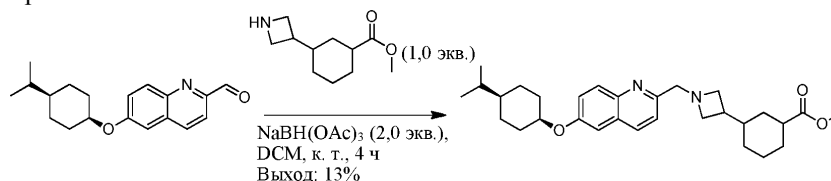
Стадия 2: 3-(1-((6-((cis-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



3-(1-((6-((cis-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты. 35 мг, в виде бледно-желтой смолы, выход: 30%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 451,2; ВЭЖХ: 94,16-98,14%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.24((d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.44 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 4.76-4.72 (m, 3H), 4.39-4.37 (m, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 2.76-2.73 (m, 1H), 2.42-4.40 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 5H), 1.71-1.63 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.03-0.95 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 0.87-0.83 (m, 1H).

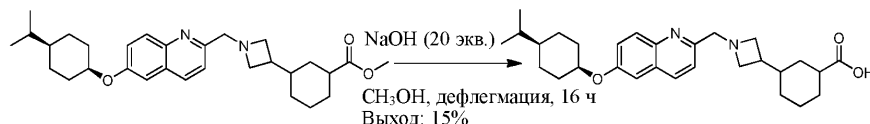
Пример 65. 3-(1-((6-((cis-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Стадия 1: метил 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилат



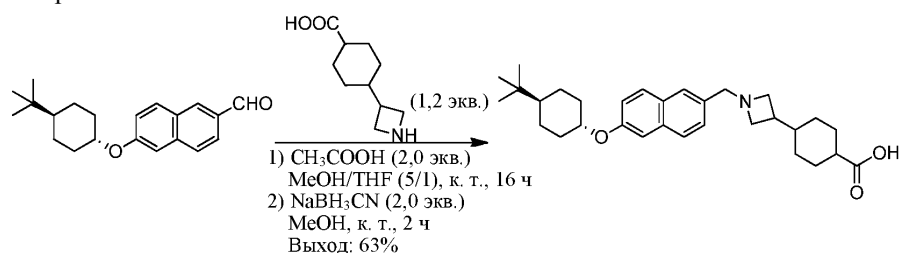
К смеси метил 6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегида (200 мг, 0,673 ммоль, 1,0 экв.) и метил 3-(азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата (132 мг, 0,673 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (40 мл) добавляли  $\text{NaBH(OAc)}_3$  (285 мг, 1,346 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем pH доводили до 8 путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали водой (15 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА) с получением метил 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата в виде желтой смолы (41 мг, выход: 13%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 479,3.

Стадия 2: 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



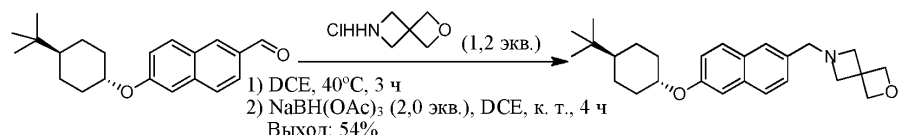
К раствору метил 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоксилата (35 мг, 0,073 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (58 мг, 1,46 ммоль, 20,0 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл). Данный реакционный раствор нагревали до 80°C в течение 16 ч при перемешивании. Смесь концентрировали, остаток подводили до pH 6 путем добавления 1н.  $\text{HCl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл × 2), промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 3-(1-((6-((cis-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты в виде бесцветной смолы (5 мг, выход: 15%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 465,2; ВЭЖХ: 95,96-97,07%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.11 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.34 (dd, J = 9.2, 2.8 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 9H), 1.25-1.20 (m, 6H), 0.84 (d, J = 6.8 Гц, 6H).

Пример 66. 4-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота



4-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазина. 85 мг, белое твердое вещество, выход: 63%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 478,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.0 Гц, 1H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 2H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.73-1.71 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.33-1.21 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.92 (s, 9H).

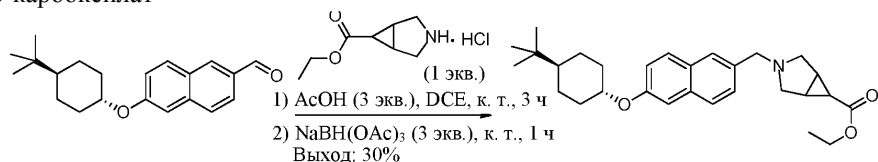
Пример 67. 6-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан



6-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан получали в соответствии с методикой синтеза 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)пиридина. 50 мг, желтое твердое вещество, выход: 54%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 492,3; ВЭЖХ: 100,00%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.72 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.73 (s, 4H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.28-2.25 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

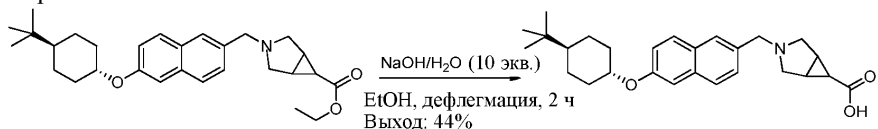
Пример 68. 3-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота.

Стадия 1: этил 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат



Этил 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилат получали в соответствии с методикой синтеза метил 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата. 86 мг, желтое твердое вещество, выход: 30%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 450,3. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 3H), 4.12 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Гц, 3H), 1.17-1.02 (m, 3H), 0.90 (s, 9H).

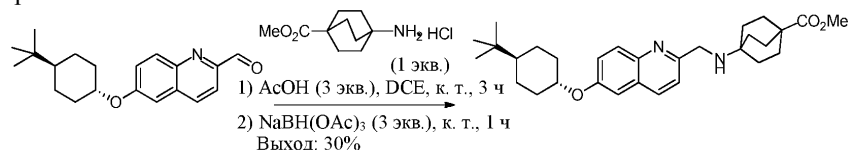
Стадия 2: 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота



3-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты. 35 мг, желтое твердое вещество, выход: 44%. МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 422,3; ВЭЖХ: 97,51%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.82 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.0 Гц, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.44-3.36 (m, 4H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).

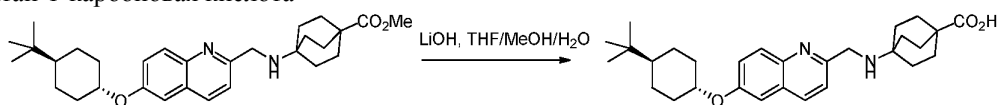
Пример 69. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: метил 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



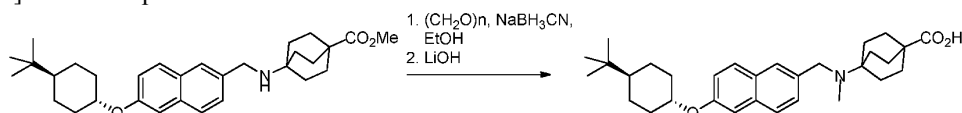
Раствор 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегида (200 мг, 0,6 ммоль) и метил 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (142 мг, 0,644 ммоль) в этаноле (2 мл, 30 ммоль) нагревали до температуры дефлегмации в течение 2 ч. Полученный желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли цианоборгидрид натрия (48,6 мг, 0,773 ммоль) и нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в воде, фильтровали, отфильтрованное твердое вещество тщательно промывали водой. В результате очистки полученного твердого вещества путем ВЭЖХ получали желаемый продукт (62,7 мг, 20%). ЖХ-МС (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия):  $R_t = 1,67$  мин,  $m/z = 479,30$   $[M+1]$ .

Стадия 2: 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



К раствору 4-{{6-((транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил)амино}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты метилового эфира (62,7 мг, 0,131 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (0,8 мл, 10 ммоль) и метанола (0,8 мл, 20 ммоль) добавляли гидроксид лития (15,7 мг, 0,655 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель частично выпаривали. Остаток переносили в ДМСО и растворяли путем добавления концентрированной HCl (200 мкл). В результате очистки путем препаративной ВЭЖХ получали желаемый продукт в виде белого твердого вещества (2,3 мг, 4%). ЖХ-МС: 100%,  $R_t = 1,57$  мин,  $m/z = 465,30$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д.: 0.94 (s, 9H), 1.06 - 1.60 (m, 5H), 1.86 - 1.99 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 12H), 2.24 - 2.37 (m, 2H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 7.34 (d,  $J = 2.51$  Гц, 1H), 7.42 (dd,  $J = 9.29, 2.76$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H).

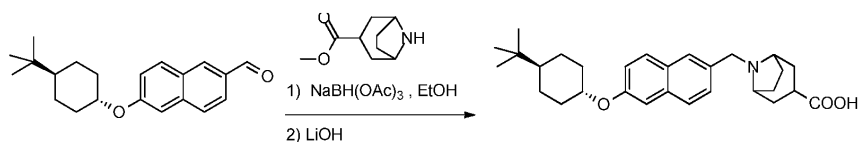
Пример 70. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



4-{{6-((транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)амино}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты метиловый эфир (223 мг, 0,467 ммоль) и параформальдегид (80 мг, 3 ммоль) в этаноле (2 мл, 30 ммоль) нагревали до 80°C в течение 1 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (80 мг, 1 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток распределяли между EtOAc и водным  $\text{NaHCO}_3$ . Органический слой собирали, промывали солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя для элюирования MeOH/DCM, с получением желаемого продукта (173,2 мг, 75%). ЖХ-МС:  $R_t = 1,75$  мин,  $m/z = 492,20$ .

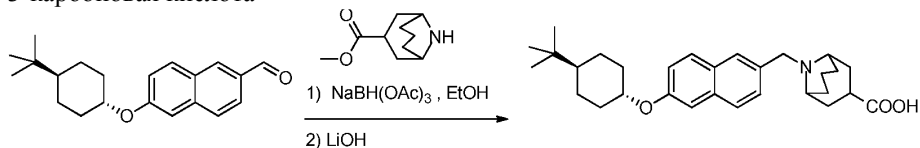
К раствору 4-{{6-((транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)метиламино}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты метилового эфира (0,075 г, 0,15 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (0,788 мл, 9,71 ммоль) и метанола (0,788 мл, 19,4 ммоль) добавляли 2М водный раствор моногидрата гидроксида лития (0,788 мл, 1,58 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель частично выпаривали. Остаток переносили в MeOH и добавляли концентрированную HCl (200 мкл). Осадок тщательно промывали водой и сушили под вакуумом с получением 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты (100 мг, 100%). ЖХ-МС: 100%,  $R_t = 1,68$  мин,  $m/z = 478,20$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.93 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.60$  Гц, 1H), 7.84 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.85, 8.50$  Гц, 1H), 7.32 (d,  $J = 2.38$  Гц, 1H), 7.21 (dd,  $J = 2.51, 8.97$  Гц, 1H), 4.40 (tt,  $J = 4.27, 10.75$  Гц, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (d,  $J = 11.92$  Гц, 2H), 2.10 (br. s., 12H), 1.94 (d,  $J = 13.43$  Гц, 2H), 1.05 - 1.54 (m, 5H), 0.94 (s, 9H).

Пример 71. 8-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



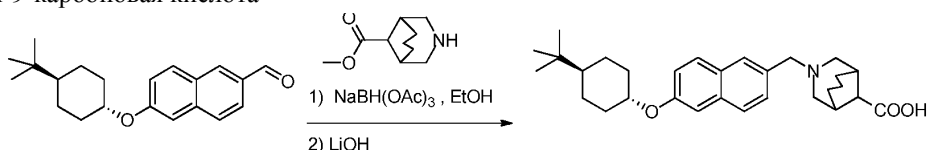
8-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 6,7 мг, желтое твердое вещество, выход: 34%. ЖХ-МС: 100%, RT=1,65 мин, m/z=450,20.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.60 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 2.48, 8.94 Гц, 1H), 4.37 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.36 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 1.06 - 2.64 (m, 18H), 0.94 (s, 9H).

Пример 72. 9-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



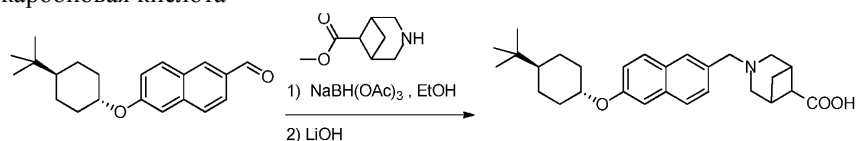
9-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 237 мг, желтое твердое вещество, выход: 68%. ЖХ-МС: 100%, RT=1,66 мин, m/z=464,20.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.01 (d, J = 4.20 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 8.41 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 9.16 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8.41 Гц, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 1H), 4.61-4.79 (m, 2H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 3.37 - 3.78 (m, 2H), 1.06 - 2.77 (m, 20H), 0.94 (s, 9H).

Пример 73. 3-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновая кислота



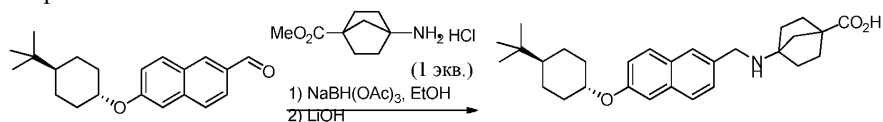
9-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 150 мг, желтое твердое вещество, выход: 29%. ЖХ-МС: Rt = 1,69 мин, m/z = 464,20[M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Гц, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Гц, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 0H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 1.04 - 3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H).

Пример 74. 3-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновая кислота



3-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 150 мг, желтое твердое вещество, выход: 29%. ЖХ-МС: Rt = 1,69 мин, m/z = 436,3[M+1].  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.94 - 8.03 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.97 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 7.22 (d, J = 8.97 Гц, 1H), 4.46 (d, J = 14.31 Гц, 2H), 4.28 - 4.41 (m, 0H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 1.04 - 3.04 (m, 20H), 0.94 (s, 9H).

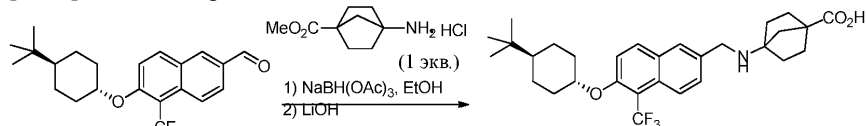
Пример 75. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-((6-((транс-4-(трет-

бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 64 мг, желтое твердое вещество, выход: 37%. ЖХ-МС: 100%, RT=1,63 мин, m/z=450,30.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.41 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.16 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 1.85, 8.50 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 2.26 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 2.48, 9.00 Гц, 1H), 4.38 - 4.46 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 1.82 - 2.36 (m, 14H), 1.03 - 1.55 (m, 5H), 0.94 (s, 9H).

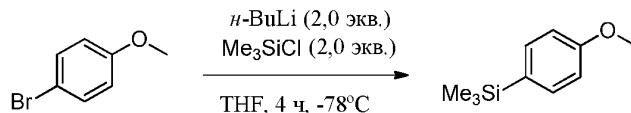
Пример 76. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту получали в соответствии с методикой синтеза 3-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты. 32 мг, желтое твердое вещество, выход: 19%. ЖХ-МС: 100%, RT=1,73 мин, m/z=519,30.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.26 (dd, J = 1.63, 9.04 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 1.82 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 2.07, 9.10 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.46 - 4.57 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.23 (dd, J = 3.20, 9.91 Гц, 4H), 1.98 - 2.16 (m, 6H), 1.93 (d, J = 10.67 Гц, 4H), 1.44 - 1.62 (m, 2H), 1.04 - 1.34 (m, 3H), 0.93 (s, 9H).

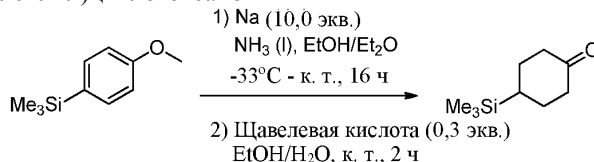
Пример 77. 4-(((6-(6-(Триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: (4-метоксифенил)триметилсилан



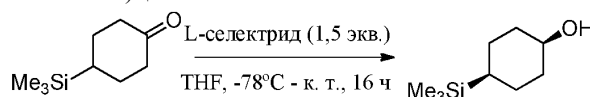
4-Броманизол (9,35 г, 50,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном THF (200 мл). Добавляли при 0°C  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  (12,7 мл, 100,0 ммоль, 2,0 экв.) и затем *n*-BuLi (2,5M в гексанах, 40 мл, 100,0 ммоль, 2,0 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду (150 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 мл  $\times$  2). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (4-метоксифенил)триметилсилана в виде светло-желтого масла (8,1 г, выход: 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.48 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 6.95 (d, J = 11.2 Гц, 2H), 3.84 (s, 3H), 0.27 (s, 9H).

Стадия 2: 4-(триметилсилил)циклогексанон



Аммиак (100 мл) конденсировали при -78°C. Добавляли (4-метоксифенил)триметилсилан (18,0 г, 0,1 моль, 1,0 экв.) в безводном  $\text{Et}_2\text{O}$  (110 мл) и затем EtOH (80 мл) и натрий (23,0 г, 1,0 моль, 10,0 экв.), порциями при -33°C. Добавляли дополнительное количество EtOH ((50 мл), и данную смесь выдерживали в течение 16 ч для выпаривания аммиака. К остатку добавляли воду (250 мл) и данную смесь экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Данный неочищенный продукт растворяли в EtOH (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), и затем добавляли щавелевую кислоту (2,71 г, 0,03 моль, 0,3 экв.). Полученный бесцветный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду (100 мл) и данную смесь экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 10:1) с получением 4-(триметилсилил)циклогексанона в виде светло-желтого масла (14,0 г, выход: 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44-2.39 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 2H), 0.96-0.87 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

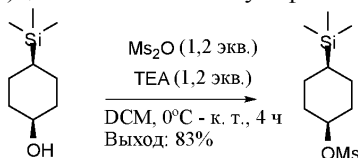
Стадия 3: цис-4-(триметилсилил)циклогексанол



К раствору L-селектрида (165 мл, 0,165 моль, 1,5 экв.) в безводном THF (200 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор 4-(триметилсилил)циклогексанона (20 г, 0,11 моль, 1,0 экв.) в безводном THF (100 мл). Указанную температуру поддерживали в течение 3 ч и затем реакционную смесь перемешивали в

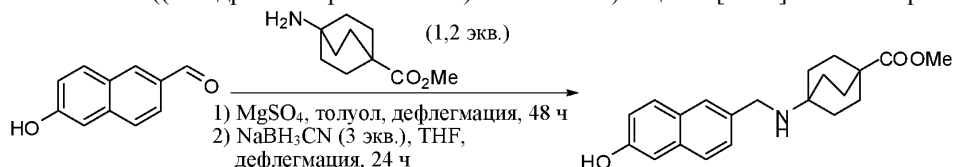
течение 16 ч при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C и затем гасили водой. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем добавляли водный раствор гидроксида натрия (80 мл, 3М), затем перекись водорода (80 мл, 30%). После перемешивания в течение 3 ч смесь экстрагировали EtOAc (300 мл × 3), объединенные органические слои промывали H<sub>2</sub>O и соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали, полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с выходом в качестве продукта цис-4-(триметилсилил)циклогексанола в виде белого твердого вещества (10,0 г, выход: 51%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.05 (s, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.58-1.43 (m, 7H), 0.55 (bs, 1H), 0.00 (s, 9H).

Стадия 4: цис-4-(триметилсилил)циклогексил метансульфонат



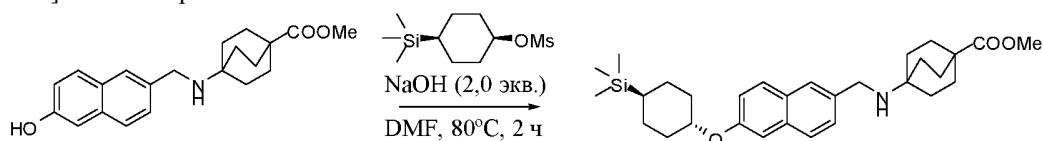
К раствору цис-4-(триметилсилил)циклогексанола (344 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и Et<sub>3</sub>N (242 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Ms<sub>2</sub>O (418 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем данную смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали соевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, цис-4-(триметилсилил)циклогексил метансульфоната, в виде желтого масла (415 мг, выход: 83%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 251,3[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5: метил 4-((6-гидрокси-нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



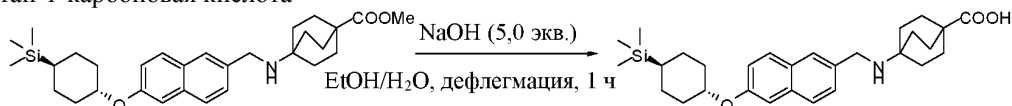
6-Гидрокси-2-нафталальдегид (520 мг, 3,02 ммоль, 1,0 экв.) и метил 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (663 мг, 3,62 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в толуоле (100 мл). К данному раствору добавляли MgSO<sub>4</sub> (72 мг, 0,60 ммоль, 0,2 экв.) и полученную смесь подвергали дефлегмации в течение 48 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток растворяли в THF (150 мл) и добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (571 мг, 9,06 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь подвергали дефлегмации в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли под вакуумом, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (70 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением метил 4-((6-гидрокси-нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (819 мг, выход: 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 12H); МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 340,2.

Стадия 6: метил 4-((6-(транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



Смесь метил 4-((6-гидрокси-нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (339 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), цис-4-(триметилсилил)циклогексил метансульфоната (500 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и NaOH (80 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (2 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и подводили до pH 6 путем добавления разбавленной HCl. Полученную смесь очищали путем препаративной ВЭЖХ (в качестве подвижной фазы: MeOH/H<sub>2</sub>O с 0,05% TFA (трифторуксусной кислоты); 20%-95%) с выходом метил 4-((6-(транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (169 мг, выход: 34%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: m/z 494,3[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7: 4-((6-(транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота

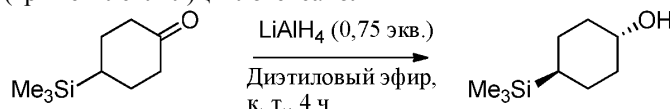


К раствору метил 4-((6-(транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)би-

цикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (169 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в смешанном растворителе (EtOH/H<sub>2</sub>O = 5:1, 6 мл) добавляли NaOH (68 мг, 1,7 ммоль, 5,0 экв.). Полученный раствор нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подводили до pH 6,0 и очищали путем препаративной ВЭЖХ (в качестве подвижной фазы: MeOH/H<sub>2</sub>O с 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; 20-95%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (105 мг, выход: 67%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.76-7.70 (m, 3H), 7.42 (d, J = 10.0 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 8.8 Гц, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 8H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.56-0.52 (m, 1H), 0.01 (s, 9); ЖХ-МС m/z 480.3[M+H]<sup>+</sup>.

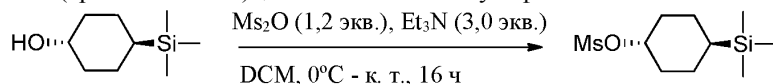
Пример 78. 4-(((6-((цис-4-(Триметилсилил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Стадия 1: транс-4-(триметилсилил)циклогексанол



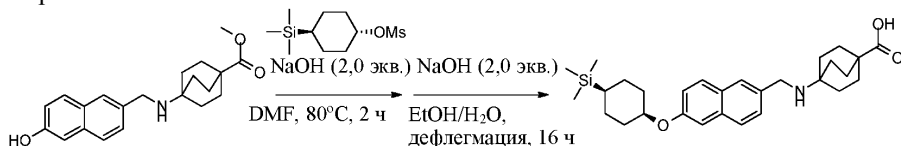
В круглодонную колбу объемом 500 мл вносили LiAlH<sub>4</sub> (1,8 г, 50 ммоль, 0,75 экв.) и безводный диэтиловый эфир (150 мл). К данной смеси добавляли по каплям раствор 4-(триметилсилил)циклогексанола (11,3 г, 66 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом эфире (75 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч; затем реакцию останавливали, осторожно добавляя разбавленную соляную кислоту (2M). Водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 250 мл), объединенные эфирные фазы сушили над сульфатом магния и диэтиловый эфир удаляли при пониженном давлении, полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,2 г, выход: 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.58-3.52 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 5H), 0.50-0.42 (m, 1H), 0.00 (s, 9H).

Стадия 2: транс-4-(триметилсилил)циклогексил метансульфонат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой получения соответствующего цис-аналога, описанной в примере 77 (стадия 4), в виде желтого масла (350 мг, выход: 20%). ЖХ-МС: m/z 251,1[M+H]<sup>+</sup>.

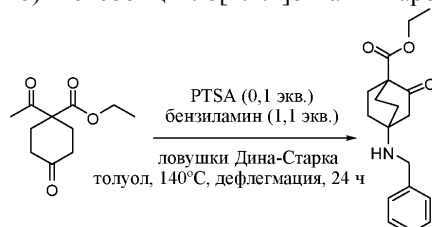
Стадия 3: 4-(((6-((цис-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали с использованием транс-4-(триметилсилил)циклогексил метансульфоната (в соответствии с методиками замещения и гидролиза, описанными в примере 77 (стадии 6-7) для транс-аналога) в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 53%). ЖХ-МС m/z 480,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.86-7.80 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 2.0, 8.4 Гц, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.15 (bs, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 12H), 1.66-1.61 (m, 6H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.01 (s, 9H).

Пример 80. 4-((6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

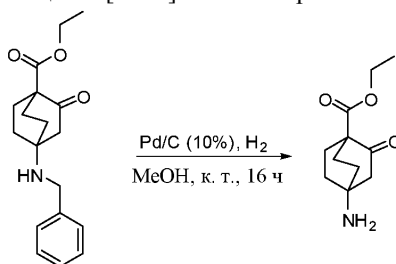
Стадия 1: этил 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



Этил 1-ацетил-4-оксобициклогексанкарбоксилат (4,3 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.), PTSA (паратолуолсульфоновую кислоту) (350 мг, 2,0 ммоль, 0,1 экв.) и бензиламин (2,4 г, 22,0 ммоль, 1,1 экв.) растворяли в толуоле (250 мл). Данную смесь нагревали до температуры дефлегмации с использованием ловушки Дина-Старка в течение 24 ч. Затем смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (500 мл) и экстрагировали EtOAc (500 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали, концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на

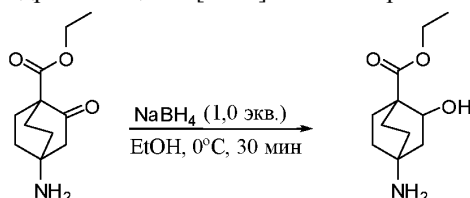
силикагеле (DCM/MeOH = 20:1) и последующей перекристаллизации из петролейного эфира и EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,3 г, выход: 20%). ЖХ-МС:  $m/z$  302,2  $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 9.68 (bs, 1H), 7.35 (bs, 5H), 4.23 (q,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.93-1.64 (m, 6H), 1.30 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

Стадия 2: этил 4-амино-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



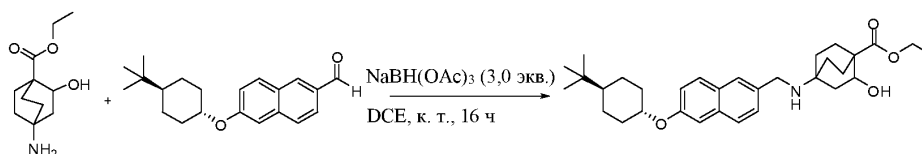
Раствор этил 4-(бензиламино)-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (500 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) 3 раза продували азотом. Добавляли Pd/C (50 мг, 10% мас./мас.) и данную смесь 2 раза продували  $H_2$ . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $H_2$  (используя баллон с водородом) в течение 16 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС:  $m/z = 212,1 [M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 8.42 (bs, 2H), 4.10 (q,  $J = 7.2$  Гц, 2H), 2.63 (bs, 2H), 2.15-1.89 (m, 8H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H).

Стадия 3: этил 4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



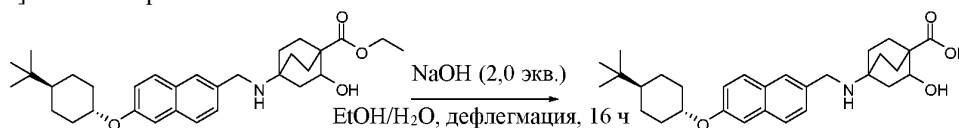
Смесь этил 4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) и  $NaBH_4$  (18 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (8 мл  $\times$  3). Органическую фазу концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (163 мг, выход: 41%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $m/z$  214,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 4: этил 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат



Смесь этил 4-амино-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (163 мг, 0,77 моль, 1,0 экв.), 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталяльдегида (239 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (уксусной кислоты) (139 мг, 2,31 ммоль, 3,0 экв.) в DCE (5 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли  $NaBH(OAc)_3$  (490 мг, 2,31 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали дополнительно в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (5 мл) и смесь экстрагировали DCM (5 мл  $\times$  3). Объединенные органические фазы концентрировали под вакуумом и остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ (MeOH/ $H_2O$  30-95%, с добавлением 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (169 мг, выход: 35%). ЖХ-МС  $m/z$  508,3  $[M+1]^+$ .

Стадия 5: 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота

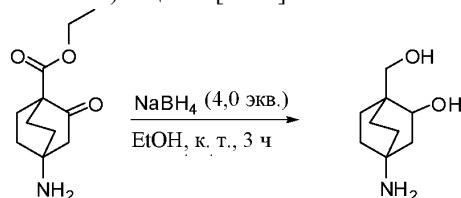


К смеси этил 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (169 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в смешанном растворителе (EtOH/ $H_2O$  = 4:1, 5 мл) добавляли NaOH (26 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.), полученную смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию

смесь подводили до pH 6 разбавленной водной HCl (2M). Полученную суспензию фильтровали и фильтрат очищали путем препаративной ВЭЖХ (MeOH/H<sub>2</sub>O 30-95%, с добавлением 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (84 мг, выход: 52%). ЖХ-МС: m/z 480,3 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.82-7.76 (m, 3H), 7.48 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.21-2.11 (m, 4H), 1.83-1.55 (m, 10H), 1.36-1.07 (m, 5H), 0.88 (s, 9H).

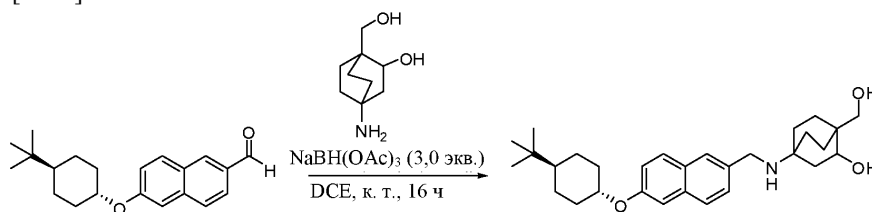
Пример 81. 4-((6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ол.

Стадия 1: 4-амино-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ол



К смеси этил 4-амино-2-оксобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (200 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (71 мг, 1,88 ммоль, 4,0 экв.) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 8 мл). Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (130 мг выход: 56%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z= 172,1 [M+H]<sup>+</sup>.

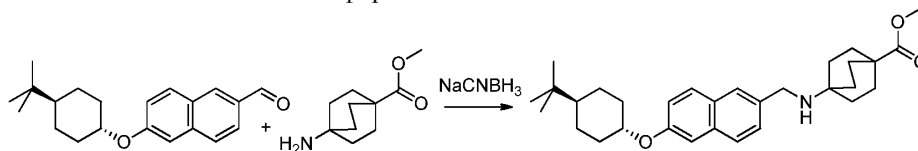
Стадия 2: 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ол



Смесь 4-амино-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ола (130 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.), 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида (235 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) и HOAc (137 мг, 2,28 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (5 мл) нагревали до температуры дефлегмации в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (483 мг, 2,28 ммоль, 3,0 экв.), и смесь перемешивали дополнительно в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию останавливали путем добавления воды (5 мл), и смесь экстрагировали DCM (3×5 мл). Органическую фазу концентрировали под вакуумом и очищали путем препаративной ВЭЖХ (MeOH/H<sub>2</sub>O 30-95%, с добавлением 0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (39 мг, выход: 14%). ЖХ-МС: m/z 466,3 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.70 (bs, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8 Гц, 1H), 4.84 (bs, 1H), 4.40-4.39 (m, 1H), 4.18 (bs, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.28 (d, J = 10.4 Гц, 1H), 3.12 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 2.21-2.19 (m, 3H), 1.84-1.08 (m, 16H), 0.88 (s, 9H).

Пример 82. 4-(((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

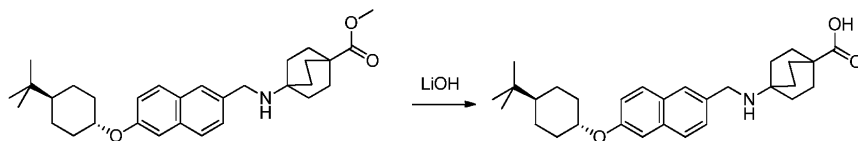
Стадия 1: 4-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты метиловый эфир



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (238 мг, 0,767 ммоль) (WO 2011/017561 A1) и метил 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата (168 мг, 0,767 ммоль) (Prime Organics) в этаноле (2 мл, 30 ммоль) нагревали до температуры дефлегмации в течение 2 ч. Полученный желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли цианоборогидрид натрия (57,8 мг, 0,920 ммоль) и нагревали до температуры дефлегмации в течение 3 суток. Затем смесь охлаждали и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в водном растворе NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили и концентрировали. В результате очистки путем колоночной хроматографии в силикагеле с использованием MeOH/DCM получали желаемый продукт в виде твердого вещества (217 мг, выход: 59%). ЖХ-МС: Rt = 1,69 мин, m/z = 478,30[M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ м.д.: 0.88 - 0.95 (m, 9H), 1.02- 1.35 (m, 9H), 1.35 - 1.54 (m, 2H), 1.60- 1.73 (m, 6H), 1.75 -

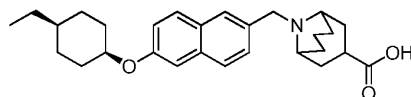
1.87 (m, 6H), 1.90 (d, J = 12.99 Гц, 2H), 2.27 (d, J = 11.67 Гц, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 4.17 - 4.35 (m, 1H), 7.02 - 7.17 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.41 Гц, 1H), 7.61-7.78 (m, 3H).

Стадия 2: 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



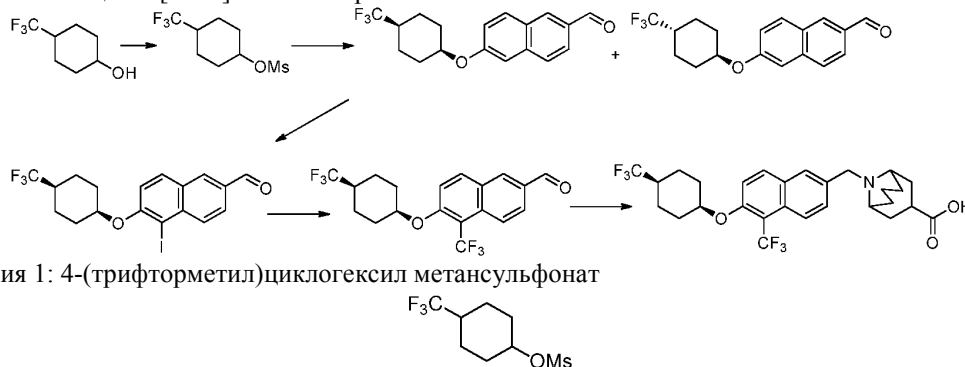
К раствору 4-[[6-((транс-4-трет-бутилциклогексикокси)нафталин-2-ил)метил]амино}бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты метилового эфира (217 мг, 0,454 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (2 мл, 20 ммоль) и метанола (1 мл, 20 ммоль) добавляли 2М раствор моногидрата гидроксида лития в воде (2 мл, 4 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Растворитель частично выпаривали. Остаток переносили в ДМСО и растворяли путем добавления TFA (200 мкл). В результате очистки путем препаративной ВЭЖХ получали желаемый продукт (135 мг, 64%). ВЭЖХ (100%, RT=1,483 мин), ЖХ-МС: 100%, RT=1,64 мин, m/z = 464,30. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ м.д.: 0.94 (s, 9H), 1.03- 1.56 (m, 5H), 1.94 (d, J = 14.56 Гц, 2H), 2.03 (d, J = 7.03 Гц, 12H), 2.29 (d, J = 11.23 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.33-4.46 (m, 1H), 7.19 (d, J = 11.36 Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.41 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8.97 Гц, 1H), 7.87 (d, J = 8.60 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H).

Пример 83. 9-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



К смеси 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира HCl-соли (26 мг, 0,12 ммоль) и 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтаальдегида (28 мг, 0,10 ммоль) в THF (0,6 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (30 мг, 0,14 ммоль). Данный реакционный раствор нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C. Затем к смеси добавляли 3М раствор NaOH в воде (0,5 мл, 2 ммоль) и MeOH (0,8 мл). Данную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при 100°C. Нейтрализовывали путем добавления 1н. HCl, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемой кислоты в виде белого порошка (30 мг, выход: 54% после двух стадий). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.00 (br. s., 1H), 7.78 - 7.90 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2.01 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 2.38, 8.91 Гц, 1H), 4.52 - 4.78 (m, 3H), 3.58 - 3.70 (m, 2H), 3.35 - 3.47 (m, 1H), 2.47 - 2.69 (m, 2H), 1.82 - 2.35 (m, 9H), 1.24 - 1.79 (m, 10H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС m/z 436.1[M+H]<sup>+</sup>.

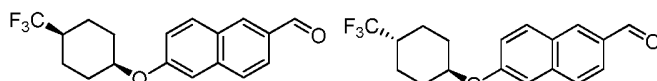
Пример 84. 9-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 4-(трифторметил)циклогексил метансульфонат

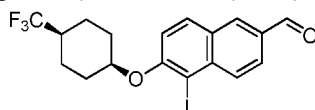
К раствору 4-трифторметилциклогексанола (20,0 г, 119 ммоль, смесь цис/транс-изомеров, ~20/80, Youchemicals) и триэтиламина (22 мл, 155 ммоль) в дихлорметане (300,0 мл) добавляли по каплям метансульфохлорид (12 мл, 155 ммоль) при 0°C. Имело место образование белого осадка. После перемешивания в течение ночи температура реакционной смеси увеличивалась от 0°C до комнатной температуры. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали лимонной кислотой (5% раствор в воде), водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над сульфатом, фильтровали, концентрировали, и полученный остаток сушили в течение ночи в лиофилизаторе с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (23,9 г, 82%, смесь цис- и транс-изомеров в соотношении ~20/80 согласно ЯМР-анализу); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 4.50 - 5.13 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.94 - 2.37 (m, 4H), 1.35 - 1.91 (m, 5H).

Стадия 2: 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтаальдегид и 6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтаальдегид



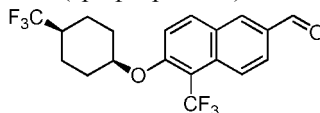
К смеси 6-гидроксиафталин-2-карбальдегида (4,0 г, 23 ммоль) и карбоната цезия (15,14 г, 46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) добавляли в два приема метансульфоновую кислоту 4-трифторметилциклогексильный эфир (11 г, 46 ммоль) (вторую порцию добавляли после нагревания в течение 4 ч). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Разбавляли эти ацетатом, промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Затем данную неочищенную смесь очищали путем колоночной хроматографии (ISCO, градиент этилацетат/гептан 0-30%) с получением двух изомеров (цис-изомер: 2,95 г, 39% и транс-изомер: 1,23 г, 16%). цис-Изомер: ЖХ-МС: RT 2,01,  $MH^+$  323,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$ : 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.78 Гц, 2H), 7.78 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 2.01 Гц, 1H), 4.76 - 4.86 (m, 1H), 2.28 (d, J = 14.81 Гц, 2H), 2.07-2.22 (m, 1H), 1.75 - 1.92 (m, 4H), 1.61 - 1.72 (m, 2H). транс-Изомер: ЖХ-МС: RT 2,00 мин;  $MH^+$  323,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$ : 10.10 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 - 7.97 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 4.32 - 4.50 (m, 1H), 2.37 (d, J = 5.77 Гц, 2H), 2.12 (d, J = 6.02 Гц, 3H), 1.47 - 1.58 (m, 4H).

Стадия 3: 5-иод-6-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегид



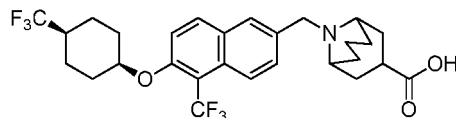
К смеси 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида (3,0 г, 9,31 ммоль) и хлорида циркония (0,30 г, 1,86 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли N-иодсукцинимид (2,51 г, 11,2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место полное превращение исходных веществ с образованием желаемого продукта. Реакционную смесь обрабатывали водным раствором тиосульфата натрия и этилацетатом, органические экстракты промывали бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный продукт перекристаллизовывали из метанола с выходом указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (4,06 г, 97%). ЖХ-МС: RT: 2,18 мин,  $MH^+$  449,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$ : 10.15 (s, 1H), 8.20 - 8.31 (m, 2H), 7.92 - 8.02 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 1.98 - 2.30 (m, 5H), 1.76 - 1.89 (m, 2H), 1.64 (t, J = 14.06 Гц, 2H).

Стадия 4: 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегид



В соответствии с методикой, описанной в публикации WO 2006/057869, Aicher, Thomas. D. et al. (содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте), раствор 5-иод-6-(цис-4-трифторметилциклогексильокси)нафталин-2-карбальдегида (4,0 г, 8,9 ммоль), гексаметилфосфорамид (7,8 мл, 44,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) дегазировали Ar (аргоном) Затем добавляли иодид меди(I) (3,06 г, 16,1 ммоль) и метил фторсульфонилдифторацетат (5,8 мл, 44,6 ммоль), данную реакционную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 5 ч согласно ЖХ-МС-анализу имело место полное превращение исходного вещества с образованием желаемого продукта. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (5×). Затем органический слой сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали. В результате последующей кристаллизации твердого вещества из метанола получали желаемый продукт в виде белого порошка (1,88 г, 54%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 10.12 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.51 Гц, 1H), 8.45 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.21 (d, J = 8.28 Гц, 1H), 8.02 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 2.35 - 2.47 (m, 1H), 2.07 (d, J = 13.55 Гц, 2H), 1.53 - 1.85 (m, 6H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 391,10.

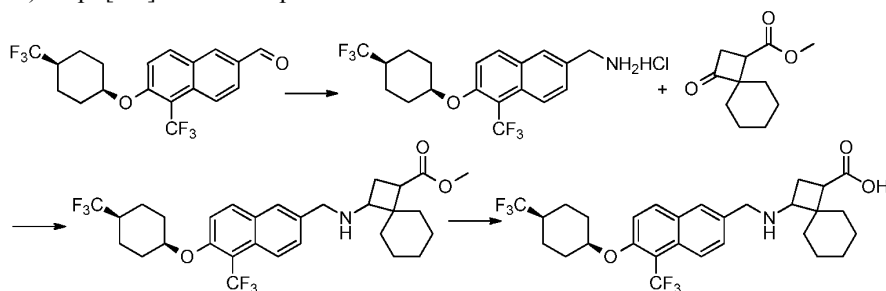
Стадия 5: 9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



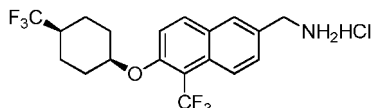
Смесь 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира гидрохлорида (Advanced Chemblocks, 63 мг, 0,29 ммоль) и триэтиламина (34 мкл, 0,24 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,00 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексильокси)нафталин-2-карбальдегид (80,0 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C, охлаждали, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (70 мг, 0,33 ммоль) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование метил 9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (RT

1,56 мин;  $MH^+$  558,3). Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (3,0 мл), добавляли 1,0М раствор гидроксида лития в воде (2,0 мл, 2,0 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Нейтрализовывали путем добавления концентрированной HCl, экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (49 мг, TFA-соль). ЖХ-МС: RT 1,47 мин;  $MH^+$  544,2.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 9.36 (br. s., 1H), 8.09 - 8.30 (m, 3H), 7.83 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.71 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.56 - 4.79 (m, 2H), 3.53 (d,  $J = 15.56$  Гц, 2H), 3.13 - 3.32 (m, 1H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 1.85 - 2.28 (m, 8H), 1.50 - 1.82 (m, 8H).

Пример 85. 3-(((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоновая кислота

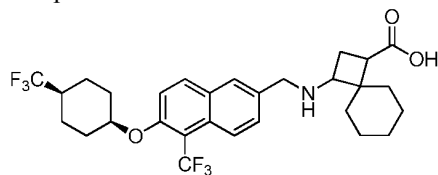


Стадия 1: (5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метанамина гидрохлорид



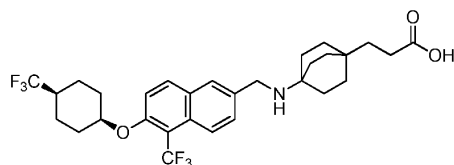
Смесь 5-трифторметил-6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-карбальдегида (5,6 г, 14,3 ммоль) и гидроксиламина гидрохлорида (1,5 г, 21,5 ммоль) в этаноле (300 мл) перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли концентрированную HCl (3 мл) и Pd/C (10 мас.%, 1 г). Смесь гидрогенизировали при комнатной температуре под давлением 5 кгс/см<sup>2</sup> в течение 8 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток промывали водой (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (5,0 г, выход: 82%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 8.57 (br s, 3H), 8.16 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.07-8.06 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.66 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 6H); МС-ИЭР ( $M-NH_2$ ): 375,1.

Стадия 2: 3-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоновая кислота



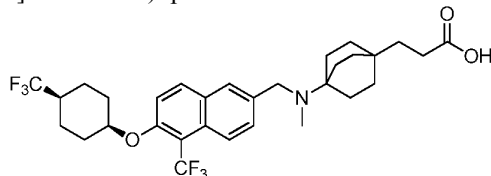
К смеси (5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метанамина (80 мг, 0,20 ммоль) и 3-окоспиро[3.5]нонан-1-карбоновой кислоты метилового эфира (60 мг, 0,31 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли уксусную кислоту (0,02 мл, 0,41 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (87 мг, 0,41 ммоль) и тетраизопропоксид титана (116 мг, 0,41 ммоль), данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 20 мин. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование желаемого сложного эфира, метил 3-(((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоксилата (RT 1,66 мин,  $MH^+$  572,3). Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт растворяли в смеси тетрагидрофурана (1,0 мл) и метанола (1,0 мл), обрабатывали 3,0М раствором гидроксида натрия в воде (1,0 мл, 3,0 ммоль), нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин, подкисляли путем добавления 2н. HCl, органическую фазу сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (15 мг). ЖХ-МС: RT 1,57 мин;  $MH^+$  558,3.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.04 (d,  $J = 1.26$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 1.88$ , 9.16 Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.23 - 4.43 (m, 2H), 3.39 (t,  $J = 8.41$  Гц, 1H), 2.75 (t,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 2.06 - 2.46 (m, 6H), 1.15 - 1.91 (m, 15H).

Пример 86. 3-(4-{[5-Трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)окси]нафталин-2-илметил}амино}бицикло[2.2.2]окт-1-ил)пропионовая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84, из метил 3-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропаноата и 5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметил-циклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.77 (br. s., 2H), 8.22 (d,  $J = 9.54$  Гц, 1H), 8.04 - 8.16 (m, 2H), 7.64 - 7.76 (m, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.15 - 4.30 (m, 2H), 2.35 - 2.46 (m, 1H), 2.10 - 2.19 (m, 2H), 1.98 - 2.09 (m, 2H), 1.79 - 1.93 (m, 6H), 1.57 - 1.78 (m, 6H), 1.44 - 1.55 (m, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 2H); ESI/MH $^+$  572,3.

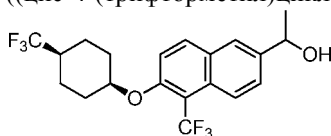
Пример 87. 3-(4-(Метил-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропановая кислота



Смесь 3-(4-{[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}бицикло[2.2.2]окт-1-ил)пропионовой кислоты (35,0 мг, 0,06 ммоль) и уксусной кислоты (0,1 мл, 2 ммоль) в 37% растворе формальдегида в воде (1,5 мл, 2,01 ммоль) и метаноле (0,5 мл, 10 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (26 мг, 0,12 ммоль). Затем реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (24 мг). ЖХ-МС: RT 1,52 мин; MH $^+$  586,3.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.24 - 8.32 (m, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 1H), 8.05 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 2H), 5.03 (br. s., 1H), 4.89 (br. s., 1H), 3.99 (d,  $J = 13.05$  Гц, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.95 - 2.38 (m, 11H), 1.62 - 1.91 (m, 12H), 1.49 - 1.59 (m, 2H).

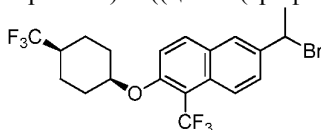
Пример 88. 9-1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Стадия 1: 1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этанол



К раствору 5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (3,0 г, 7,7 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям 1,4М бромид метилмагния в смеси толуол / THF (75/25) (8,2 мл, 12 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C реакционной смеси давали немного нагреться и затем смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с использованием хроматографической системы ISCO (градиент EtOAc/гептан, 0/100 - 60/40) с выходом указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,1 г). ЖХ-МС: RT 1,97 мин; ESI: 389,0 (M-OH) и 429,0 (M+Na).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.17 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.98 - 8.05 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 - 7.65 (m, 2H), 5.31 (d,  $J = 4.02$  Гц, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.77 - 4.96 (m, 1H), 2.42 (br. s., 1H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 1.57 - 1.80 (m, 6H), 1.39 (d,  $J = 6.53$  Гц, 3H).

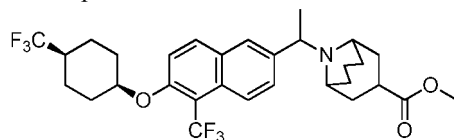
Стадия 2: 6-(1-бромэтил)-1-(трифторметил)-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин



К раствору 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанола (1,9 г, 4,7 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1,0М трибромид фосфора в дихлорметане (4,7 мл, 4,7 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой. Затем органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,1 г, с ~30% SM согласно ЖХ-МС-анализу), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: RT 2,37 мин; ESI: 389,0 (M-Br).

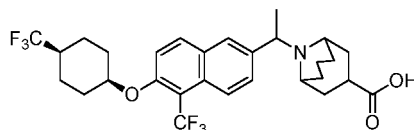
Стадия 3: метил 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-

ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



К смеси карбоната калия (294 мг, 2,13 ммоль) и 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира гидрохлорида (609 мг, 2,77 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли раствор 6-(1-бромэтил)-1-трифторметил-2-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталина (1,0 г, 2,1 ммоль) в DMF (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Затем органическую фазу промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с использованием хроматографической системы ISCO (градиент EtOAc/гептан, 0/100 - 50/50) с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (555 мг). ЖХ-МС: RT 1,61 мин,  $MH^+$  572,1.

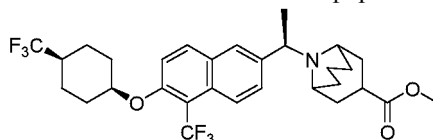
Стадия 4: 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Метил 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат растворяли в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл) и метанола (1,0 мл). Затем добавляли 3,0М водный раствор гидроксида натрия (2,0 мл, 6,0 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2н. HCl. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты в виде белого порошка.

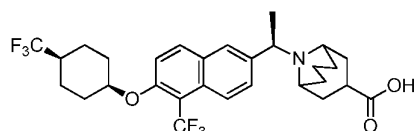
Пример 89. 9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Стадия 1: 9-(R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир



Рацемический 9-{1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (493 мг, 0,86 ммоль) подвергали хиральному разделению (Lotus Separations). Методика: IC (2×15 см), 25% метанол (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 60 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 1 мл, 20 мг/мл метанол. После хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (161 мг, чистота: >99% согласно ВЭЖХ, энантиомерный избыток: >99%) соответствует R-изомеру и пик 2 (333 мг, чистота: >99% согласно ВЭЖХ, энантиомерный избыток: >99%) соответствует S-изомеру (выход продукта на следующей стадии подтверждал присутствие в данной фракции остаточного растворителя).

Стадия 2: 9-(R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

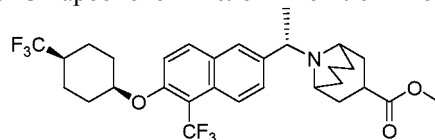


9-((R)-1-(5-Трифторметил-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (161 мг, 0,282 ммоль, произвольно считали, что конфигурация хирального центра соответствует R-изомеру) растворяли в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл, 25 ммоль) и метанола (0,5 мл, 10 ммоль). Затем добавляли 3,0М водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 3,0 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2н. HCl. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (130 мг, TFA соль). ЖХ-МС: RT 1,51

мин;  $MH^+$  558,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 8.07 - 8.21 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.97 - 5.27 (m, 2H), 4.20 (d,  $J = 12.05$  Гц, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 1.58 - 2.63 (m, 22H).

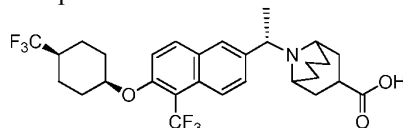
Пример 90. 9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Стадия 1: 9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир



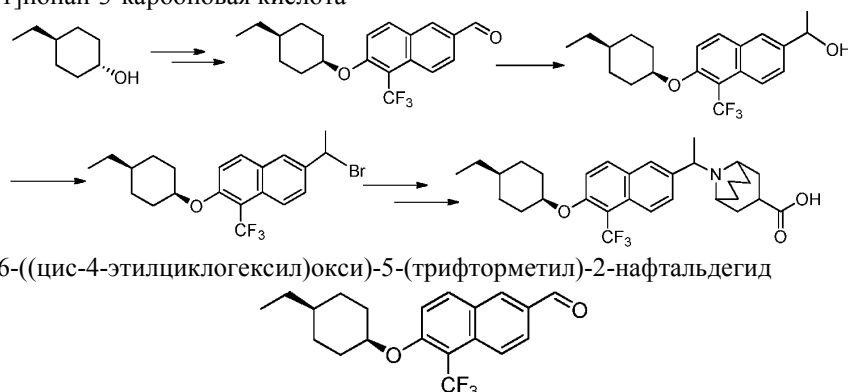
Рацемический 9-{1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)окси]нафталин-2-ил}этил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (493 мг, 0,86 ммоль) подвергли хиральному разделению (Lotus Separations). Методика: IC (2 × 15 см), 25% метанол (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 60 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 1 мл, 20 мг/мл метанол. После хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (161 мг, чистота: >99% согласно ВЭЖХ, энантиомерный избыток: >99%) соответствует R-изомеру и пик 2 (333 мг, чистота: >99% согласно ВЭЖХ, энантиомерный избыток: >99%) соответствует S-изомеру (выход продукта на следующей стадии подтверждал присутствие в данной фракции остаточного растворителя).

Стадия 2: 9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

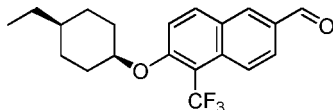


9-((S)-1-[5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексил)окси]нафталин-2-ил)этил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир (333 мг, 0,582 ммоль; произвольно считали, что конфигурация хирального центра соответствует S-изомеру, данная фракция может содержать остаточный растворитель) растворяли в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл) и метанола (1,0 мл). Затем добавляли 3,0М водный раствор гидроксида натрия (2,0 мл, 6,0 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2н. HCl. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом желаемого продукта в виде белого порошка (152 мг, TFA соль). ЖХ-МС: RT 1,51 мин,  $MH^+$  558,0.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 7.79 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.97 - 5.28 (m, 2H), 4.20 (d,  $J = 11.80$  Гц, 1H), 3.33 - 3.46 (m, 1H), 3.11 - 3.23 (m, 1H), 1.58 - 2.63 (m, 22H).

Пример 91. 9-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

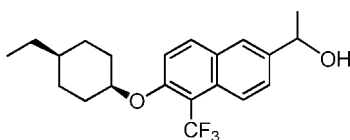


Стадия 1: 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафталдегид



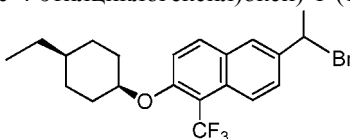
Указанное в заголовке соединение получали из транс-4-этилциклогексанола в соответствии с описанной выше методикой синтеза 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталдегида.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$ : 10.13 (s, 1H), 8.23 - 8.39 (m, 2H), 8.09 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 8.00 (dd,  $J = 1.63, 9.16$  Гц, 1H), 7.39 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 2.02 - 2.18 (m, 2H), 1.54 - 1.71 (m, 4H), 1.39 - 1.53 (m, 2H), 1.22 - 1.38 (m, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $M+H$ )<sup>+</sup>: 351,0.

Стадия 2: 1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этанол



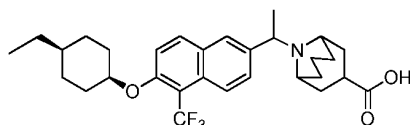
К раствору 6-(цис-4-этилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-карбальдегида (0,90 г, 2,56 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл, 200 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  (баня ацетон/сухой лед) в атмосфере аргона добавляли по каплям в течение 10 мин 1,4М бромид метилмагния в смеси толуол/THF (75/25) (2,7 мл, 3,8 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$  реакционной смеси давали немного нагреться и затем смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ISCO, градиент EtOAc/гептан, 0/100 - 60/40) с выходом желаемого продукта в виде бесцветного масла (0,84 г). ЖХ-МС: RT 2,23 мин;  $\text{MH}^+$  не виден, зарегистрированы только 349,1 (M-OH) и 389,0 (M+Na).

Стадия 3: 6-(1-бромэтил)-2-((цис-4-этилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталин



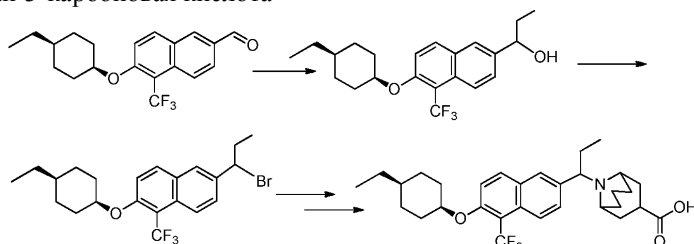
К раствору 1-[6-(цис-4-этилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-ил]этанола (0,84 г, 1,1 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл, 62 ммоль) добавляли 1,0М трибромид фосфора в дихлорметане (1,15 мл, 1,15 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Затем органический слой сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,70 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: RT 2,62 мин;  $\text{MH}^+$  не виден, зарегистрирован только 349,0 (M-Br).

Стадия 4: 9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

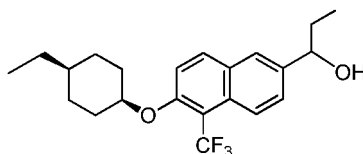


К смеси карбоната калия (53,1 мг, 0,384 ммоль) и 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира (99,8 мг, 0,454 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл, 39 ммоль) добавляли раствор 6-(1-бромэтил)-2-(4-этилциклогексилокси)-1-трифторметилнафталина (0,15 г, 0,35 ммоль) в DMF (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом метил 9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата в виде белого порошка (ЖХ-МС: RT 1,78 мин,  $\text{MH}^+$  532,1), который затем растворяли в смеси тетрагидрофурана (2,0 мл, 25 ммоль) и метанола (1,0 мл, 25 ммоль). Добавляли 3,0М водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл, 3,0 ммоль) и данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Добавляли этилацетат и смесь нейтрализовали 2н. водным раствором HCl. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (52 мг, TFA соль). ЖХ-МС: RT 1,67 мин,  $\text{MH}^+$  518,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.30 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.04 - 8.19 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.00 - 5.28 (m, 1H), 4.95 (br. S., 1H), 4.20 (d, J = 12.05 Гц, 1H), 3.38 (dd, J = 6.02, 11.80 Гц, 1H), 3.17 (d, J = 14.31 Гц, 1H), 2.29 - 2.62 (m, 3H), 1.52 - 2.28 (m, 16H), 1.23- 1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H).

Пример 92. 9-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

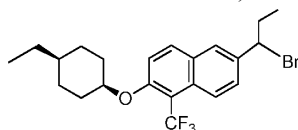


Стадия 1: 1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропан-1-ол



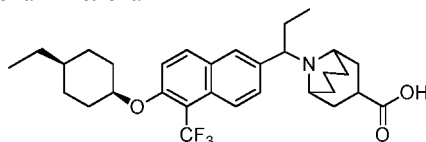
К раствору 6-(4-этилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-карбальдегида (1,0 г, 2,8 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл, 200 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  (баня ацетон/сухой лед) в атмосфере аргона добавляли по каплям 3,0М бромид этилмагния в диэтиловом эфире (1,05 мл, 3,14 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$  реакционной смеси давали немного нагреться, затем смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и продукт экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (ISCO, градиент этилацетат/гептан, 0/100 - 60/40) с выходом желаемого продукта в виде бесцветного масла (0,60 г). ЖХ-МС: RT 2,37 мин;  $\text{MH}^+$  не виден, зарегистрированы только 363,0 (M-OH) и 403 (M+Na).

Стадия 2: 6-(1-бромпропил)-2-((цис-4-этилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталин



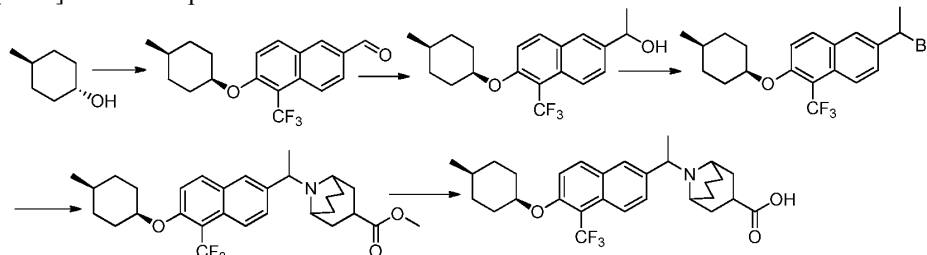
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с описанной выше методикой синтеза 6-(1-бромэтил)-2-((цис-4-этилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталина. Данное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

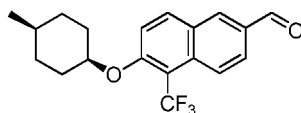


К смеси карбоната калия (71,7 мг, 0,52 ммоль) и 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира гидрохлорида (59,5 мг, 0,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл, 26 ммоль) добавляли раствор 6-(1-бромпропил)-2-(4-этилциклогексилокси)-1-трифторметилнафталина (0,10 г, 0,22 ммоль) в DMF (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование желаемого сложного эфира, метил 9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (RT 1,84 мин,  $\text{MH}^+$  546,1). Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом желаемого промежуточного соединения в виде бесцветного масла, которое затем растворяли в смеси тетрагидрофурана (1,0 мл, 12 ммоль) и метанола (0,5 мл, 10 ммоль) и обрабатывали 3,0М водным раствором гидроксида натрия (1,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. Охлаждали и реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2н. HCl. Затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (6 мг, TFA соль). ЖХ-МС: RT 1,74 мин,  $\text{MH}^+$  532,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 7.53$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.29$  Гц, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 2H), 4.24 (br. S., 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.05 - 3.23 (m, 1H), 1.82 - 2.61 (m, 13H), 1.52 - 1.80 (m, 5H), 1.23 - 1.52 (m, 5H), 0.93 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H), 0.76 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H).

Пример 93. 9-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

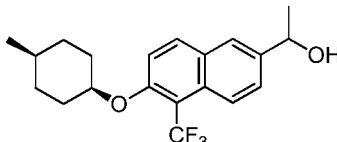


Стадия 1: 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтаальдегид



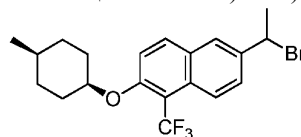
Указанное в заголовке соединение получали из транс-4-метилциклогексан-1-ола в соответствии с описанной выше методикой синтеза 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.11 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.26 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 8.07 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.98 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.37 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 5H), 0.96 (d,  $J = 5.2$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 336,9.

Стадия 2: 1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этанол



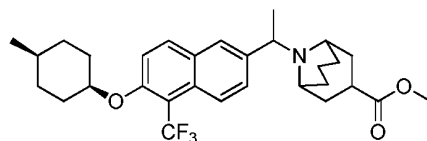
К раствору 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида (673 мг, 2,00 ммоль) в сухом THF (10 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  (баня ацетон/сухой лед) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 1,4М MeMgBr в смеси толуол/THF (2,14 мл, 3,00 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин при  $-78^\circ\text{C}$  смесь переносили в ледяную баню и перемешивали в течение 30 мин при  $0^\circ\text{C}$ . Реакцию останавливали путем добавления насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого спирта в виде бесцветного масла (580 мг, выход: 82%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.14 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.18$  Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.89, 9.06$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.44$  Гц, 1H), 5.30 (d,  $J = 4.15$  Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.80 - 4.91 (m, 1H), 1.85 - 1.96 (m, 2H), 1.62 (t,  $J = 13.22$  Гц, 2H), 1.37 (d,  $J = 12.46$  Гц, 3H), 1.22 - 1.53 (m, 5H), 0.90 (d,  $J = 6.04$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 335,2[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ .

Стадия 3: 6-(1-бромэтил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталин



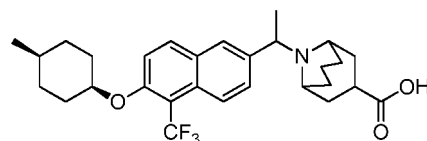
К раствору 1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этанола (528 мг, 1,50 ммоль) в THF в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли 1М PBr $_3$  в дихлорметане при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при комнатной температуре и затем распределяли между EtOAc и водой. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали с получением бромидного промежуточного соединения в виде бесцветного масла. Данное масло растворяли в DMF (15 мл) с получением 0,1М раствора и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 4: метил 9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



К 0,1М раствору 6-(1-бромэтил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталина в DMF (8 мл, 0,8 ммоль) добавляли 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир в виде HCl-соли (228 мг, 1,04 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (166 мг, 1,20 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем распределяли между EtOAc и соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого сложного эфира в виде бесцветного масла (235 мг, выход: 57%). ЖХ-МС:  $m/z = 518,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 5: 9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



К раствору полученного на предыдущей стадии сложного эфира (235 мг, 0,454 ммоль) в смеси THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 3М раствор NaOH в воде (0,3 мл, 0,9 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при  $100^\circ\text{C}$ . Нейтрализо-

вывали путем добавления 1н. HCl и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемой кислоты в виде белого порошка (223 мг, выход: 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.13 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 7.53$  Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.18 (q,  $J = 6.19$  Гц, 1H), 2.87 - 3.14 (m, 3H), 1.14 - 2.13 (m, 22H), 0.90 (d,  $J = 6.27$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 504,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

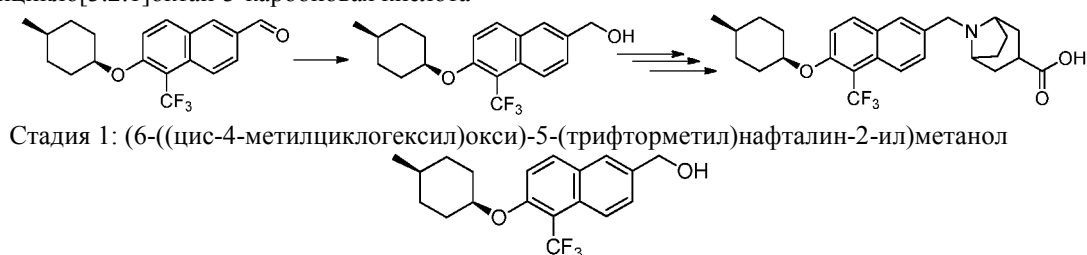
Пример 94. 9-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Рацемическую 9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту подвергали разделению путем препаративной SFC (сверхкритической флюидной хроматографии) с использованием следующей методики: AS-H ( $2 \times 15$  см); 15% этанол (0,1% DEA)/ $\text{CO}_2$ , 100 бар ( $10^7$  Па); 70 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 20 мг/мл этанол. Энантиомер 1:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.77 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.00 - 5.28 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.23 (m, 1H), 1.82 - 2.64 (m, 11H), 1.78 (d,  $J = 6.78$  Гц, 3H), 1.69 (t,  $J = 13.30$  Гц, 3H), 1.33 - 1.58 (m, 5H), 0.95 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС  $m/z = 504,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 95. 9-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

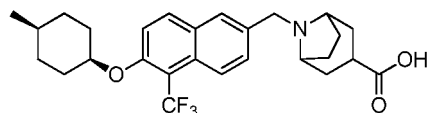
Рацемическую 9-(1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту подвергали разделению путем препаративной SFC с использованием следующей методики: AS-H ( $2 \times 15$  см); 15% этанол (0,1% DEA)/ $\text{CO}_2$ , 100 бар ( $10^7$  Па); 70 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 20 мг/мл этанол. Энантиомер 2:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.77 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.00 - 5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.22 (m, 1H), 1.82-2.65 (m, 11H), 1.78 (d,  $J = 6.53$  Гц, 3H), 1.62 - 1.74 (m, 3H), 1.32 - 1.59 (m, 5H), 0.95 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 504,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 96. 8-((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



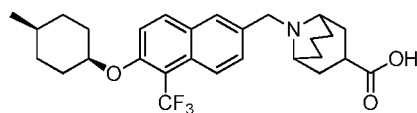
К смеси 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида (1,34 г, 4,00 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (152 мг, 4,02 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали для удаления основной части растворителя, добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества. (1,34 г, выход: 99%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.14 (dd,  $J = 1.51, 9.06$  Гц, 1H), 8.04 (d,  $J = 9.44$  Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 1.89, 9.06$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.76 (s, 2H), 1.99 - 2.13 (m, 2H), 1.61 - 1.78 (m, 2H), 1.43 - 1.58 (m, 5H), 0.97 (d,  $J = 5.67$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 321,1[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

Стадия 2: 8-((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



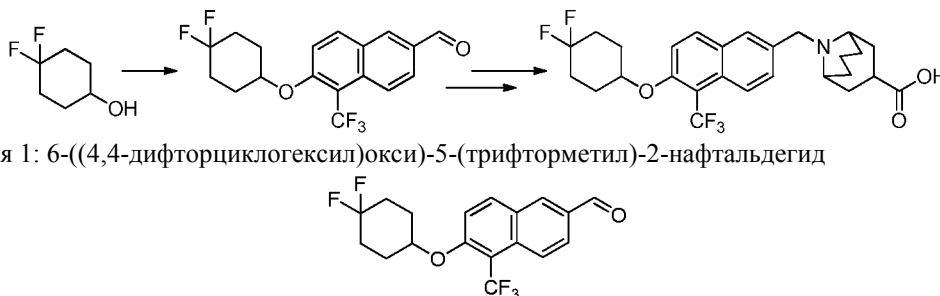
Указанное в заголовке соединение синтезировали из 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метанола и метил 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в соответствии с методикой, описанной в примере 93, стадии 3-5 (общий выход: 61% после трех стадий).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $\text{d}_4$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J = 7.93$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.44$  Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (dd,  $J = 1.89, 9.06$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.38 (br. s., 2H), 4.04 (br. s., 2H), 2.99 (quin,  $J = 8.97$  Гц, 1H), 2.51 (br. s., 2H), 2.04 - 2.23 (m, 8H), 1.72 (t,  $J = 13.03$  Гц, 2H), 1.39 - 1.59 (m, 5H), 0.97 (d,  $J = 5.29$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 476,2[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 97. 9-((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



К смеси 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтаальдегида (17 мг, 0,050 ммоль), 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl-соли (15 мг, 0,068 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (17 мг, 0,080 ммоль) в THF (0,6 мл) добавляли уксусную кислоту (5,7 мкл, 0,10 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C. Затем к смеси добавляли MeOH (0,4 мл) и 3M NaOH (0,20 мл, 0,60 ммоль) и нагревали использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при 100°C. Согласно ЖХ-МС-анализу гидролиз был завершен. Смесь нейтрализовывали путем добавления 1н. HCl и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемого продукта в виде белого порошка (13 мг, 43%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.09 - 8.28 (m, 3H), 7.82 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.44 - 4.75 (m, 2H), 3.42 - 3.64 (m, 2H), 3.23 (td, J = 6.27, 12.55 Гц, 1H), 1.13- 2.46 (m, 19H), 0.90 (d, J = 6.02 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 490,3 [M+H]<sup>+</sup>.

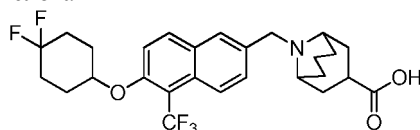
Пример 98. 9-((6-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтаальдегид

Раствор 6-(4,4-дифторциклогексилокси)-5-иоднафталин-2-карбальдегида (3,0 г, 7,2 ммоль), гексаметилфосфорамид (6,02 мл, 34,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл, 400 ммоль) дегазировали аргонном. Добавляли иодид меди(I) (2,34 г, 12,3 ммоль) и метил фторсульфонилдифторацетат (4,49 мл, 34,3 ммоль), данную реакционную смесь перемешивали при 85°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 3 ч согласно ЖХ-МС-анализу имело место полное превращение исходных веществ с образованием желаемого продукта (RT = 2,01 мин, MH<sup>+</sup> 359,10). Реакционную смесь разбавляли EtOAc, отфильтровывали твердое вещество и полученный фильтрат промывали солевым раствором и водой. Затем органический слой отделяли, сушили, концентрировали. Полученный неочищенный продукт перекристаллизовывали из метанола с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (1,95 г). ЖХ-МС: RT 2,01 мин; MH<sup>+</sup> 359,1. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 10.15 (s, 1H), 8.28 - 8.40 (m, 2H), 8.14 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 1.63, 9.16 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 2.11- 2.37 (m, 4H), 1.93- 2.08 (m, 4H).

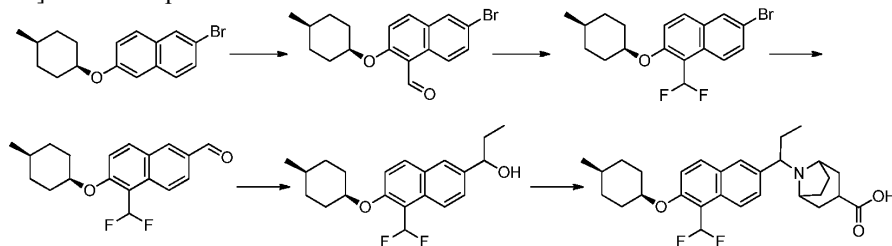
Стадия 2: 9-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



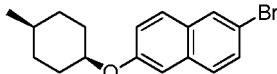
Смесь 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира гидрохлорида (74 мг, 0,33 ммоль) и триэтиламина (0,04 мл, 0,27 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 6-(4,4-дифторциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-карбальдегид (80,0 мг, 0,22 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 50°C, охлаждали, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (76 мг, 0,36 ммоль) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование желаемого сложноефирного промежуточного соединения (RT 1,46 мин; MH<sup>+</sup> 526,2). Реакционную смесь обрабатывали этилацетатом и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), и добавляли 1,0М водный раствор гидроксида лития (2 мл). Данную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Нейтрализовывали путем добавления концентрированной HCl и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом желаемого продукта в виде белого порошка (49 мг, TFA соль). ЖХ-МС: RT 1,37 мин; MH<sup>+</sup> 512,2. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.28 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.11- 8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 1.25, 9.04 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.62 - 4.79 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Гц, 2H), 3.35 - 3.53 (m, 1H), 2.44 - 2.69 (m, 2H), 1.64 - 2.38 (m, 16H).

Пример 99. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-

азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

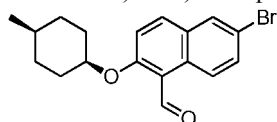


Стадия 1: 2-бром-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин



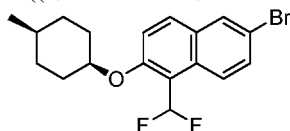
К смеси транс-4-метилциклогексан-1-ола (20,5 г, 179,6 ммоль, 1,2 экв.) и 6-бромнафталин-2-ола (33,1 г, 149,8 ммоль) в THF (300 мл) добавляли  $\text{PPh}_3$  (62,8 г, 239,5 ммоль, 1,6 экв.) и затем по каплям DIAD (48,4 г, 239,5 ммоль, 1,6 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением 2-бром-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталина в виде белого твердого вещества (35,5 г, выход: 75%).

Стадия 2: 6-бром-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-нафталдегид



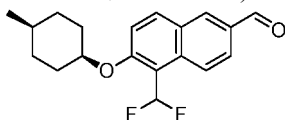
К раствору 2-бром-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталина (35,5 г, 111,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (350 мл) добавляли раствор  $\text{TiCl}_4$  (31,5 г, 167,5 ммоль, 1,5 экв.) и дихлор(метокси)метана (14,0 г, 122,8 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляли 1н. HCl (200 мл) и данную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 мл  $\times$  2). Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 6-бром-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-нафталдегида в виде светло-желтого твердого вещества (38,0 г, выход: 98%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: 6-бром-1-(диформетил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин



К раствору 6-бром-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-нафталдегида (38,0 г, 109,83 ммоль) в DCE (200 мл) добавляли DAST (диэтиламиносератрифторид) (106,1 г, 658,98 ммоль, 6,0 экв.) при комнатной температуре. Данную смесь перемешивали в течение 24 ч при  $80^\circ\text{C}$  и затем охлаждали. Добавляли воду (300 мл) и данную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток промывали гептаном с получением 6-бром-1-(диформетил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталина в виде белого твердого вещества (38,0 г, выход: 95%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J = 2.0$  Гц, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.56 (t,  $J = 54.8$  Гц, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.72-4.70 (m, 1H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 5H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

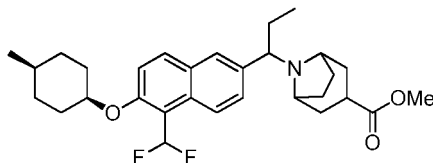
Стадия 4: 5-(диформетил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафталдегид



К раствору 6-бром-1-(диформетил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталина (17 г, 46,19 ммоль) в THF (130 мл) добавляли по каплям n-BuLi (33 мл, 1,6 М, 55,43 ммоль, 1,2 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . К смеси добавляли DMF (6,74 г, 92,38 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивание продолжали в течение 2 ч  $-78^\circ\text{C}$ , реакцию останавливали путем добавления воды (200 мл) и реакционную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл  $\times$  2), соевым раствором (200 мл  $\times$  2) и концентрировали. Остаток промывали гептаном с получением 5-(диформетил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафталдегида в виде белого твердого вещества (12,5 г, выход: 85%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.12 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.27 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.03 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.99 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.59 (t,  $J = 54.8$

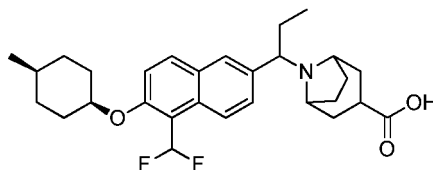
Гц, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H) 1.37-1.33 (m, 2H) 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 319,1.

Стадия 5: метил 8-(1-(5-(диформетил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



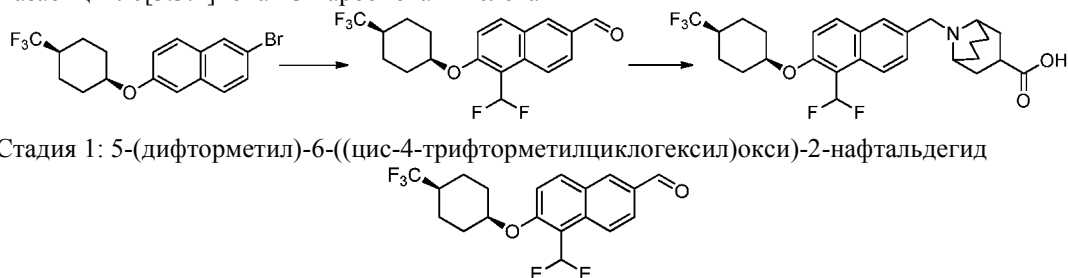
К смеси карбоната калия (62 мг, 0,45 ммоль) и 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl соли (80 мг, 0,39 ммоль) добавляли раствор 6-(1-бромпропил)-1-(диформетил)-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталина в DMF (3 мл, 0,3 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемого сложного эфира в виде белого порошка (81 мг, выход: 44%). ЖХ-МС: m/z = 500,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6: 8-(1-(5-(диформетил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



К полученному на предыдущей стадии сложному эфиру в смеси THF (0,6 мл) и MeOH (0,6 мл) добавляли 3M раствор NaOH в воде (0,200 мл, 0,600 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при 55°C (на электроплитке) в течение 1 ч. Нейтрализовывали путем добавления 2н. HCl, разбавляли MeOH и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации TFA-соли желаемой кислоты в виде белого порошка (67 мг, выход: 84%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.45 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51- 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 - 2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 486,1[M+H]<sup>+</sup>.

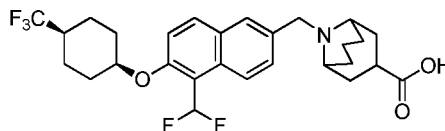
Пример 100. 9-((5-(Диформетил)-6-((цис-4-(триформетил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 5-(диформетил)-6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид

Указанное в заголовке соединение получали из 6-бромнафталин-2-ола и транс-4-трифторметилциклогексан-1-метилата с использованием описанной выше методики синтеза 5-(диформетил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида. МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 373,2.

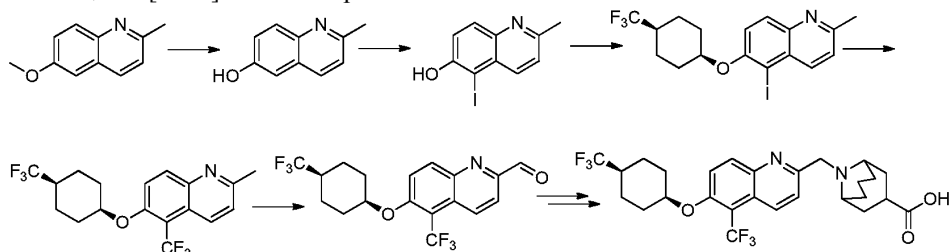
Стадия 2: 9-((5-(диформетил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



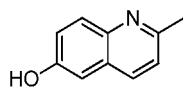
Смесь 5-(диформетил)-6-((цис-4-трифторметилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (60 мг, 0,161 ммоль, 1,0 экв.), метил 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата HCl-соли (32 мг, 0,177 ммоль, 1,1 экв.) и изопропоксида титана(IV) (92 мг, 0,323 ммоль, 2,0 экв.) в THF (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (68 мг, 0,323 ммоль, 2,0 экв.) и данную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Добавляли воду (30 мл) и затем смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (60 мл × 2) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 6:1) с получением желаемого сложного эфира, метил 9-((5-(диформетил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафта-

лин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата, в виде бесцветного твердого вещества (30 мг, выход: 34%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 540,1. Затем данный сложный эфир превращали в указанное в заголовке соединение с выходом 60%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.54 (br s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.63 (t, J = 54.4 Гц, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 3H), 2.21-1.93 (m, 8H), 1.76-1.56 (m, 8H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 526,3.

Пример 101. 9-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

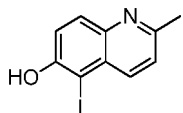


Стадия 1: 2-метилхинолин-6-ол



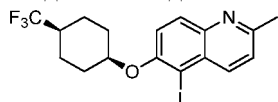
К раствору 6-метокси-2-метилхинолина (полученного в соответствии с методикой, описанной в публикации Kitamura et al., J. Syn. Org. Chem. 2003 (15), 2415, содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте) (10 г, 57,5 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли по каплям раствор VBr<sub>3</sub> (43,1 г, 172,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при -78°C. Данную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию останавливали, осторожно добавляя метанол при 0°C и смесь разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×). Объединенные органические экстракты сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7,2 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ: 7.87-7.81 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 3H), 2.65 (s, 3H).

Стадия 2: 5-иод-2-метилхинолин-6-ол



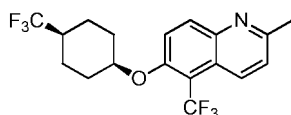
К раствору 2-метилхинолин-6-ола (4,1 г, 27,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли N-иодосукцинамид (9,2 г, 40,9 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,9 г, 8,2 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем смесь подщелачивали путем добавления аммиака до pH 7,5 и промывали водой (100 мл). Органический слой сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 8/1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,5 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ: 10.76 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 9.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Гц, 1H), 2.62 (s, 3H).

Стадия 3: 5-иод-2-метил-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин



Смесь 5-иод-2-метилхинолин-6-ола (8,0 г, 28 ммоль), цис-4-(трифторметил)циклогексил метансульфоната (6,9 г, 28 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (9,2 г, 28 ммоль) в трет-бутаноле (100 мл) нагревали в течение 6 ч при 90°C. Затем смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат 20/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,9 г). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 3H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 436,1.

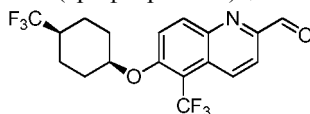
Стадия 4: 2-метил-5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин



Указанное в заголовке соединение синтезировали из 5-иод-2-метил-6-((цис-4-(трифтор-

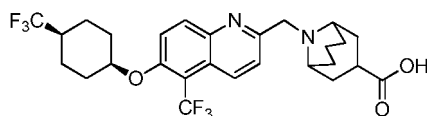
метил)циклогексил)окси)хинолина, используя описанную выше методику получения 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход: 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.17 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.86 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 378,1.

Стадия 5: 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегид



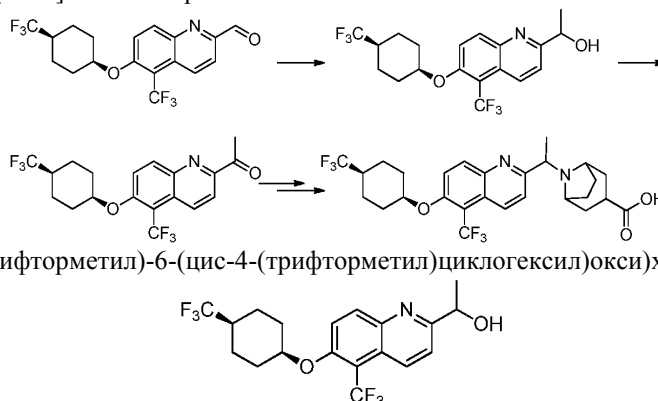
К раствору 2-метил-5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолина (1 экв.) в диоксане добавляли  $\text{SeO}_2$  (2,5 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при  $100^\circ\text{C}$  и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, используя гептан и этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход: 36%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.18 (s, 1H), 8.73 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.39 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 392,0.

Стадия 6: 9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

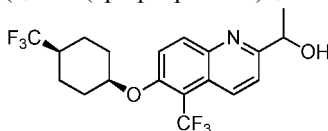


Смесь 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде  $\text{HCl}$  соли (67 мг, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,05 мл, 0,33 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,0 мл) перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегид (80,0 мг, 0,20 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при  $50^\circ\text{C}$ , охлаждали, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (86,7 мг, 0,41 ммоль) и данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование желаемого промежуточного соединения (RT 1,50 мин;  $\text{MH}^+$  559,3). Смесь обрабатывали этилацетатом и соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (2,0 мл). Добавляли 2,0 мл 1,0М раствора гидроксида лития в воде. Данную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и затем нейтрализовали путем добавления концентрированной  $\text{HCl}$  и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали путем ВЭЖХ с получением желаемого продукта в виде белого порошка (35 мг). ЖХ-МС: RT 1,43 мин;  $\text{MH}^+$  545,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.59 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 8.23 (d,  $J = 9.54$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J = 9.54$  Гц, 1H), 7.54 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.80 - 4.87 (m, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.26 - 3.41 (m, 1H), 1.56 - 2.49 (m, 19H).

Пример 102. 8-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

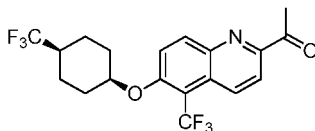


Стадия 1: 1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этанол



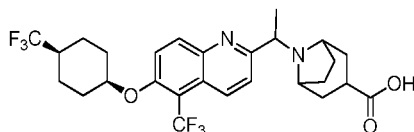
К раствору 5-трифторметил-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-карбальдегида (200,0 мг, 0,51 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (4,0 мл, 49 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона добавляли по каплям 1,4М бромистый метилмагний в смеси толуол/THF (смешанный растворитель, 75/25) (0,5476 мл, 0,7667 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при  $-78^\circ\text{C}$  реакционной смеси давали немного нагреться и затем смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с использованием хроматографической системы ISCO (градиент EtOAc/гептан, 0/100 - 100/0) с выходом указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (133 мг). ЖХ-МС: RT 1,53 мин;  $\text{MH}^+$  408,0.

## Стадия 2: 1-(5-(трифторметил)-6-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этанон



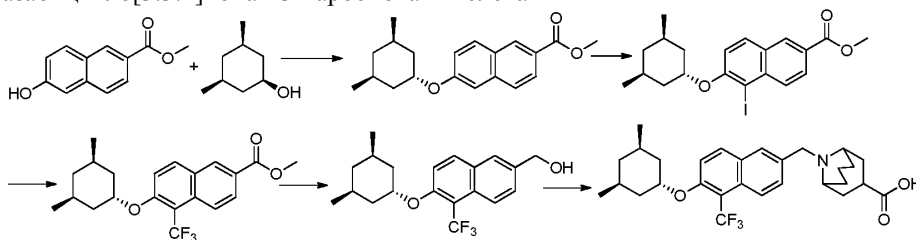
К раствору 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этанола (0,13 г, 0,32 ммоль) в ацетонитриле (2,00 мл, 38,3 ммоль) добавляли периодиан Десса-Мартина (0,271 г, 0,638 ммоль). После перемешивали в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водной смесью  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$  (1:1), затем водой и соевым раствором. Органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали с получением желаемого продукта в виде белого порошка (127 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: RT 2,16 мин;  $\text{MH}^+$  405,9.

Стадия 3: 8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

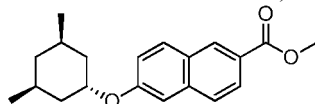


К смеси 1-[5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этанола (40,0 мг, 0,0987 ммоль) и 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl-соли (30,45 мг, 0,1480 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл, 24 ммоль) добавляли уксусную кислоту (11,22 мкл, 0,1974 ммоль), тетраизопропоксид титана (33,66 мг, 0,1184 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (41,83 мг, 0,1974 ммоль) и данную реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место превращение 40% исходного сложного эфира (RT 1.53 мин,  $\text{MH}^+$  559,0), добавляли еще 1 экв. В и  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  и смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C дополнительно в течение 10 мин, превращение составляло 50%, после еще одного повторения данной процедуры превращение достигало ~60%. Реакционную смесь обрабатывали EtOAc и водой. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Полученный неочищенный продукт перерастворяли в смеси тетрагидрофурана (1,0 мл, 12 ммоль) и метанола (1,0 мл, 25 ммоль), обрабатывали 3,0М раствором гидроксида натрия в воде (1,0 мл, 3,0 ммоль), нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин, подкисляли путем добавления 2н. HCl, органическую фазу сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом желаемого продукта в виде белого порошка (7 мг, бис-ТФА соль). ЖХ-МС: RT 1,46 мин;  $\text{MH}^+$  545,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.72 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.37 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 4.71 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 4.52 (d, J = 6.02 Гц, 1H), 3.74 (d, J = 2.76 Гц, 1H), 2.93-3.10 (m, 1H), 1.93-2.62 (m, 11H), 1.68-1.91 (m, 9H);

Пример 103. 9-((6-(((транс,транс)-3,5-Диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

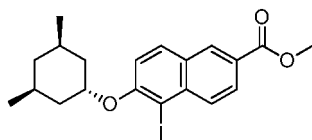


Стадия 1: метил 6-((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-2-нафтоат



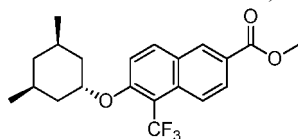
Смесь 6-гидрокси-нафталин-2-карбоновой кислоты метилового эфира (1,00 г, 4,94 ммоль), (цис,цис,цис)-3,5-диметилциклогексанола (0,6341 г, 4,945 ммоль) и трифенилфосфина (2,354 г, 8,977 ммоль) в толуоле (20 мл, 200 ммоль) перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (1,1 мл, 5,4 ммоль) при 0°C. Смесь стала прозрачной. Полученный раствор перемешивали при температуре дефлегмации в течение ночи. Концентрировали и остаток очищали на силикагеле, используя для элюирования 0-20% EtOAc в гексанах, с получением метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-2-нафтоата в виде белого вещества (247 мг, 16%). Согласно ЖХ-МС-анализу Rt = 2,39 мин, пик M+H m/z = 313,20.

Стадия 2: метил 6-((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-иод-2-нафтоат



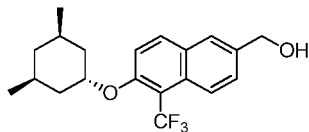
Смесь метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-2-нафтоата (247 мг, 0,000791 моль), N-иодсукцинимид (199 мг, 0,000886 моль) и тетраоксида циркония (28 мг, 0,00012 моль) в дихлорметане (5,07 мл, 0,0791 моль) нагревали в пробирке до температуры дефлегмации в атмосфере Ag в течение 2 ч. Осадок отфильтровывали и остаток очищали на колонке силикагеля, используя для элюирования 0-40% EtOAc в гексанах, с получением метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-иод-2-нафтоата в виде твердого вещества (130 мг, 38%). ЖХ-МС: Rt = 2,59 мин, m/z = 439,10 [M+1]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8.49 (s, 1H), 8.12 - 8.21 (m, 1H), 8.02 - 8.10 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.91 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 9.10 Гц, 1H), 4.31- 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.16 (d, J = 12.49 Гц, 2H), 1.13- 1.76 (m, 8H), 0.91- 1.03 (m, 6H), 0.57 - 0.75 (m, 1H).

Стадия 3: метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоат



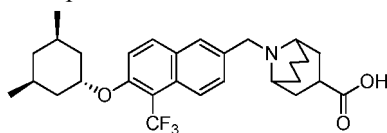
К раствору метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-иод-2-нафтоата (130 мг, 0,30 ммоль), гексаметилфосфорамид (0,26 мл, 1,5 ммоль) и иодида меди(I) (85 мг, 0,44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл, 20 ммоль) добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (0,19 мл, 1,5 ммоль). Данную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Согласно ЖХ-МС-анализу в смеси присутствовал пик желаемого продукта, Rt = 2,49 мин, m/z = 381,10 ([M+1], 100%). Растворитель выпаривали и после С/С с ЕА/НЕ получали желаемый продукт, метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоат (106 мг, 94%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.22 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 11.11 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 9.22 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9.16 Гц, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 1H), 3.92 - 4.04 (m, 2H), 2.13 (d, J = 12.49 Гц, 1H), 1.06 - 1.75 (m, 7H), 0.96 (br. s., 6H), 0.54 - 0.75 (m, 1H).

Стадия 4: (6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метанол



К смеси метил 6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоата (103 мг, 0,271 ммоль) и тетрагидрофурана (4,2 мл, 52 ммоль) добавляли 1,00М тетрагидроалюминат лития в тетрагидрофуране (0,6769 мл, 0,6769 ммоль). Происходило выделение газа. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место полное превращение. Добавляли EtOAc, затем добавляли сегнетову соль и перемешивали в течение 30 мин. Органический слой промывали солевым раствором, сушили и упаривали и остаток сушили в условиях глубокого вакуума с получением желаемого продукта, (6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метанола (84 мг, 88%). ЖХ-МС: Rt = 2,17 мин; m/z = 335,10, M-H<sub>2</sub>O. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8.20 (d, J = 7.78 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 9.10 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.97 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 9.16 Гц, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.30 - 4.49 (m, 1H), 2.11 (d, J = 12.30 Гц, 2H), 1.47 - 1.78 (m, 4H), 1.06 - 1.24 (m, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.77 - 0.92 (m, 1H), 0.54 - 0.74 (m, 1H).

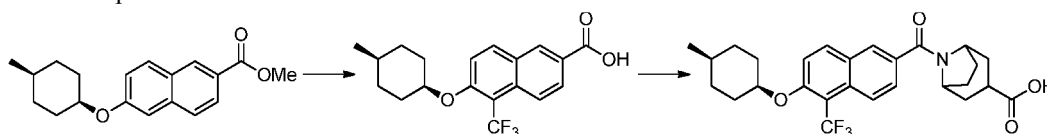
Стадия 5: 9-((6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



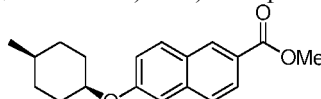
К раствору [6-(((транс,транс)-3,5-диметилциклогексил)окси)-5-трифторметилнафталин-2-ил]метанола (84 мг, 0,24 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,12456 мл, 0,71512 ммоль) в дихлорметане (1,1 мл, 17 ммоль) добавляли по каплям метансульфохлорид (0,036900 мл, 0,47674 ммоль). Происходило образование белого осадка. Раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу в реакционной смеси не оставалось исходного вещества и полное превращение при комнатной температуре занимало 2,52 мин. Смесь разбавляли DCM и промывали водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт растворяли в N,N-диметилформамиде (2,8 мл, 36 ммоль), добавляли 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метиловый эфир в виде HCl-соли (104,74 мг, 0,47674

ммоль) и затем карбонат цезия (233,00 мг, 0,71512 ммоль). Затем данную реакционную смесь нагревали в течение 1 ч при 80°C. Согласно ЖХ-МС-анализу в реакционной смеси не оставалось исходного вещества и реакция была полностью завершена ( $R_t = 1,73$  мин;  $m/z = 518,3$ ,  $MH^+$ ). Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали водой (2×). Затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ, удаляли растворитель и затем полученный сложный эфир растворяли в тетрагидрофуране (1,1 мл, 14 ммоль), обрабатывали 1,0М раствором гидроксида лития в воде (1,6 мл, 1,6 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли путем добавления концентрированной HCl, органический слой сушили и концентрировали. Затем полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (32 мг, 27%). ЖХ-МС:  $R_t = 1,65$  мин;  $m/z = 504,3$ ,  $MH^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.91$  Гц, 1H), 8.09 - 8.21 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 10.98$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.65 - 4.81 (m, 2H), 4.45 - 4.65 (m, 1H), 3.67 (d,  $J = 16.38$  Гц, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.48 - 2.72 (m, 2H), 2.01 - 2.38 (m, 8H), 1.92 (d,  $J = 10.29$  Гц, 2H), 1.48 - 1.82 (m, 4H), 1.04 - 1.21 (m, 2H), 0.99 (s, 6H), 0.56 - 0.77 (m, 1H).

Пример 104. 8-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

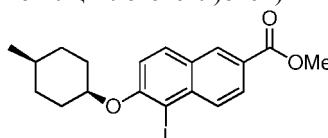


Стадия 1: метил 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоат



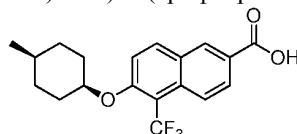
К суспензии метил 6-гидрокси-2-нафтоата (TCl, 809 мг, 4,00 ммоль), транс-4-метилциклогексанола (913 мг, 8,00 ммоль) и трифенилфосфина (2,10 г, 8,00 ммоль) в толуоле (16 мл) при комнатной температуре добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,68 мл, 8,00 ммоль). В процессе добавления суспензия превращалась в прозрачный раствор. Через 30 мин согласно ЖХ-МС-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (995 мг, выход: 83%).  $^1H$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.51 (s, 1H), 7.97 (dd,  $J = 1.51, 8.69$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.69$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.69$  Гц, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.27$  Гц, 1H), 7.24 (dd,  $J = 2.46, 8.88$  Гц, 1H), 4.78 (t,  $J = 3.21$  Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.09 (dd,  $J = 3.59, 13.03$  Гц, 2H), 1.63 - 1.80 (m, 2H), 1.34 - 1.61 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 5.67$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 299,2$   $[M+H]^+$ .

Стадия 2: метил 5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоат



К смеси метил 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоата (285 мг, 0,955 ммоль) и хлорида циркония(IV) (23 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли N-иодсукцинимид (258 мг, 1,15 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $NaS_2O_3$  и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого продукта в виде желтоватого твердого вещества (341 мг, выход: 84%). ЖХ-МС:  $m/z = 425,1$   $[M+H]^+$ .

Стадия 3: 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтойная кислота

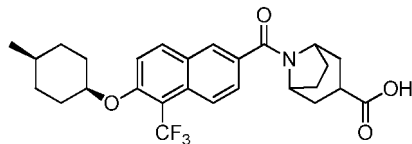


К смеси метил 5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоата (212 мг, 0,500 ммоль) и иодида меди(I) (171 мг, 0,899 ммоль), продуваемой  $N_2$ , добавляли DMF (2 мл) и затем гексаметилфосфорамид (439 мкл, 2,50 ммоль). Затем добавляли метил фторсульфонилдифторацетат (328 мкл, 2,50 ммоль) и данную суспензию нагревали при 85°C в атмосфере  $N_2$  в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и отфильтровывали твердое вещество. Органическую фазу промывали солевым раствором (×3), сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали с получением неочищенного сложного метилового эфира в виде масла. ЖХ-МС:  $m/z = 367,1$   $[M+H]^+$ .

Полученный сложный эфир растворяли в смеси MeOH (2 мл) и THF (2 мл) и добавляли 3M NaOH

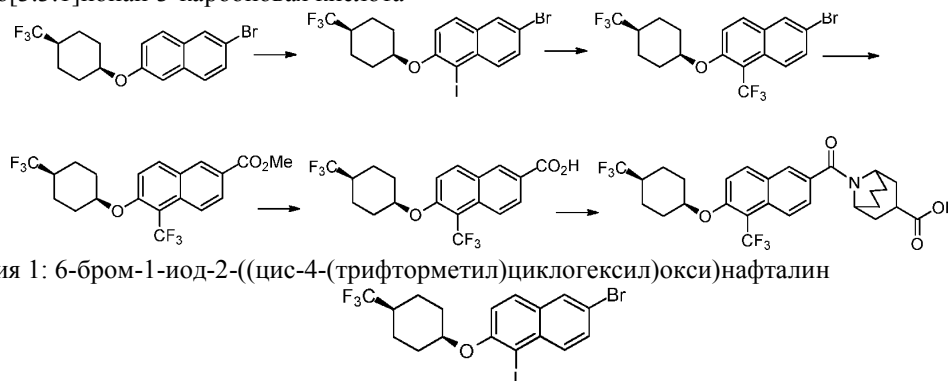
(0,5 мл, 1,50 ммоль). Данную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при 100°C, подкисляли путем добавления 1н. HCl и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества, которое растирали с MeCN с получением желаемой кислоты в виде желтоватого твердого вещества (172 мг, 98%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.60 (d, J = 1.51 Гц, 1H), 8.17 - 8.29 (m, 2H), 8.06 - 8.14 (m, 1H), 7.57 (d, J = 9.44 Гц, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 1.95 - 2.14 (m, 2H), 1.64 - 1.81 (m, 2H), 1.38 - 1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.29 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 353,1[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4: 8-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



К смеси 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтойной кислоты (18 мг, 0,051 ммоль) и метил 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата HCl-соли (13 мг, 0,063 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли НАТУ (о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат) (23 мг, 0,060 ммоль) и затем N,N-диизопропилэтиламин (45 мкл). Данную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли AcOH (5,8 мкл, 0,10 ммоль), и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, чтобы остановить реакцию. Затем добавляли 3 М NaOH (0,2 мл, 0,6 ммоль), и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 5 мин при 100°C. Смесь подкисляли путем добавления 1н. HCl, и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением желаемой кислоты в виде белого твердого вещества (18 мг, выход: 72%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.26 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.18 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 1.51 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 2.93 - 3.09 (m, 1H), 1.80 - 2.26 (m, 10H), 1.65 - 1.77 (m, 2H), 1.41 - 1.61 (m, 5H), 0.98 (d, J = 5.52 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 490,2[M+H]<sup>+</sup>.

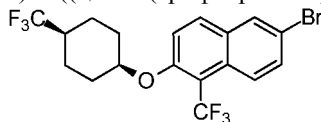
Пример 105. 9-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 6-бром-1-иод-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин

К раствору 2-бром-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталина (3,00 г, 8,04 ммоль, 1,0 экв.) и NIS (N-иодсукцинимид) (1,99 г, 8,85 ммоль, 1,1 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (50 мл) добавляли TFA (90 мг, 0,80 ммоль, 0,1 экв.). Данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (100 мл). Раствор промывали водой (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 9/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (3,6 г, выход: 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.03 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 2.0 Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 5H), 1.80 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H).

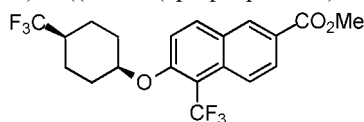
Стадия 2: 6-бром-1-(трифторметил)-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин



К смеси 6-бром-1-иод-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталина (3,00 г, 6,04 ммоль), CuI (2,87 г, 15,10 ммоль, 2,5 экв.) и DIPEA (N,N-диизопропилэтиламина) (7,79 г, 60,40 ммоль, 10,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (11,59 г, 60,40 ммоль, 10,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при 85°C и затем охлаждали. Затем смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл). Растворитель удаляли и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 9/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твер-

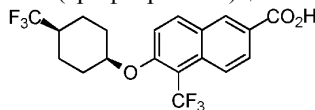
дого вещества (2,4 г, выход: 91%).

Стадия 3: метил 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоат



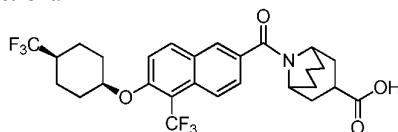
В автоклав вносили раствор 6-бром-1-(трифторметил)-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталина (1,32 г, 3,0 ммоль) в MeOH (50 мл) и затем PdCl<sub>2</sub>(dppf) (245 мг, 0,3 ммоль, 0,1 экв.) и TEA (1,26 мл, 9,0 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере CO (15 атм.). Затем смесь охлаждали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (750 мг, выход: 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.53 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.10 (dd, J = 2.0 Гц, J = 9.2 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 421,1.

Стадия 4: 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтойная кислота



К смеси метил 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата (750 мг, 1,78 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaOH (214 мг, 5,36 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток суспендировали в воде (3 мл) и подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Образовавшееся белое твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, выход: 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.57 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.20-8.18 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 1.6 Гц, J = 9.2 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 6H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 407,1.

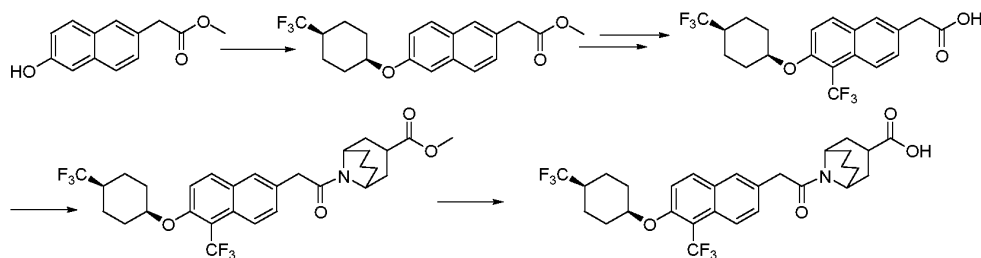
Стадия 5: 9-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



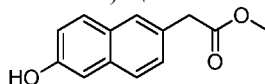
К раствору 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтойной кислоты (120 мг, 0,30 ммоль) в 3 мл DMF добавляли метил 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата HCl-соль (60 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.), НОВТ (1-гидроксibenзотриазол) (60 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.), TEA (91 мг, 0,9 ммоль, 3,0 экв.) и EDCI (N-этил-N'-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид) (85 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1) с получением желаемого сложного эфира в виде бесцветного масла (80 мг, выход: 63%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.24 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.89 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.55 (dd, J = 2.0 Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.88-4.86 (m, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 1H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.13-1.95 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 8H), 1.75-1.59 (m, 3H); МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 572,2.

К раствору полученного сложного эфира (80 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (5 мл, 1:1) добавляли LiOH (10 мг, 0,42 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (1 мл). Данную смесь подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O-0,05% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг, выход: 33%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.25 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.98-3.96 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 6H), 1.99-1.71 (m, 13H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 558,2.

Пример 106. 9-(2-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

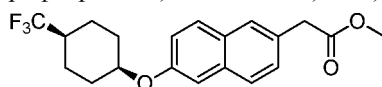


Стадия 1: метил 2-(6-гидрокси-нафталин-2-ил)ацетат



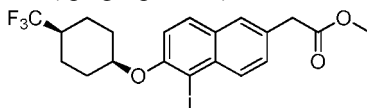
К раствору 2-(6-гидрокси-нафталин-2-ил)уксусной кислоты (830 мг, 4,1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4 капли концентрированной  $H_2SO_4$ . Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 16 ч и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (710 мг, выход: 80%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 2.0 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.62 (s, 3H). МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 216,9.

Стадия 2: метил 2-(6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетат



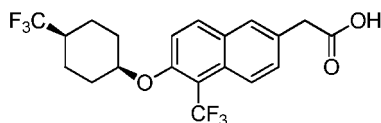
Смесь метил 2-(6-гидрокси-нафталин-2-ил)ацетата (710 мг, 3,28 ммоль), транс-4-(трифторметил)циклогексил метансульфоната (1,2 г, 4,93 ммоль, 1,5 экв.) и  $CS_2CO_3$  (1,6 г, 4,93 ммоль, 1,5 экв.) в трет-BuOH (10 мл) нагревали при температуре дефлегмации в течение 16 ч и затем охлаждали. Смесь вливали в 50 мл воды и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили и концентрировали с получением темно-коричневого твердого вещества (560 мг, выход: 50%), МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 353,1. Затем полученный неочищенный продукт подвергали дефлегмации в метаноле с добавлением концентрированной  $H_2SO_4$  для превращения данной кислоты в соответствующий сложный метиловый эфир. Продукт выделяли и очищали на силикагелевой колонке с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (535 мг, выход: 91%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.71 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 1.6 Гц, 8.4 Гц, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H). МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 367,1.

Стадия 3: метил 2-(5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетат



К раствору метил 2-(6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетата (535 мг, 1,46 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли NIS (361 мг, 1,60 ммоль, 1,1 экв.) и затем TFA (50 мг, 0,44 ммоль, 0,3 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (500 г, выход: 70%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 8.10 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 1.6 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 5H), 1.79-1.76 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H).

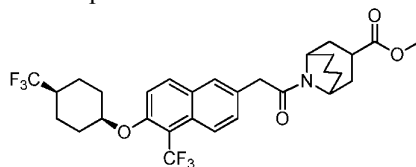
Стадия 4: 2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)уксусная кислота



Указанное в заголовке соединение получали из метил 2-(5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетата в соответствии с методикой синтеза 6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтойной кислоты.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.12 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.18-1.24 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 6H); МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 421,1.

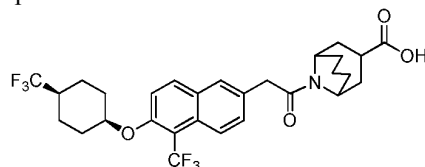
Стадия 5: метил 9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-

ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



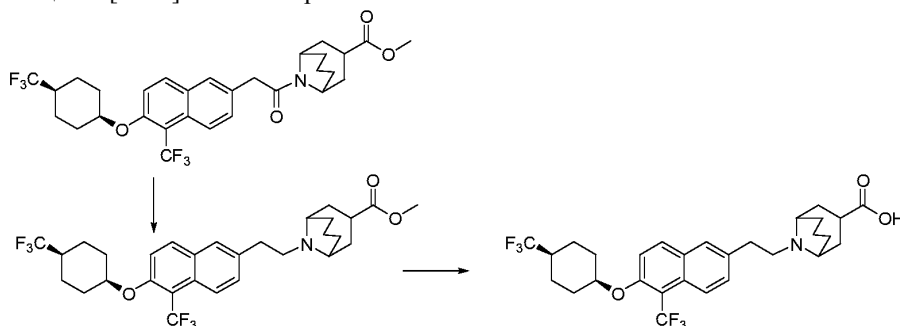
К раствору 2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)уксусной кислоты (200 мг, 0,476 ммоль, 1,0 экв.) и метил 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата HCl-соли (96 мг, 0,524 ммоль, 1,1 экв.) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) добавляли HATU (362 мг, 0,952 ммоль, 2,0 экв.) и затем TEA (96 мг, 0,952 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре и разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали DCM (20 мл  $\times$  3) и объединенные органические экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (220 мг, выход: 80%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.11 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 9.2 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd,  $J$  = 1.6 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.19-3.15 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 16H). МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 586,2.

Стадия 6: 9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

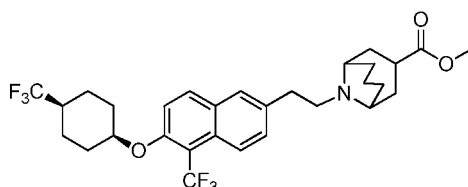


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 104, в виде белого твердого вещества (15 мг, выход: 23%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.14 (d,  $J$  = 8.4 Гц, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 9.2 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 4.98 (s, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.04-1.54 (m, 16H). МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 572,3.

Пример 107. 9-(2-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

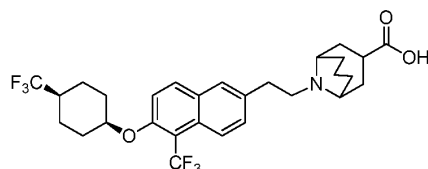


Стадия 1: метил 9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



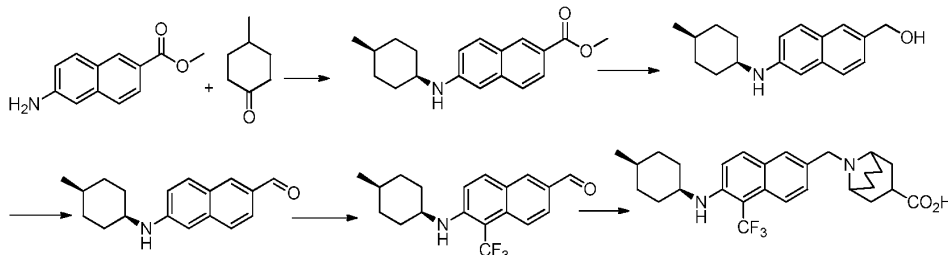
Смесь метил 9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (200 мг, 0,342 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{BH}_3/\text{THF}$  (3,4 мл, 1M, 3,42 ммоль, 10,0 экв.) в THF (5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 60°C и разбавляли водой (30 мл). Затем смесь экстрагировали DCM (30 мл  $\times$  3) и объединенные органические экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (60 мг, выход: 31%). МС-ИЭР (M+H) $^+$ : 572,1.

Стадия 2: 9-(2-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

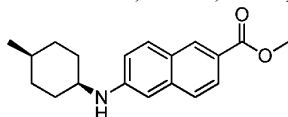


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 104, в виде белого твердого вещества (40 мг, выход: 69%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.19 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 6H), 2.22-2.01 (m, 5H), 1.90-1.70 (m, 8H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 558,1.

Пример 108. 9-((6-((цис-4-Метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.1.1]нонан-3-карбоновая кислота

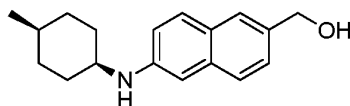


Стадия 1: метил 6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)-2-нафтоат



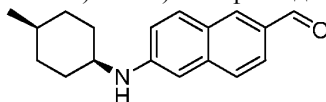
К раствору метил 6-амино-2-нафтоата (1,2 г, 6,0 ммоль, 1,0 экв.) и 4-метилциклогексанона (900 мг, 8,0 ммоль, 1,3 экв.) в DCE (20 мл) добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,6 г, 12,0 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{HOAc}$  (720 мг, 12,0 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $80^\circ\text{C}$  и затем охлаждали. Затем смесь распределяли между DCM (30 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта, который промывали  $\text{MeOH}$  (5 мл  $\times$  3) с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (712 мг, выход: 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.31-1.21 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 298,2.

Стадия 2: (6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)нафталин-2-ил)метанол



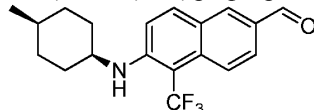
К раствору метил 6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (179 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (2 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (31 мг, 0,8 ммоль, 1,5 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $0^\circ\text{C}$  и гасили путем добавления  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ . Затем смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (130 мг, выход: 80%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 270,2.

Стадия 3: 6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)-2-нафталальдегид



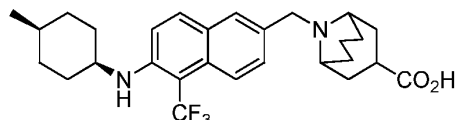
Смесь (6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)нафталин-2-ил)метанола (134 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{MnO}_2$  (440 мг, 5,0 ммоль, 10,0 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (81 мг, выход: 60%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 268,2.

Стадия 4: 6-((цис-4-метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид



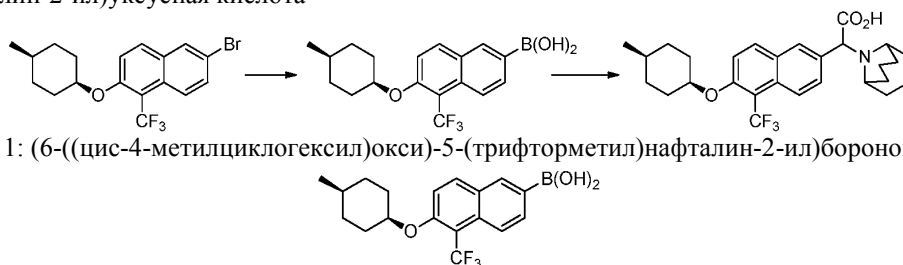
Смесь 6-((цис-4-(метил)циклогексил)амино)-2-нафталальдегида (400 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) и 1-трифторметил-1,3-дигидро-3,3-диметил-1,2-бензидоксола (см. публикацию M.S. Wiehn et al. J. Fluorine Chem. 131 (2010) P-951, содержание которой включено в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте) (741 мг, 2,25 ммоль, 1,5 экв.) в CAN (4 мл) нагревали в течение 16 ч при 80°C в герметично закрытой пробирке. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между DCM (30 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 6/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (200 мг, выход: 60%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 10.04 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 8.03 (dd, J = 1.6 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 336,2.

Стадия 5: 9-((6-((цис-4-метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



К смеси 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl-соли (26 мг, 0,12 ммоль) в THF (0,7 мл) добавляли триэтиламин (17 мкл, 0,12 ммоль), и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 6-((цис-4-метилциклогексил)амино)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид (34 мг, 0,10 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (28 мг, 0,13 ммоль) и уксусную кислоту (6,8 мкл, 0,12 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C. К смеси добавляли 3М раствор NaOH в воде (0,5 мл, 2 ммоль) и MeOH (0,8 мл). Реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при 100°C. Затем смесь нейтрализовали путем добавления 1н. HCl, фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением, после лиофилизации, желаемой кислоты в виде белого порошка (35 мг, выход: 58%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 7.83- 8.11 (m, 3H), 7.60 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 9.44 Гц, 1H), 4.50 - 4.73 (m, 2H), 3.92 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 2H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 2.47 - 2.65 (m, 2H), 1.99 - 2.38 (m, 6H), 1.45 - 1.96 (m, 9H), 1.12 - 1.36 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.42 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 489,1[M+H]<sup>+</sup>.

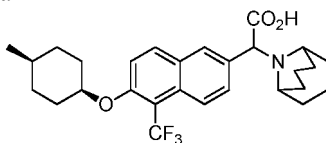
Пример 109. 2-(9-Азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-2-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)уксусная кислота



Стадия 1: (6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)бороновая кислота

К раствору 6-бром-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-(трифторметил)нафталина (774 мг, 2,00 ммоль), полученного из транс-4-метилциклогексанола в соответствии с методикой синтеза 6-бром-1-(трифторметил)-2-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталина, в THF (4 мл) при -78°C добавляли по каплям в атмосфере N<sub>2</sub> 2,5М н-бутиллитий в гексане (0,96 мл, 2,4 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Добавляли триизопропил борат (0,69 мл, 3,0 ммоль), и перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакцию останавливали путем добавления 1н. HCl и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке, используя для элюирования EtOAc/MeOH/AcOH (100:10:1), с получением желаемой бороновой кислоты в виде белого твердого вещества (234 мг, выход: 33%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.00 - 8.19 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 1.13, 8.69 Гц, 1H), 7.45 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 4.89 (br. s, 1H), 1.91- 2.15 (m, 2H), 1.59 - 1.79 (m, 2H), 1.38 - 1.57 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.29 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 353,1[M+H]<sup>+</sup>.

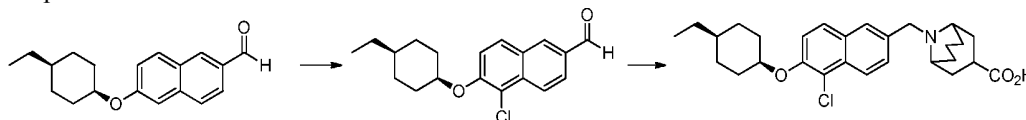
Стадия 2: 2-(9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-2-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)уксусная кислота



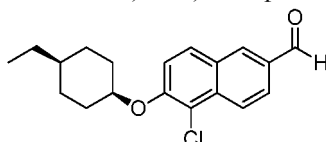
К смеси глиоксальной кислоты гидрата (21 мг, 0,23 ммоль) и (6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)бороновой кислоты (67 мг, 0,19 ммоль) в 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-

оле (2 мл) добавляли 9-азабицикло[3.3.1]нонана HCl-соль (46 мг, 0,28 ммоль). К полученной суспензии добавляли N,N-диизопропилэтиламин (50 мкл, 0,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем смесь очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемого продукта в виде белого порошка (3 мг, выход: 3%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.22 - 8.28 (m, 2H), 8.10 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 7.87 (d,  $J = 9.44$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.93 (br. s., 1H), 3.38 - 4.03 (m, 2H), 1.23- 2.35 (m, 21H), 0.95 (d,  $J = 5.29$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 490,1$  [M+H] $^+$ .

Пример 110. 9-((5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

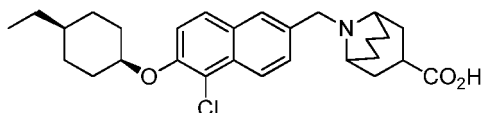


Стадия 1: 5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид



Раствор 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (1,41 г, 5,00 ммоль), N-хлорсукцинимид (801 мг, 6,00 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C. Затем смесь распределяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением желаемого альдегида в виде бледно-желтого твердого вещества (1,84 г, выход: 100%). ЖХ-МС:  $m/z = 317,0$  [M+H] $^+$ .

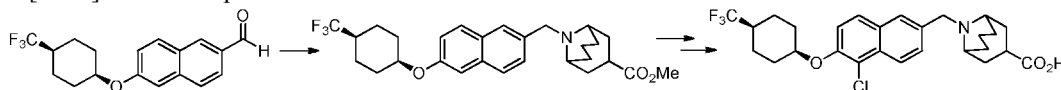
Стадия 2: 9-((5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



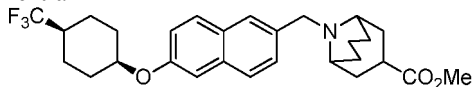
К смеси 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl-соли (46 мг, 0,21 ммоль) и 5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (56 мг, 0,15 ммоль) в THF (1 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (46 мг, 0,22 ммоль). Данный реакционный раствор нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C.

К полученной смеси добавляли 3М раствор NaOH в воде (0,8 мл, 2 ммоль) и MeOH (0,8 мл) и нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 10 мин при 100°C. Затем смесь нейтрализовывали путем добавления 1н. HCl. Фильтровали и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации TFA-соли желаемого продукта в виде белого порошка (47 мг, выход: 53%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J = 8.69$  Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 9.44$  Гц, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.89, 8.69$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.61- 4.75 (m, 2H), 3.64 (br. s., 2H), 3.41 (t,  $J = 9.25$  Гц, 1H), 2.56 (br. s., 2H), 1.42 - 2.39 (m, 16H), 1.17 - 1.40 (m, 3H), 0.93 (t,  $J = 6.99$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 470,0$  [M+H] $^+$ .

Пример 111. 9-((5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



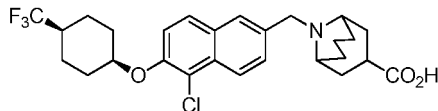
Стадия 1: метил 9-((6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



К смеси 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида (161 мг, 0,500 ммоль) и 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты метилового эфира в виде HCl-соли (132 мг, 0,600 ммоль) в THF (2 мл) добавляли уксусную кислоту (43 мкл, 0,76 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (159 мг, 0,750 ммоль). Затем данную реакционную смесь нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C. Смесь распределяли между EtOAc и солевым раствором. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагелевой колонке с получением желаемого сложного эфира в виде бесцветного масла (215 мг, выход: 88%). ЖХ-МС:  $m/z = 490,1$  [M+H] $^+$ .

Стадия 2: 9-((5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-

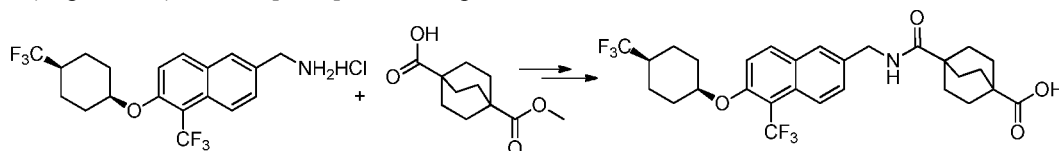
азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Раствор метил 9-((6-((cis-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (98 мг, 0,20 ммоль), N-хлорсукцинимид (41 мг, 0,31 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) нагревали с использованием микроволнового излучения в течение 20 мин при 80°C. Затем смесь очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением сложноефирного промежуточного соединения (53 мг, выход: 42%). ЖХ-МС:  $m/z = 524,0$   $[M+H]^+$ .

Полученный сложный эфир растворяли в THF (0,6 мл) и MeOH (0,6 мл), добавляли 3М раствор NaOH в воде (0,2 мл, 0,6 ммоль) и нагревали при 50°C (на электроплитке) в течение 1 ч. Затем смесь нейтрализовали путем добавления 1н. HCl и очищали путем ВЭЖХ (TFA методика) с получением после лиофилизации желаемого продукта в виде белого порошка (34 мг, выход: 64%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.93 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.65 (d,  $J = 15.56$  Гц, 2H), 3.36-3.46 (m, 1H), 2.58 (d,  $J = 9.29$  Гц, 2H), 2.02-2.38 (m, 9H), 1.64-2.01 (m, 8H); ЖХ-МС:  $m/z = 510,0$   $[M+H]^+$ .

Пример 112. 4-(((5-(Трифторметил)-6-((cis-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)карбамоил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



К раствору (5-(трифторметил)-6-((cis-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метанамина гидрохлоридной соли (100 мг, 0,25 ммоль) в 2 мл DMF добавляли 4-(метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту (60 мг, 0,28 ммоль, 1,1 экв.), НОВТ (51 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.), TEA (76 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и EDCI (73 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50/1) с получением соответствующего сложного метилового эфира в виде бесцветного масла (56 мг, выход: 37%). МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 586,2.

К раствору полученного сложного эфира (56 мг, 0,096 ммоль) в MeOH/ $H_2O$  (5 мл, 1:1) добавляли NaOH (12 мг, 0,287 ммоль, 3,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в воде (1 мл). Смесь подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Полученную смесь очищали путем обратнофазовой ВЭЖХ (MeCN/ $H_2O$ -0,05% TFA) с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, выход: 55%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.01 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 18H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 572,1.

Пример 113. N-(6-((cis-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-1-аминоиндан-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.43 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.17 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.03 (dd,  $J = 2.4$  Гц, 9.6 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 7.55 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 5.74-5.71 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.27-2.24 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 566,2.

Пример 114. N-(6-((cis-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-6-аминоиндол-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.44 (s, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.05 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 8.02 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 7.28 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 6H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 565,1.

Пример 115. N-(6-((cis-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкарбонил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.14 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 7.58 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 9.6 Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.97-1.60 (m, 14H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 544,1.

Пример 116. N-(6-((cis-4-трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-илкар-

бонил)декагидроизохинолин-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.22 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.18-2.15 (m, 2H), 2.02-1.48 (m, 13H), 1.45-1.30 (m, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 572,2.

Пример 117. 2-(2-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 106.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.13 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6 Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70-4.69 (m, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 3.90 (AB, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.29-2.16 (m, 3H), 2.00-1.61 (m, 14H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 558,1.

Пример 118. 2-(2-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)ацетил)-2-азабицикло[1.2.3]октан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 106.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.53 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 7.78-7.51 (m, 3H), 5.05 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.13-1.56 (m, 15H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 512,3.

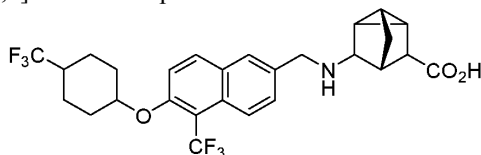
Пример 119. 4-(((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)аминометил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 85.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.16 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0 Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 12H), 1.45-1.41 (m, 6H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 558,2.

Пример 120. 4-(((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-2-гидоксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 85.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.15 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 1.6 Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 2.35-2.09 (m, 5H), 1.92-1.81 (m, 8H), 1.79-1.61 (m, 6H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 559,9.

Пример 121. 7-(((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)трицикло[3.1.1,0]гептан-5-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 85.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.16 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 2.0 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34-4.31 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.91 (s, 0.5H), 2.60 (s, 0.5H), 2.55 (s, 0.5H), 2.49 (s, 0.5H), 2.21-2.02 (m, 3H), 1.78-1.45 (m, 11H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 528,1.

Пример 122. 8-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.22 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 7H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 9H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 543,9.

Пример 123. 3-(((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)-7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан-4-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 85.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.30 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 3H), 1.84-1.60 (m, 8H), 1.33-1.06 (m, 5H), 0.97 (s, 6H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 557,9.

Пример 124. 8-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93.  
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.31 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 8.03 (d, J = 1.89 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 1.89, 9.06 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.44 Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.42 Гц, 1H), 4.41 (q, J = 6.67 Гц, 1H), 3.49 (d, J = 6.04 Гц, 1H), 2.88 - 3.06 (m, 1H), 2.48 - 2.61 (m, 1H), 1.90 - 2.40 (m, 9H), 1.84 (d, J = 6.42 Гц, 3H), 1.72 (t, J = 12.84 Гц, 2H), 1.37 - 1.61 (m, 5H), 0.97 (d, J = 5.29 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 490,3 [М+Н]<sup>+</sup>.

Пример 125. 9-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 104.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 7.98 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.61 (dd,  $J = 1.76, 9.04$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.90 - 4.98 (m, 2H), 4.01 (br. s., 1H), 3.31- 3.45 (m, 1H), 1.85 - 2.25 (m, 10H), 1.63- 1.82 (m, 4H), 1.40 - 1.60 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 5.52$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 504,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 126. 9-((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-аза-7-оксабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 97.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 8.08 - 8.19 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J = 1.76, 9.04$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.80 (br. s., 2H), 3.75 - 4.08 (m, 1H), 3.70 - 3.85 (m, 1H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 3.18 - 3.26 (m, 2H), 2.33- 2.38 (m, 2H), 1.96 - 2.13 (m, 2H), 1.70 (t,  $J = 13.18$  Гц, 2H), 1.37 - 1.60 (m, 5H), 0.96 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 492,2[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 127. 8-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58 (d,  $J = 6.27$  Гц, 1H), 4.09 (dd,  $J = 3.01, 11.55$  Гц, 1H), 3.41 (d,  $J = 2.01$  Гц, 1H), 2.84 - 3.03 (m, 1H), 2.35 - 2.65 (m, 2H), 2.01- 2.32 (m, 8H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 1.70 (t,  $J = 13.05$  Гц, 2H), 1.35 - 1.59 (m, 5H), 0.96 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 504,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 128. 9-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.33 (br. s., 1H), 8.06 - 8.22 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.78$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.97 (br. s., 1H), 4.72 - 4.95 (m, 1H), 4.18 - 4.32 (m, 1H), 3.30 - 3.49 (m, 1H), 3.09 - 3.23 (m, 1H), 1.37 - 2.63 (m, 21H), 0.98 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H), 0.77 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 518,3 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 129. 9-((6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-7-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 97.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.07 - 8.18 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.78$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.55 - 4.72 (m, 2H), 4.48 - 4.53 (m, 1H), 4.02 - 4.30 (m, 1H), 3.62 - 3.81 (m, 2H), 2.22 - 2.88 (m, 4H), 1.80 - 2.28 (m, 7H), 1.70 (t,  $J = 13.05$  Гц, 2H), 1.36 - 1.59 (m, 5H), 0.96 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 506,3 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 130. 8-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 94.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.33 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.04 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.73 (dd,  $J = 1.63, 9.16$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.51- 4.63 (m, 1H), 4.41 (q,  $J = 6.53$  Гц, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 1H), 2.89 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.66 (m, 1H), 2.12 - 2.41 (m, 4H), 1.91- 2.10 (m, 5H), 1.84 (d,  $J = 6.78$  Гц, 3H), 1.72 (t,  $J = 13.05$  Гц, 2H), 1.39 - 1.60 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 490,2 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 131. 8-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 95.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.31 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.76, 9.04$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.47 - 4.61 (m, 1H), 4.39 (q,  $J = 6.53$  Гц, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.95 (tt,  $J = 6.09, 11.73$  Гц, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.38 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d,  $J = 6.53$  Гц, 3H), 1.70 (t,  $J = 13.18$  Гц, 2H), 1.36 - 1.58 (m, 5H), 0.96 (d,  $J = 5.77$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 490,3 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 132. 9-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 99.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.43 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.07 (dd,  $J = 9.41, 15.69$  Гц, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11- 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d,  $J = 6.53$  Гц, 3H), 1.71 (t,  $J = 13.43$  Гц, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.02$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 486,1 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 133. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 99.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.44 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41- 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51-4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Гц, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Гц, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 134. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 99.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.41 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.98 - 8.13 (m, 2H), 7.42 - 7.77 (m, 3H), 4.87 - 4.92 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.89 - 3.08 (m, 1H), 2.42 - 2.63 (m, 2H), 1.96 - 2.23 (m, 8H), 1.71 (t, J = 13.43 Гц, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.23- 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 135. 9-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.45 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 8.00 - 8.14 (m, 2H), 7.41- 7.78 (m, 3H), 4.87-4.94 (m, 1H), 4.69 - 4.79 (m, 1H), 4.20 - 4.31 (m, 1H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 3.07 - 3.21 (m, 1H), 1.80 - 2.63 (m, 13H), 1.48 - 1.78 (m, 6H), 1.24 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Гц, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 500,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 136. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 133, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.44 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41- 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51- 4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Гц, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Гц, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 137. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 133, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.44 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.41- 7.76 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51- 4.61 (m, 1H), 4.38 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 6.12, 11.70 Гц, 1H), 2.47 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.36 (m, 4H), 1.89 - 2.09 (m, 5H), 1.83 (d, J = 6.78 Гц, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 2H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 472,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 138. 9-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 132, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.43 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Гц, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11- 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Гц, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Гц, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 139. 9-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 132, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.43 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.07 (dd, J = 9.41, 15.69 Гц, 2H), 7.40 - 7.79 (m, 3H), 4.99 - 5.26 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11- 4.27 (m, 1H), 3.34 - 3.46 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 1.82 - 2.63 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.53 Гц, 3H), 1.71 (t, J = 13.43 Гц, 3H), 1.49 - 1.63 (m, 3H), 1.25 - 1.32 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.02 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 140. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 99, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.45 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51- 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 - 2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 141. 8-(1-(5-(Дифторметил)-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 99, и очищали путем хиральной хроматографии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.45 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 - 7.78 (m, 3H), 4.89 (br. s., 1H), 4.51- 4.65 (m, 1H), 4.07 (dd, J = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.86 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.64 (m, 1H), 2.35 - 2.48 (m, 1H), 1.86 -

2.33 (m, 10H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.46 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.27 Гц, 3H), 0.79 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 486,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 142. 9-((6-((цис-4-Трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 83.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 7.97 - 8.07 (m, 1H), 7.80 - 7.93 (m, 2H), 7.53 - 7.66 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.20 - 7.30 (m, 1H), 4.88 - 4.94 (m, 1H), 4.59 - 4.74 (m, 2H), 3.55 - 3.74 (m, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 1H), 2.47 - 2.71 (m, 2H), 1.99 - 2.37 (m, 9H), 1.56 - 1.95 (m, 8H); ЖХ-МС: m/z = 476,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 143. Метил 2-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7R,9aR)-октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8.27 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.89 - 8.02 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.16 - 4.39 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (d, J = 11.80 Гц, 1H), 3.36 - 3.55 (m, 2H), 3.07 - 3.32 (m, 5H), 2.68 - 2.84 (m, 2H), 2.35 (d, J = 12.30 Гц, 1H), 2.05 - 2.28 (m, 3H), 1.52 - 1.97 (m, 9H); ЖХ-МС: m/z = 573,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 144. 3-(4-{[5-Трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}бицикло[2.2.2]окт-1-ил)карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 86.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 12.29 (br. s., 1H), 8.84 (br. s., 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.06 - 8.16 (m, 2H), 7.65 - 7.76 (m, 2H), 5.10 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 2H), 2.39 - 2.47 (m, 1H), 2.04 (d, J = 12.80 Гц, 2H), 1.88 (s, 12H), 1.53 - 1.78 (m, 7H); ЖХ-МС: m/z = 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 145. 2-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-(7R,9aR)-октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ: 8.28 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.89 - 8.02 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.18 - 4.41 (m, 2H), 3.22 - 3.74 (m, 6H), 2.87 (br. s., 1H), 2.67 (s, 1H), 2.03 - 2.37 (m, 5H), 1.55 - 1.96 (m, 10H); ЖХ-МС: m/z = 559,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 146. 2-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.3]гептан-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8.23 (dd, J = 2.89, 9.41 Гц, 1H), 8.02 - 8.18 (m, 2H), 7.61 - 7.79 (m, 2H), 5.11 (br. s., 1H), 4.45 (d, J = 5.52 Гц, 1H), 4.27 - 4.39 (m, 2H), 3.89 - 4.24 (m, 2H), 3.13 (br. s., 1H), 2.74 - 3.00 (m, 1H), 2.27 - 2.46 (m, 4H), 1.97 - 2.11 (m, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 1H), 1.54 - 1.80 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 147. N-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-аминоиндан-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.38 (br. s., 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 7.96 (dd, J = 1.13, 7.91 Гц, 1H), 7.77 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.30 - 4.55 (m, 2H), 3.13 - 3.29 (m, 1H), 2.90 - 3.08 (m, 1H), 2.55 - 2.70 (m, 1H), 2.30 - 2.45 (m, 2H), 2.04 (d, J = 12.80 Гц, 2H), 1.54 - 1.81 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 552,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 148. 3-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 9.75 - 9.97 (m, 1H), 8.22 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 12.55 Гц, 2H), 7.71 (d, J = 9.29 Гц, 2H), 5.12 (br. s., 1H), 4.52 (br. s., 2H), 3.58 (br. s., 4H), 2.36 - 2.46 (m, 1H), 2.21 (br. s., 2H), 1.89 - 2.11 (m, 3H), 1.52 - 1.81 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 149. 2-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаспиро[3.2]гексан-5-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.27 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 2H), 4.04 - 4.52 (m, 4H), 2.08 - 2.37 (m, 3H), 1.99 (dd, J = 5.77, 9.04 Гц, 1H), 1.65 - 1.90 (m, 6H), 1.41 (dd, J = 5.52, 9.04 Гц, 1H), 1.23 - 1.35 (m, 1H); ЖХ-МС: m/z = 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 150. N-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)декагидроизохинолин-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.27 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.57 - 7.71 (m, 2H), 5.03 (br. s., 1H), 4.40 - 4.59 (m, 2H), 3.36 (br. s., 1H), 3.09 - 3.28 (m, 2H), 2.52 - 2.74 (m, 2H), 2.28 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 2.17 (d, J = 12.05 Гц, 2H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 1.69 - 1.88 (m, 10H), 1.35 - 1.55 (m, 3H); ЖХ-МС: m/z = 558,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 151. 3-((6-((цис-4-Трифторметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло

## [3.3.1]нонан-9-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.28 (d, J = 7.53 Гц, 1H), 8.17 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.05- 8.12 (m, 1H), 7.71 (ddd, J = 1.63, 9.10, 13.62 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.48 (d, J = 14.31 Гц, 2H), 3.37 - 3.69 (m, 4H), 2.50 - 2.80 (m, 3H), 2.11- 2.38 (m, 3H), 1.61- 2.05 (m, 12H); ЖХ-МС: m/z = 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 152. N-(5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-4-аминобицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.27 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.14 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 2.01, 9.04 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 2.14 - 2.36 (m, 5H), 1.96 - 2.13 (m, 6H), 1.86 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.86 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 153. N-(5-трифторметил-6-(4-трифторметил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил)-1-аминоадамантан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.22 - 8.31 (m, 1H), 8.10 - 8.18 (m, 1H), 8.03 (d, J = 1.51 Гц, 1H), 7.63- 7.70 (m, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.37 (s, 2H), 2.39 (br. s., 2H), 2.27 (td, J = 7.69, 11.23 Гц, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 4H), 1.96 - 2.11 (m, 6H), 1.65 - 1.94 (m, 10H); ЖХ-МС: m/z = 570,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 154. 3-(5-Трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.0]октан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.27 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 (br. s., 1H), 7.53- 7.72 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.51 (d, J = 2.76 Гц, 2H), 3.72 (br. s., 1H), 3.37 - 3.59 (m, 1H), 2.73- 3.25 (m, 5H), 2.08 - 2.38 (m, 4H), 1.55 - 2.05 (m, 9H); ЖХ-МС: m/z = 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 155. 2-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-((9S,9aR)-октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-9-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.17 (d, J = 7.53 Гц, 1H), 8.06 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.58 - 7.69 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 3.65 - 4.03 (m, 3H), 3.37 - 3.64 (m, 3H), 3.06 - 3.22 (m, 3H), 2.91- 3.05 (m, 1H), 2.52 - 2.89 (m, 1H), 2.07 - 2.45 (m, 4H), 1.64 - 2.04 (m, 11H); ЖХ-МС: m/z = 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 156. 8-((6-((4,4-Дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 98. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.25 - 8.33 (m, 1H), 8.18 (d, J=9.29Гц, 1H), 8.09 (d, J = 1.26 Гц, 1H), 7.69 - 7.76 (m, 1H), 7.61- 7.68 (m, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.03 (br. s., 2H), 2.89 - 3.06 (m, 1H), 2.43 - 2.60 (m, 2H), 1.87 - 2.29 (m, 14H); ЖХ-МС: m/z = 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 157. 2-(5-Трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-2-аза-6-оксаспиро[3.4]октан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.26 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 1.51 Гц, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.46 - 4.62 (m, 3H), 3.98 - 4.44 (m, 6H), 2.58 - 2.70 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 5.15, 13.43 Гц, 1H), 2.07 - 2.36 (m, 3H), 1.65 - 1.90 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 158. (1R,5S,7r)-3-((2-(4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.28 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 - 8.10 (m, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.46 (s, 2H), 3.35 - 3.74 (m, 3H), 2.87 - 3.26 (m, 2H), 2.03 - 2.53 (m, 7H), 1.68 - 1.96 (m, 10H); ЖХ-МС: m/z = 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 159. N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-3-(азетидин-3-ил)циклогексан-1-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.26 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.39 - 4.63 (m, 2H), 3.93- 4.30 (m, 4H), 2.52 - 2.79 (m, 1H), 2.08 - 2.37 (m, 4H), 1.52- 2.06 (m, 11H), 1.13- 1.50 (m, 2H), 0.98 (q, J = 12.30 Гц, 1H), 0.75 - 0.90 (m, 1H); ЖХ-МС: m/z = 558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 160. 8-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 101. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.67 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.34 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 4.60 (s, 2H), 4.25 (br. s., 2H), 3.05 (tt, J = 5.80, 12.14 Гц, 1H), 2.08 - 2.55 (m, 11H), 1.68 - 1.89 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 531,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 161. 2-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-2-аза-5-оксаспиро[5.4]декан-8-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 1.63- 2.39 (m, 14H), 2.87 - 3.08 (m, 1H), 3.21 (br. s., 2 H), 3.34 - 3.47 (m, 1H), 3.80 - 3.98 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 5.03 (br. s., 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 9.04$ , 1.76 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H); ЖХ-МС:  $m/z = 560,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 162. N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.76$ , 9.04 Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.47 (s, 2H), 2.81 (tt,  $J = 6.24$ , 11.95 Гц, 1H), 2.49 (br. s., 2H), 2.10 - 2.35 (m, 3H), 1.63- 1.97 (m, 15H); ЖХ-МС:  $m/z = 544,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 163. N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.06 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.69 (dd,  $J = 1.76$ , 9.04 Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.54$  Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.43 (s, 2H), 2.54 - 2.76 (m, 3H), 2.10 - 2.37 (m, 3H), 1.59 - 2.06 (m, 15H); ЖХ-МС:  $m/z = 544,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 164. N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-1-амино-3,5-диметиладамантан.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.27 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 8.14 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 1.51$  Гц, 1H), 7.65 (dd,  $J = 1.88$ , 9.16 Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.34 (s, 2H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.62 - 1.95 (m, 13H), 1.39 - 1.55 (m, 4H), 1.23- 1.36 (m, 2H), 0.95 - 1.04 (m, 6H); ЖХ-МС:  $m/z = 554,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 165. 7-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.30 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.17 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.09 (d,  $J = 2.76$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 2.01$ , 9.04 Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.39 - 4.60 (m, 2H), 4.28 - 4.37 (m, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.34 - 3.91 (m, 1H), 2.56 - 2.71 (m, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.12 - 2.37 (m, 4H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 1.91- 1.98 (m, 1H), 1.68 - 1.89 (m, 7H); ЖХ-МС:  $m/z = 516,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 166. N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-аминобицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.08 (d,  $J = 1.26$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 2.01$ , 9.04 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.45 (s, 2H), 3.18 - 3.25 (m, 1H), 2.59 - 2.71 (m, 1H), 2.04 - 2.38 (m, 9H), 1.59 - 1.90 (m, 10H), 1.36 - 1.56 (m, 2H); ЖХ-МС:  $m/z = 558,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 167. 9-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-аза-7-оксабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 1.76$ , 9.04 Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.10 (br. s., 2H), 3.70 - 3.86 (m, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 2.04 - 2.88 (m, 8H), 1.58 - 1.90 (m, 7H); ЖХ-МС:  $m/z = 558,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 168. 9-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.10 - 8.19 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J = 2.01$ , 9.04 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (s, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.47 - 2.63 (m, 2H), 1.96 - 2.37 (m, 9H), 1.62 - 1.95 (m, 10H); ЖХ-МС:  $m/z = 500,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 169. 9-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.08 - 8.21 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 1.51$ , 9.04 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.41- 4.73 (m, 3H), 3.98 - 4.34 (m, 1H), 3.69 (br. s., 2H), 2.79 (d,  $J = 15.81$  Гц, 1H), 2.50 (br. s., 1H), 1.65 - 2.37 (m, 15H); ЖХ-МС:  $m/z = 560,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 170. 9-(5-Трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.31 (d,  $J = 7.53$  Гц, 1H), 8.13- 8.21 (m, 2H), 7.79 (dd,  $J = 2.01$ , 9.04 Гц,

1H), 7.61 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 2H), 3.36 (d, J = 3.26 Гц, 1H), 2.60 - 2.77 (m, 3H), 2.08 - 2.46 (m, 7H), 1.65 - 1.91 (m, 6H); ЖХ-МС: m/z = 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 171. 9-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 97. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.26 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 7.73 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 9.54 Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.58 - 4.77 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.55 Гц, 2H), 3.35 - 3.51 (m, 1H), 2.57 (d, J = 8.53 Гц, 2H), 1.98 - 2.40 (m, 8H), 1.90 (dd, J = 5.65, 14.43 Гц, 1H), 1.52 - 1.79 (m, 5H), 1.22 - 1.51 (m, 5H), 0.85 - 0.99 (m, 3H); ЖХ-МС: m/z = 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 172. 8-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 97. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.27 (d, J = 8.28 Гц, 1H), 8.02 - 8.18 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.88 - 3.06 (m, 1H), 2.42 - 2.60 (m, 2H), 1.96 - 2.25 (m, 8H), 1.20 - 1.77 (m, 9H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 490,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 173. 8-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 1.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 1.38, 9.16 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50 - 4.61 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 2.88 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.62 (m, 1H), 2.08 - 2.41 (m, 7H), 1.65 - 2.06 (m, 12H); ЖХ-МС: m/z = 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 174. 8-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота, энантиомер 2.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.01 - 8.20 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.50 - 4.61 (m, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 2.95 (tt, J = 6.09, 11.73 Гц, 1H), 2.47 - 2.62 (m, 1H), 2.07 - 2.44 (m, 7H), 1.64 - 2.05 (m, 12H); ЖХ-МС: m/z = 544,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 175. 9-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.30 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.04 - 8.19 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.00 - 5.28 (m, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.20 (d, J = 12.05 Гц, 1H), 3.38 (dd, J = 6.02, 11.80 Гц, 1H), 3.17 (d, J = 14.31 Гц, 1H), 2.29 - 2.62 (m, 3H), 1.52 - 2.28 (m, 16H), 1.23 - 1.51 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 518,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 176. 8-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.20 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.61 (dd, J = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.49 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.40 - 4.51 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.29 - 3.43 (m, 1H), 2.76 - 2.94 (m, 1H), 2.36 - 2.52 (m, 1H), 1.77 - 2.31 (m, 9H), 1.66 - 1.75 (m, 3H), 1.43 - 1.65 (m, 4H), 1.13 - 1.42 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 177. 9-(1-(6-((цис-4-Трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 7.53 Гц, 1H), 8.04 - 8.22 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd, J = 3.39, 11.42 Гц, 1H), 4.26 (d, J = 12.05 Гц, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.06 - 3.20 (m, 1H), 1.54 - 2.63 (m, 21H), 0.75 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 572,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 178. 8-(1-(6-((цис-4-Трифторметилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.02 Гц, 1H), 4.09 (dd, J = 2.89, 11.42 Гц, 1H), 3.41 (d, J = 2.76 Гц, 1H), 2.86 - 3.03 (m, 1H), 1.65 - 2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 558,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 179. 9-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 7.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 2H), 7.74 (d, J = 8.28 Гц,

1H), 7.59 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.89 - 5.01 (m, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 3.05 - 3.23 (m, 1H), 1.82 - 2.61 (m, 13H), 1.52 - 1.80 (m, 5H), 1.23 - 1.52 (m, 5H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.76 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 532,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 180. 8-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 7.98 - 8.09 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 1.63, 9.16 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 2.85 - 3.05 (m, 1H), 1.86 - 2.63 (m, 12H), 1.54 - 1.76 (m, 4H), 1.38 - 1.52 (m, 2H), 1.25 - 1.37 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 518,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 181. 8-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.26 - 8.32 (m, 1H), 8.12 - 8.21 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 2.01, 9.04 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 1.62 - 2.75 (m, 19H); ЖХ-МС: m/z = 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 182. 9-(1-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-хлорнафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 94. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 4.91 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 7.78 (d, J = 8.69 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 5.00 - 5.31 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.35 - 3.48 (m, 1H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 1.43 - 2.67 (m, 21H), 1.20 - 1.42 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.18 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 484,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 183. 9-((5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 110. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.30 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.06 Гц, 1H), 4.87 - 4.91 (m, 1H), 4.59 - 4.77 (m, 2H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 2.48 - 2.75 (m, 2H), 1.80 - 2.36 (m, 9H), 1.42 - 1.78 (m, 8H), 0.97 (d, J = 4.91 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 456,0 [M+H]<sup>+</sup>.

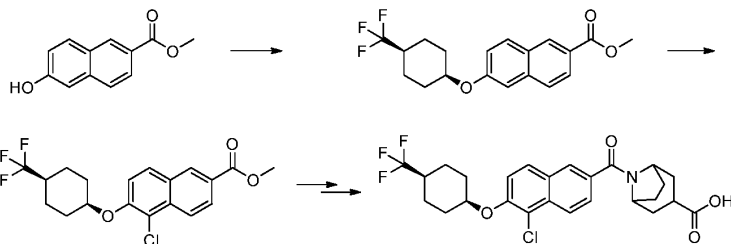
Пример 184. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 110. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.38 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Гц, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 1H), 1.75 - 2.37 (m, 12H), 1.45 - 1.73 (m, 6H), 1.23 - 1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 470,0 [M+H]<sup>+</sup>.

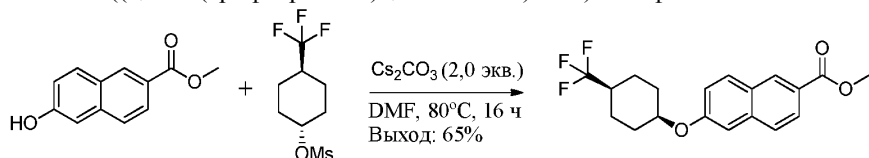
Пример 185. 8-((5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 110. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.30 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.70 (dd, J = 1.51, 8.78 Гц, 1H), 7.52 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.36 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.97 (t, J = 6.02 Гц, 1H), 2.42 - 2.63 (m, 2H), 1.97 - 2.24 (m, 8H), 1.43 - 1.73 (m, 6H), 1.20 - 1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 456,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 186. 8-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

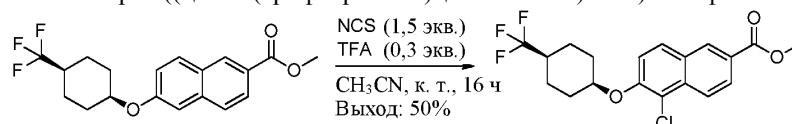


Стадия 1: метил 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоат



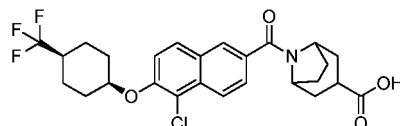
Смесь метил 6-гидрокси-2-нафтоата (14,0 г, 70,0 ммоль, 1,0 экв.), цис-4-(трифторметил)циклогексил метансульфоната (21,0 г, 84,0 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45,0 г, 140,0 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (150 мл) нагревали в течение 16 ч при 80°C и затем охлаждали. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл  $\times$  3). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (с использованием в качестве элюента петролейного эфира) с выходом метил 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата в виде желтого твердого вещества (13,0 г, выход: 65%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (s, 1H), 8.01 (d,  $J$ =8.8 Гц, 1H), 7.85 (d,  $J$ =8.8 Гц, 1H), 7.71 (d,  $J$ =8.8 Гц, 1H), 7.22 (dd,  $J$ =2.4 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.65-1.59 (m, 2H). ЖХ-МС:  $m/z$  = 353,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: метил 5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоат



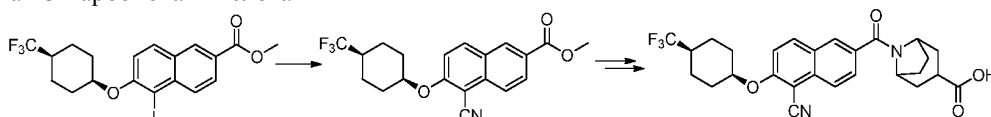
К смеси метил 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата (1,75 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (N-хлорсукцинимид) (1,05 г, 7,5 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли TFA (170 мг, 1,5 ммоль, 0,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и гасили водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (50 мл). Затем смесь экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  2). Органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 50:1) с выходом метил 5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата в виде желтого твердого вещества (900 мг, выход: 50%). ЖХ-МС:  $m/z$  = 387,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3: 8-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

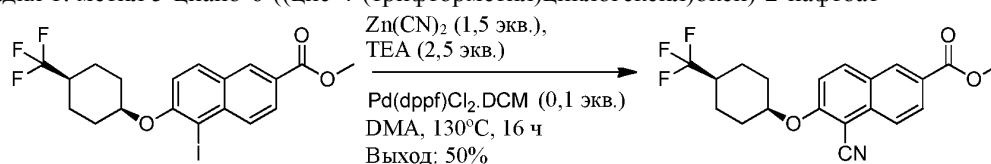


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.15 (d,  $J$  = 8.8 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 9.6 Гц, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.8 Гц, 1H), 7.38 (d,  $J$  = 9.6 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 6H), 1.88-1.55 (m, 11H). ЖХ-МС:  $m/z$  = 510,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 187. 8-(1-(5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

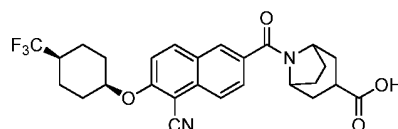


Стадия 1: метил 5-циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоат



Смесь метил 5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата (2,4 г, 5,0 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (870 мг, 7,5 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (1,3 г, 12,5 ммоль, 2,5 экв.) в DMA (15 мл) 3 раза продували азотом и затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (410 мг, 0,5 ммоль, 0,1 экв.) и DCM. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 130°C и затем охлаждали. Смесь разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (100 мл  $\times$  3). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с выходом метил 5-циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоата в виде желтого твердого вещества (900 мг, выход: 50%). ЖХ-МС:  $m/z$  = 378,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

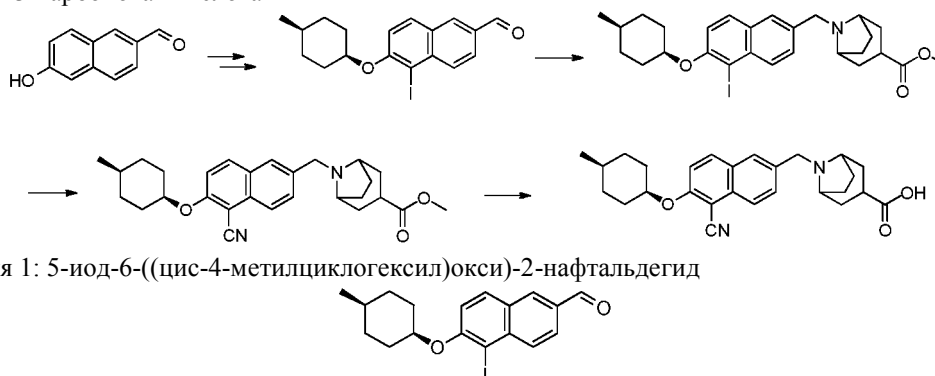
Стадия 2: 8-(1-(5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.78 (d,  $J = 10.0$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.32-1.83 (m, 18H). ЖХ-МС:  $m/z = 501,2[\text{M}+\text{H}]^+$ .

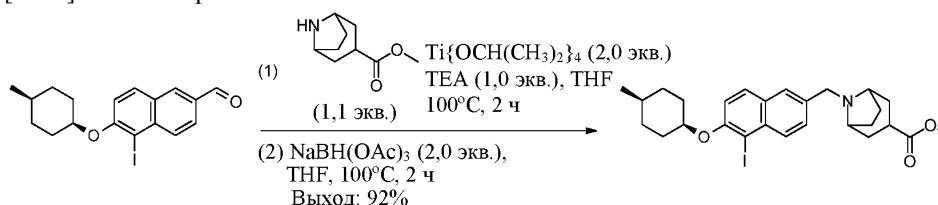
Пример 188. 8-((5-Иодо-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: 5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид

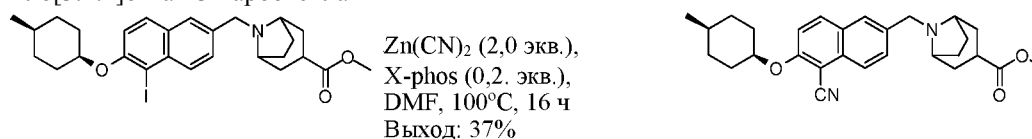
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. ЖХ-МС:  $m/z = 395,1 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: метил 8-((5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



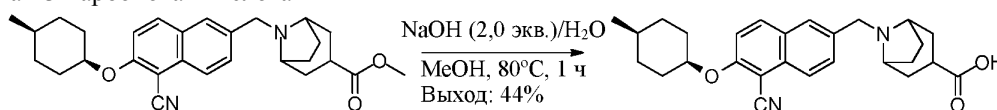
К смеси 5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида (130 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.), ТЕА (50 мг, 0,50 ммоль, 1,5 экв.) и метил 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (62 мг, 0,36 ммоль, 1,1 экв.) в THF (2 мл) добавляли  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (188 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $100^\circ\text{C}$  и затем охлаждали. Добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (140 мг, 0,66 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  дополнительно в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали путем обратнотазовой ВЭЖХ ( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05% TFA) с получением метил 8-((5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход: 92%). ЖХ-МС:  $m/z = 548,2 [\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3: метил 8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



К смеси метил 8-((5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (130 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (55 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.) и X-phos (23 мг, 0,048 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали и фильтрат очищали путем обратнотазовой ВЭЖХ ( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05% TFA) с получением метил 8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход: 37%). ЖХ-МС:  $m/z = 447,3[\text{M}+\text{H}]^+$ .

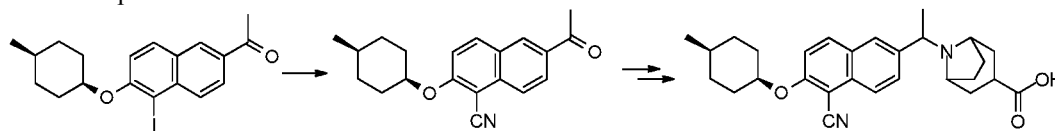
Стадия 4: 8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



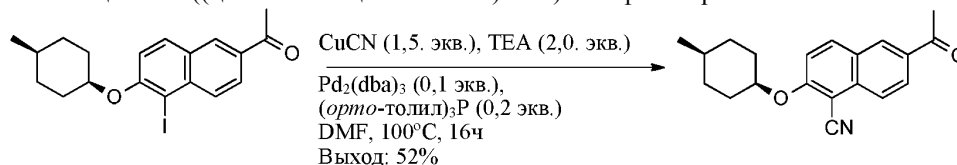
К раствору метил 8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (40 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (7 мг, 0,18 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при

80°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Затем смесь сразу очищали путем обратнотазовой ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O-0,05% TFA) с получением 8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (17 мг, выход: 44%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.21 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.85-3.81 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 5H), 1.01 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 189. 8-(1-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

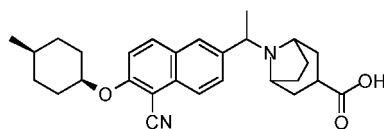


Стадия 1: 6-ацетил-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-нафтонитрил



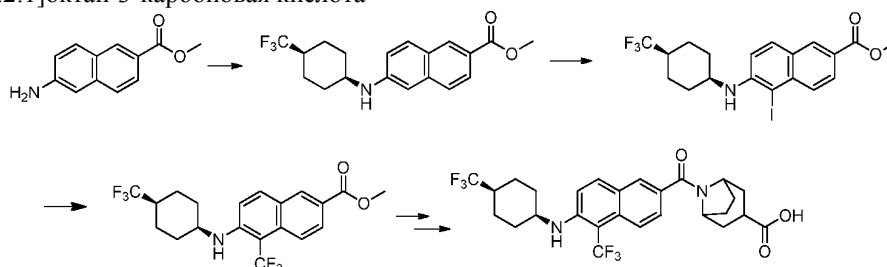
К смеси 1-(5-иод-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этанона (690 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.), CuCN (226 мг, 2,54 ммоль, 1,5 экв.), TEA (342 мг, 3,38 ммоль, 2,0 экв.) и (ортотоллил)<sub>3</sub>P (103 мг, 0,34 ммоль, 0,2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (155 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (15 мл × 3). Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10:1) с получением 6-ацетил-2-((цис-4-метилциклогексил)окси)-1-нафтонитрила в виде желтого твердого вещества (270 мг, выход: 52%). ЖХ-МС: m/z = 308,2[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2: 8-(1-(5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

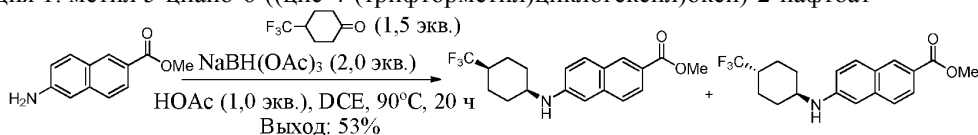


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 102. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.20 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 6H), 1.86-1.71 (m, 6H), 1.58-1.54 (m, 5H), 0.99 (d, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 190. 8-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Стадия 1: метил 5-циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоат



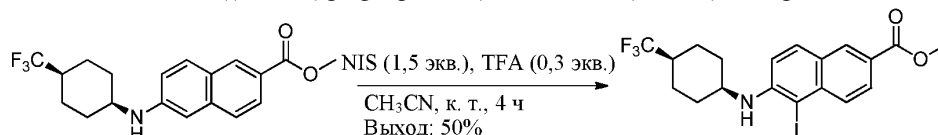
К раствору метил 6-амино-2-нафтоата (2,5 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв.), 4-(трифторметил)циклогексанона (3,1 г, 18,6 ммоль, 1,5 экв.) и HOAc (744 мг, 12,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (50 мл) добавляли порциями NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,2 г, 25,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч при 90°C. Добавляли воду (100 мл) и данную смесь экстрагировали DCM (50 мл × 3). Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5:1) с получением метил 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (1,1 г,

выход: 26%) и метил 6-(((транс)-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (1,2 г, выход: 27%) в виде желтого твердого вещества.

цис-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.04 (s, 1H), 7.93 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 6.94 (dd,  $J = 2.4$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 2.35-2.05 (m, 3H), 1.83-1.65 (m, 6H). ЖХ-МС:  $m/z = 352,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

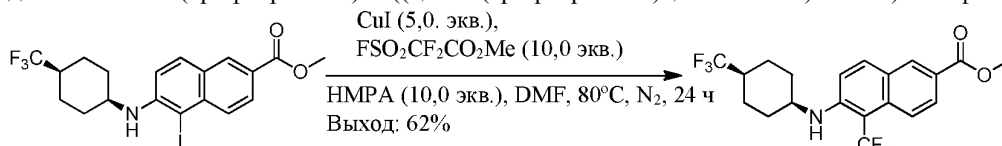
транс-Изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (d,  $J = 0.8$  Гц, 1H), 7.93 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.0 Гц, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 6.86 (dd,  $J = 2.4$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 3H), 1.58-1.48 (m, 2H), 2.28-1.18 (m, 2H). ЖХ-МС:  $m/z = 352,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2: метил 5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоат



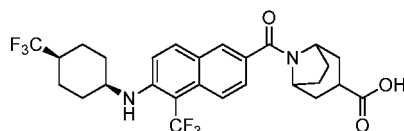
Смесь метил 6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (1,0 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), TFA (97 мг, 0,8 ммоль, 0,3 экв.), NIS (0,95 г, 4,2 ммоль, 1,5 экв.) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 5:1$ ) с выходом метил 5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (679 мг, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.00 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.4 Гц, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.77 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.77-1.67 (m, 4H). ЖХ-МС:  $m/z = 478,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3: метил 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоат



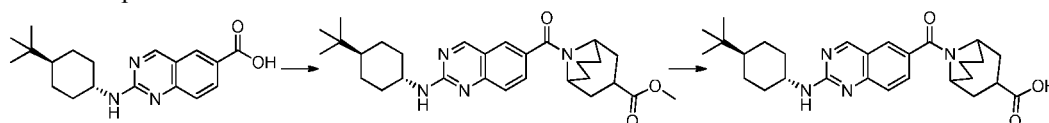
Смесь метил 5-иод-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата (679 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{FSO}_2\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Me}$  (2,7 г, 14,0 ммоль, 10,0 экв.), CuI (1,3 г, 7,0 ммоль, 5,0 экв.) и HMPA (гексаметилфосфотриамида) (2,5 г, 14,0 ммоль, 10,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 24 ч при 80°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (150 мл) и промывали водой (100 мл  $\times$  2). Органический слой сушили и концентрировали и полученный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 5:1$ ) с выходом метил 5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоата в виде желтого твердого вещества (369 мг, выход: 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.87 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.09 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.52 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 4H). ЖХ-МС:  $m/z = 420,1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 4: 8-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

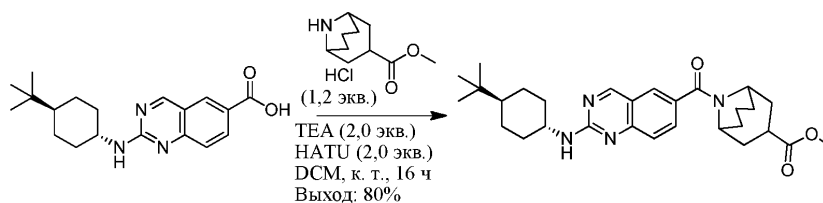


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.71- 8.03 (m, 3H), 7.46 (dd,  $J = 1.76$ , 9.04 Гц, 1H), 7.21 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.65 - 4.72 (m, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.95 (br. s., 1H), 2.79 - 2.97 (m, 1H), 2.11- 2.30 (m, 1H), 1.62 - 2.08 (m, 14H), 1.36 - 1.58 (m, 2H). ЖХ-МС:  $m/z = 543,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 191. 9-(2-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

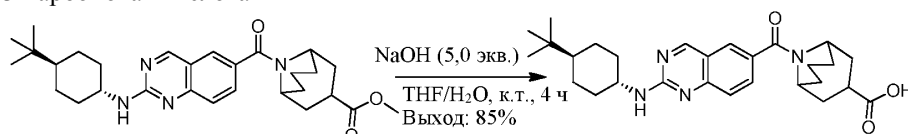


Стадия 1: метил 9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



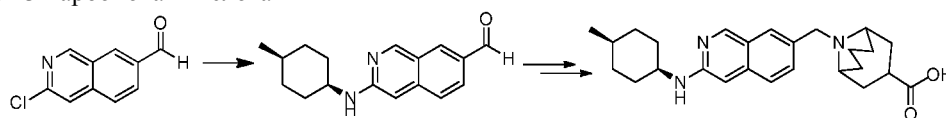
К смеси 2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбоновой кислоты (70 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), метил 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата HCl-соли (56 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) и HATU (162 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TEA (43 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем смесь промывали H<sub>2</sub>O (2 × 20 мл) и концентрировали. Остаток очищали путем ТСХ (тонкослойной хроматографии) на силикагеле с получением метил 9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (80 мг, выход: 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС:  $m/z = 493,3 [M+H]^+$ .

Стадия 2: 9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

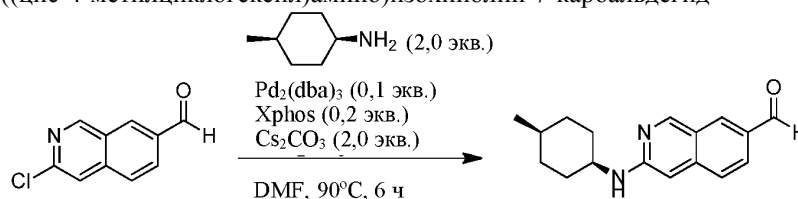


К раствору метил 9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в THF/H<sub>2</sub>O (5 мл, 4:1) добавляли NaOH (33 мг, 0,81 ммоль, 5,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. THF удаляли и остаток подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Затем смесь сразу очищали путем обратнотазовой ВЭЖХ (MeCN/вода = 5% ~95%) с получением 9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (65 мг, выход: 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.12(s, 1H), 7.88(d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.76(dd, J = 2.0 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.61(d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.90-4.85(m, 1H), 4.30-4.25(m, 1H), 4.05-4.00(m, 1H), 3.38-3.30(m, 1H), 2.15-1.88(m, 10H), 1.77-1.60(m, 5H), 1.42-1.10(m, 4H), 0.92(s, 9H); ЖХ-МС:  $m/z = 479,2 [M+H]^+$ .

Пример 192. 9-((3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

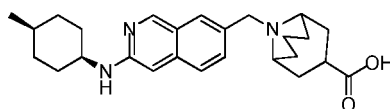


Стадия 1: 3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбальдегид



Смесь 3-хлоризохинолин-7-карбальдегида (1,0 г, 5,23 ммоль, 1,0 экв.), цис-4-метилциклогексанамина (1,2 г, 10,46 ммоль, 2,0 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (480 мг, 0,52 ммоль, 0,1 экв.), Xphos (430 мг, 1,04 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 г, 10,46 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 6 ч при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл × 2), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/метанол = 20:1) с выходом 3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбальдегида в виде желтого твердого вещества (715 мг, выход: 51%). МС-ИЭР  $m/z = 352,1 [M+H]^+$ .

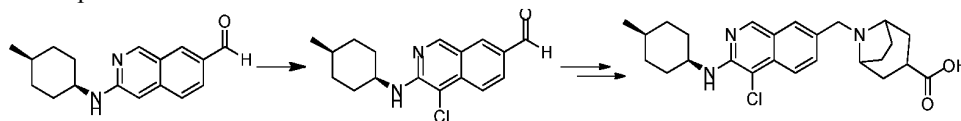
Стадия 2: 9-((3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



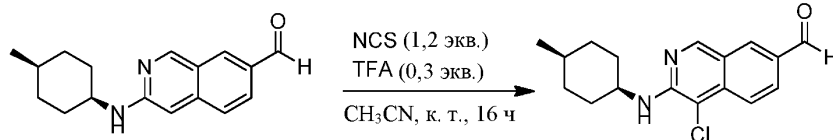
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.96(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.79-7.74(m, 2H), 7.09(s, 1H), 4.68-4.62(m, 2H), 3.88-3.86(m, 1H), 3.67(s, 2H), 3.45-3.33(m, 1H), 2.60-2.51(m, 2H), 2.31-2.05(m, 6H), 1.90-1.34(m, 9H),

1.03-1.01 (m, 2H), 1.00 (d, J = 6.4 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 422,2.

Пример 193. 8-((4-Хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

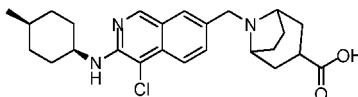


Стадия 1: 4-хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбальдегид



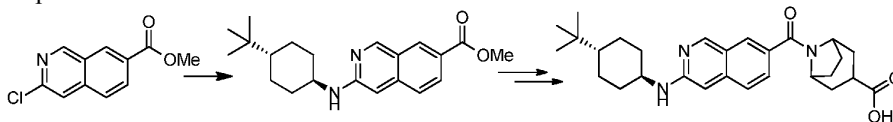
К смеси 3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбальдегида (400 мг, 1,49 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (238 мг, 1,79 ммоль, 1,2 экв.) в CH<sub>3</sub>CN (10 мл) добавляли TFA (58 мг, 0,45 ммоль, 0,3 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением 4-хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбальдегида в виде желтого твердого вещества (324 мг, выход: 72%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 303,3.

Стадия 2: 8-((4-хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

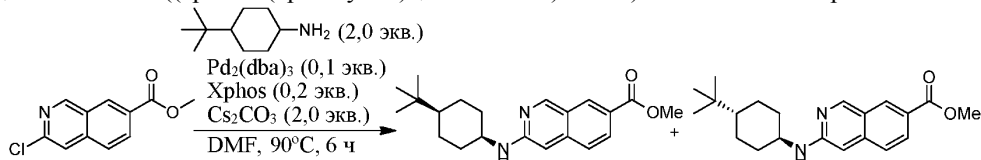


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 6H), 1.87-1.66 (m, 7H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.0 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 442,2.

Пример 194. 8-(3-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

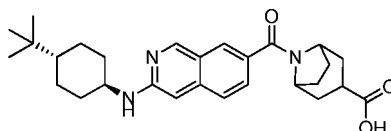


Стадия 1: метил 3-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбоксилат



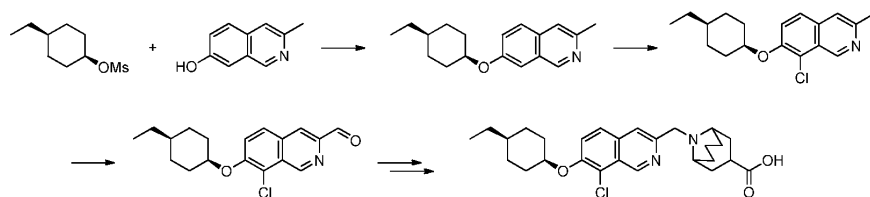
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 193; стадия 1: транс-изомер получали в виде желтого твердого вещества (350 мг, выход: 35%), одновременно с цис-изомером (300 мг, выход 33%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 341,2.

Стадия 2: 8-(3-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

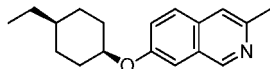


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 105. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.80 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.22-1.88 (m, 12H), 1.43-1.25 (m, 4H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.93 (s, 9H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 464,3.

Пример 195. 9-((8-Хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

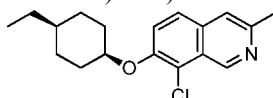


Стадия 1: 7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолин



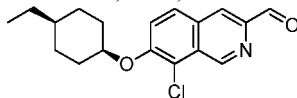
Смесь 3-метилизохинолин-7-ола (5,0 г, 31,4 ммоль), (1R,4R)-4-этилциклогексил метансульфоната (7,1 г, 31,4 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10,3 г, 31,4 ммоль) в трет-BuOH (200 мл) перемешивали в течение 6 ч при 90°C. Затем реакционную смесь охлаждали. Смесь фильтровали и полученный фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5,7 г, выход: 40%). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 270,2.

Стадия 2: 8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолин



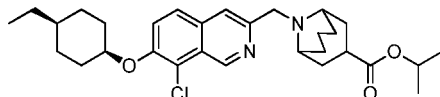
К раствору 7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолина (800 мг, 2,97 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли NCS (475 мг, 3,57 ммоль) и затем TFA (101 мг, 0,89 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20/1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (800 мг, выход: 89%). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 304,1.

Стадия 3: 8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-карбальдегид



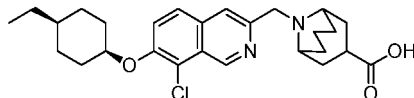
Смесь 8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолина (800 мг, 2,64 ммоль) и  $\text{SeO}_2$  (586 мг, 5,28 ммоль) в дифенилоксиде (5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 180°C и затем охлаждали. Смесь фильтровали и полученный фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 100% -95%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (418 г, выход: 50%). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 318,2.

Стадия 4: изопропил 9-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



Смесь 8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-карбальдегида (100 мг, 0,315 ммоль), метил 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата гидрохлорида (83 мг, 0,378 ммоль) и изопропоксида титана(IV) (179 мг, 0,63 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80°C в герметично закрытой пробирке. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (134 мг, 0,630 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×60 мл), отделяли и затем сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (93 мг, выход: 58%). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 513,3.

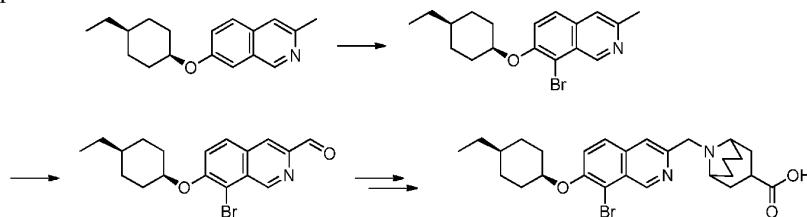
Стадия 5: 9-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



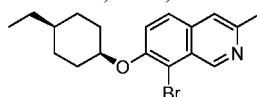
К раствору изопропил 9-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (100 мг, 0,195 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (23 мг, 0,58 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 65°C. Растворитель удаляли и добавляли воду (10 мл). Смесь подкисляли до pH 6 путем добавления 1н. HCl. Твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали путем ВЭЖХ ( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05% TFA) с получе-

нием указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (64 мг, выход: 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.79 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 4H), 2.19-2.04 (m, 5H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.81-1.49 (m, 7H), 1.38-1.33 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 6.8$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 471,2.

Пример 196. 9-((8-Бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

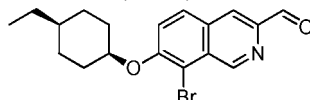


Стадия 1: 8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолин



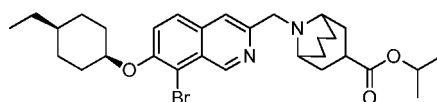
К раствору 7-((цис-4-этилциклогексил)окси)-3-метилизохинолина (1,0 г, 3,72 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (20 мл) при комнатной температуре добавляли бром (1,2 г, 7,44 ммоль, 2,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Объединенный органический слой промывали водой ( $2 \times 100$  мл), водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,1 г, выход: 85%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 348,1.

Стадия 1: 8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-карбальдегид



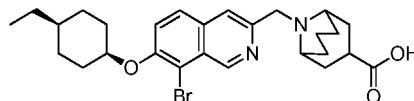
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196, с выходом продукта в виде желтого твердого вещества (400 мг, выход: 67%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 362,2.

Стадия 2: изопропил 9-((8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



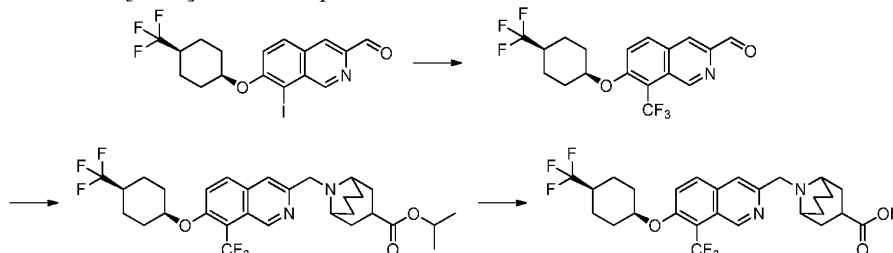
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196, с выходом продукта в виде желтого твердого вещества (109 мг, выход: 60%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 557,2.

Стадия 3: 9-((8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

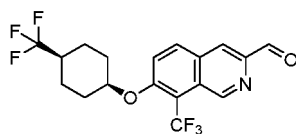


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196, с выходом продукта в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход: 70%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.50 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 4H), 2.06-1.93 (m, 5H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.71-1.43 (m, 7H), 1.26-1.18 (m, 3H), 0.84 (t,  $J = 6.8$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 515,2.

Пример 197. 9-((8-(Трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

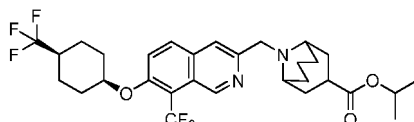


Стадия 1: 8-(трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-карбальдегид



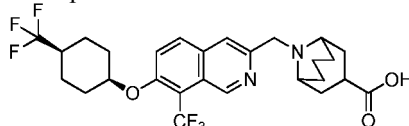
Смесь 8-иод-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-карбальдегида (500 мг, 1,11 ммоль), НМРА (1,99 г, 11,13 ммоль), CuI (527 мг, 2,27 ммоль) и FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (2,11 г, 11,13 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч при 90°C. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход: 30%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 392,1.

Стадия 2: изопропил 9-((8-(трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



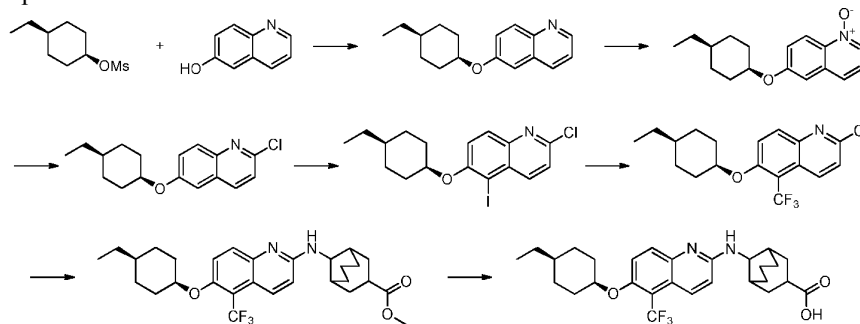
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196, с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход: 60%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 587,3.

Стадия 3: 9-((8-(трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

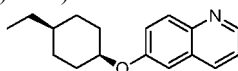


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196, с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход: 70%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.65 (s, 1H), 8.23 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.52-1.90 (m, 12H), 1.87-1.75 (m, 7H). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 545,1.

Пример 198. 9-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

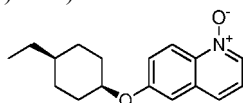


Стадия 1: 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин



К раствору хинолин-6-ола (9,5 г, 65,5 ммоль) и цис-4-этилциклогексил метансульфоната (14,8 г, 72,0 ммоль) в трет-BuOH (150 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,3 г, 65,5 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 10 ч при 90°C. Смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (300 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 15/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,0 г, выход: 72%). МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 256,2.

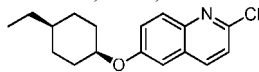
Стадия 2: 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин 1-оксид



К раствору 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолина (2,0 г, 7,84 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) добавляли порциями мета-СРВА (метахлорпероксибензойную кислоту) (2,7 г, 15,68 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли водный раствор Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (50 мл) и дан-

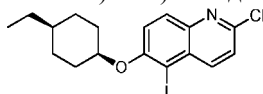
ную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем смесь разделяли и водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле ( $\text{DCM}$ /метанол = 20/1) с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,8 г, выход: 83%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 272,1.

Стадия 3: 2-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин



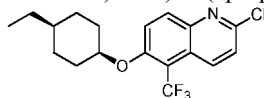
Смесь 6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин 1-оксида (9,0 г, 33 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (50 мл) нагревали в течение 16 ч при 100°C и затем охлаждали. Затем смесь осторожно вливали в ледяную воду (200 мл). Полученную водную смесь нейтрализовали путем добавления  $\text{NaOH}$  и экстрагировали  $\text{DCM}$  (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (6,0 г, выход: 63%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 290,1. Изомер 4-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолина также выделяли (2,9 г, выход: 30%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: 2-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-иодхинолин



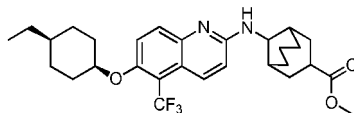
К раствору 2-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолина (100 мг, 0,35 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли  $\text{NIS}$  (93 мг, 0,42 ммоль) и затем  $\text{TFA}$  (8 мг, 0,07 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$  = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (130 мг, выход: 92%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (d,  $J$  = 8.8 Гц, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 9.2 Гц, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.07-2.06 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 3H), 0.92 (t,  $J$  = 7.2 Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 416,1.

Стадия 5: 2-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин



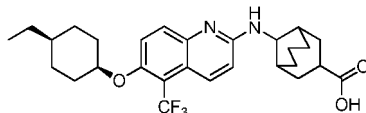
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 198, с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 63%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 358,1.

Стадия 6: метил 9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



Смесь 2-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолина (70 мг, 0,2 ммоль), метил 9-аминобицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (58 мг, 0,3 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (130 мг, 0,4 ммоль),  $\text{S-phos}$  (16 мг, 0,04 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (18 мг, 0,02 ммоль) в  $\text{DMF}$  (2 мл) перемешивали в течение 16 ч при 100°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (20 мл  $\times$  3). Органическую фазу сушили и концентрировали. Остаток очищали путем обратнофазовой ВЭЖХ ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ -0,05%  $\text{TFA}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход: 30%). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: 519,2.

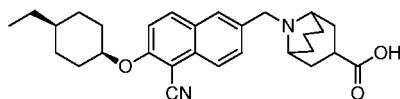
Стадия 7: 9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



К раствору метил 9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (30 мг, 0,06 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (1 мл) добавляли  $\text{NaOH}$  (7 мг, 0,17 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 65°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли до pH 6 путем добавления 1н.  $\text{HCl}$ . Затем смесь сразу очищали путем обратнофазовой ВЭЖХ ( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (15 мг, выход: 52%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смесь цис- и транс-изомеров)  $\delta$ : 8.05-8.02 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 0.5H), 3.70-3.69 (m, 0.5H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.29-1.91 (m, 6H), 1.78-1.19 (m,

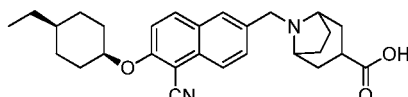
17H), 0.82 (t, J = 6.8 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 505,2.

Пример 199. 9-((5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



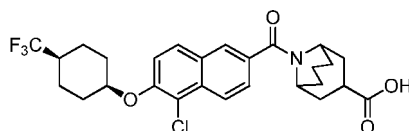
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 188. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.17 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 4H), 2.09-2.07 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 9H), 1.37-1.30 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 200. 8-((5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



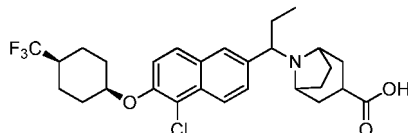
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 188. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.21 (d, J = 9.6 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 1.6 Гц, 8.4 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.90-3.88 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 8H), 1.72-1.33 (m, 6H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 201. 9-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



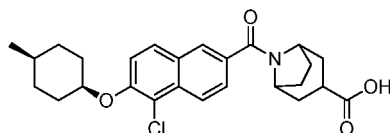
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 186. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.16 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.52 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.20-1.77 (m, 14H), 1.67-1.58 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z = 524,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 202. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



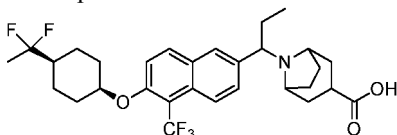
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.33 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 3.52-3.49 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.39-1.68 (m, 19H), 0.77 (t, J = 7.2 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 524,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 203. 8-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



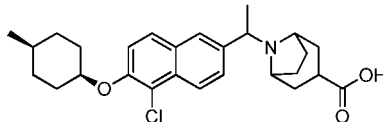
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 186. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.17 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.56 (dd, J = 1.2 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.04-1.74 (m, 11H), 1.60-1.44 (m, 7H), 0.89 (d, J = 6.0 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 456,1.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 204. 8-(1-(6-((цис-4-(1,1-Дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



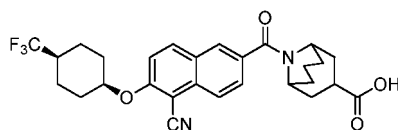
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.15 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.40-3.99 (m, 2H), 3.69-3.45 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.32-1.91 (m, 11H), 1.74-1.67 (m, 6H), 1.56 (t,  $J = 18.8$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 554,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 205. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



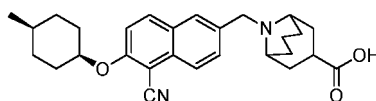
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.27-1.79 (m, 12H), 1.69-1.53 (m, 7H), 0.97 (d,  $J = 4.8$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 456,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 206. 9-(5-Циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



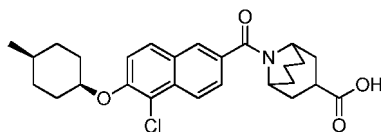
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 187.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.38 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.46-2.42 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 4H), 1.92-1.59 (m, 14H). ЖХ-МС:  $m/z = 515,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 207. 9-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



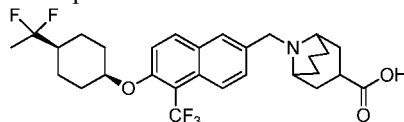
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 188.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.21 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.85 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.4 Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 4H), 2.14-2.04 (m, 5H), 1.84-1.71 (m, 5H), 1.59-1.56 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 7.6$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 447,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 208. 9-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



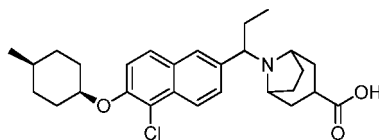
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 186.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.12 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H), 2.06-1.40 (m, 19H), 0.92 (d,  $J = 6.0$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 470,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 209. 9-((6-((цис-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



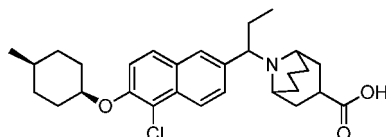
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.15 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.64 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.46-3.44 (m, 2H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.35-1.98 (m, 10H), 1.90-1.56 (m, 9H), 1.45 (t,  $J = 18.8$  Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z = 540,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 210. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



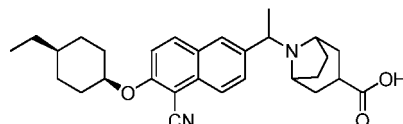
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в Примере 92.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.34 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.2$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.53 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.44-1.81 (m, 11H), 1.70-1.54 (m, 7H), 0.99-0.96 (m, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 470,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 211. 9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



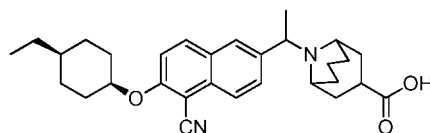
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.43-1.53 (m, 21H), 0.98 (d,  $J = 5.2$  Гц, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 484,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 212. 8-(1-(5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



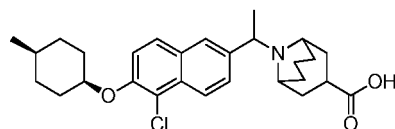
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 189.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.15-8.10 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 2.10-1.49 (m, 16H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.6$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 461,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 213. 9-(1-(5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



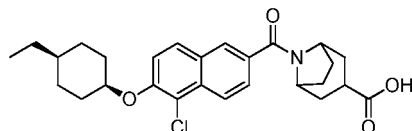
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 189.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.89 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.03-5.00 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.48-2.00 (m, 8H), 1.77-1.51 (m, 12H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.6$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 475,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 214. 9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 93.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.21 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.42 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24-1.92 (m, 8H), 1.74-1.44 (m, 13H), 0.88 (d,  $J = 5.6$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 470,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

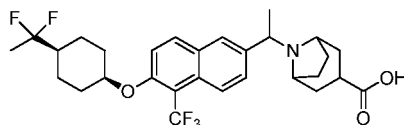
Пример 215. 8-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 186.

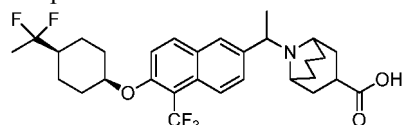
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.86-4.82 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.16-1.82 (m, 10H), 1.65-1.25 (m, 9H), 0.92 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 470,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 216. 8-(1-(6-((цис-4-(1,1-Дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



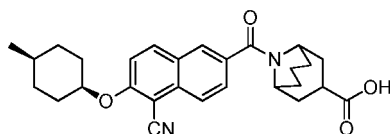
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.33 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.16 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.47-4.38 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 6H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.84 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H), 1.76-1.67 (m, 6H), 1.56 (t,  $J = 19.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 540,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 217. 9-(1-(6-((цис-4-(1,1-Дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



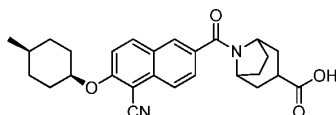
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.33 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.22-4.20 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.53-1.92 (m, 12H), 1.80-1.70 (m, 10H), 1.61 (t,  $J = 18.8$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 554,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 218. 9-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 187.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.36 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.02-1.38 (m, 19H), 0.93 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 461,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

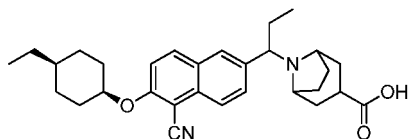
Пример 219. 8-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



BIO-34182

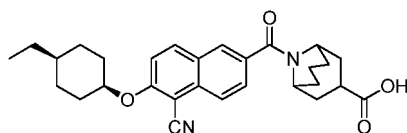
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 187.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.77 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.03-5.02 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.12-1.71 (m, 12H), 1.60-1.55 (m, 5H), 0.99 (d,  $J = 4.4$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 447,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 220. 8-(1-(5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



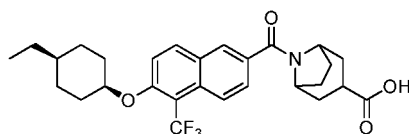
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 189.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.12 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 7H), 1.74-1.31 (m, 14H), 0.95 (t,  $J = 1.2$  Гц, 3H), 0.66 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 475,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 221. 9-(5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



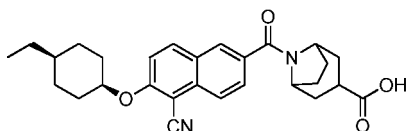
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 187.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.03 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 7.71 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.4 Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 10H), 1.72-1.52 (m, 8H), 1.37-1.33 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 6.8$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 475,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 222. 8-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



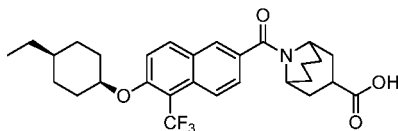
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 104.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 8.13-8.09 (m, 2H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 1.97-1.51 (m, 14H), 1.33-1.23 (m, 5H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 504,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 223. 8-(5-Циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



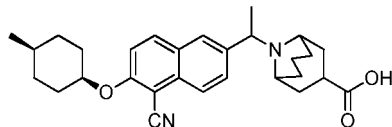
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 187.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.78 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.58 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.11-1.52 (m, 16H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 461,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 224. 9-(6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



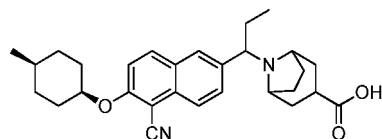
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 104.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.09 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 7.41 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.06-1.73 (m, 10H), 1.59-1.15 (m, 12H), 0.79 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 518,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 225. 9-(1-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 189.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.89 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 5.04-5.01 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.48-1.95 (m, 9H), 1.56-1.72 (m, 8H), 1.58-1.54 (m, 5H), 0.99 (d,  $J = 4.8$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 461,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

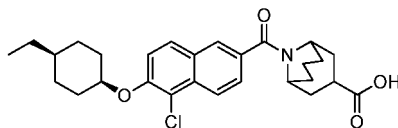
Пример 226. 8-(1-(5-Циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.21 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.63-4.47 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 2.99-2.91

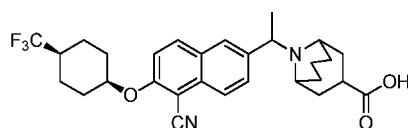
(m, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.31-1.90 (m, 10H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 5.6$  Гц, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.6$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 461,2$   $[M+H]^+$ .

Пример 227. 9-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



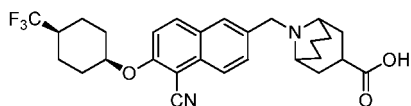
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 186.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.26 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.2$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.50 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.90-4.386 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.20-1.85 (m, 10H), 1.74-1.54 (m, 8H), 1.37-1.29 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 484,2$   $[M+H]^+$ .

Пример 228. 9-(1-(5-Циано-6-(((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



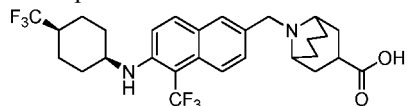
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 189.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.25-8.17 (m, 3H), 7.91 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.56-2.15 (m, 10H), 2.07-1.65 (m, 12H). ЖХ-МС:  $m/z = 515,2$   $[M+H]^+$ .

Пример 229. 9-((5-Циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



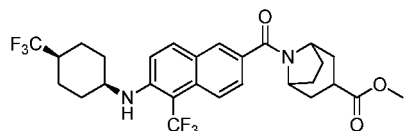
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 188.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.03- 8.30 (m, 3H), 7.86 (dd,  $J = 1.89, 8.69$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.06$  Гц, 1H), 5.08 (br. s, 1H), 4.67 -4.78 (m, 2H), 3.65 (br. s., 2H), 3.37 - 3.51 (m, 1H), 1.64 - 2.75 (m, 19H). ЖХ-МС:  $m/z = 501,1$   $[M+H]^+$ .

Пример 230. 9-((5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 108.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.70 - 8.01 (m, 3H), 7.53 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.23 (d,  $J = 9.54$  Гц, 1H), 4.42 - 4.64 (m, 2H), 3.95 (br. s, 1H), 3.48 - 3.64 (m, 2H), 3.26 - 3.36 (m, 1H), 2.36 - 2.61 (m, 2H), 1.86 - 2.31 (m, 9H), 1.56 - 1.85 (m, 6H), 1.38 - 1.55 (m, 2H). ЖХ-МС:  $m/z = 543,3$   $[M+H]^+$ .

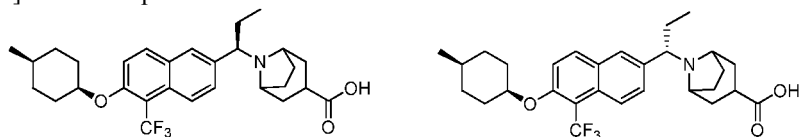
Пример 231. Метил 8-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 190.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.87-8.11 (m, 3H), 7.58 (d,  $J = 9.04$  Гц, 1H), 7.33 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.65 - 4.75 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 1H), 3.70 (s, 3H), 2.94 - 3.12 (m, 1H), 2.28 - 2.39 (m, 1H), 1.73-2.20 (m, 14H), 1.49 - 1.71 (m, 2H). ЖХ-МС:  $m/z = 557,0$   $[M+H]^+$ .

Пример 232. 8-((R)-1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

пример 233. 8-((S)-1-(6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

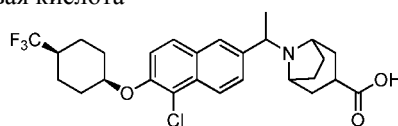


8-(1-(6-((цис-4-Метилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту (350 мг) разделяли путем SFC с получением 141 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 141 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%). Условия разделения: IC (2 × 15 см); 30% метанол (0,1% NPA (нафталам))/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 70 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 18 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 233: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51- 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 2.85 - 3.05 (m, 1H), 1.87 - 2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Гц, 2H), 1.33- 1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Гц, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

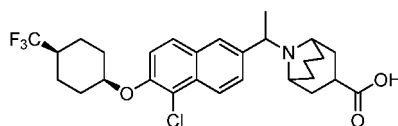
Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 234: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.32 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.51- 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd, J = 3.01, 11.55 Гц, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 2.85 - 3.05 (m, 1H), 1.87 - 2.68 (m, 12H), 1.70 (t, J = 13.18 Гц, 2H), 1.33- 1.58 (m, 5H), 0.96 (d, J = 5.52 Гц, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 504,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 234. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



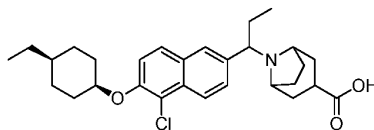
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Гц, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.85 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 7H), 1.65 - 2.05 (m, 12H). ЖХ-МС: m/z = 510,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 235. 9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



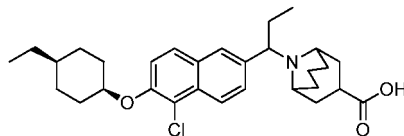
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 88. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.02 - 5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.09 - 4.31 (m, 1H), 3.33- 3.45 (m, 1H), 3.03- 3.20 (m, 1H), 1.57 - 2.65 (m, 22H). ЖХ-МС: m/z = 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 236. 8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.35 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 1.38, 8.91 Гц, 1H), 7.54 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d, J = 6.53 Гц, 1H), 4.09 (dd, J = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 2.83- 3.03 (m, 1H), 1.85 - 2.66 (m, 12H), 1.43- 1.78 (m, 6H), 1.13- 1.40 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 484,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 237. 9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



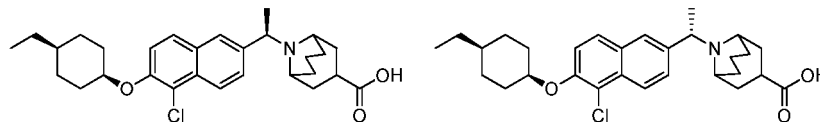
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 92. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.35 (d, J = 7.78 Гц, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84 - 7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.83- 4.93 (m, 1H), 4.70 - 4.80 (m, 1H), 4.21- 4.30 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 1.80 - 2.64 (m, 13H), 1.41- 1.79 (m, 7H), 1.21- 1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 498,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 238. 9-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло

[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

пример 239. 9-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло

[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



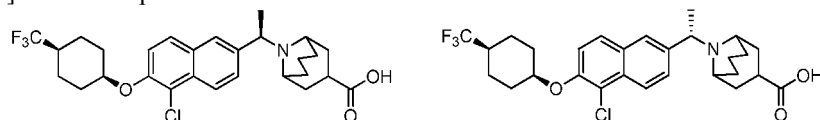
9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту (217 мг) разделяли путем SFC с получением 42 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 46 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%). Хиральная колонка Whelk-O 1 (Regis Technologies) (3 × 25 см); ацетонитрил:метанол (3:1) (1% изопропиламин)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 80 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 18 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 239: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 7.83- 7.93 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 5.00 -5.29 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11- 4.28 (m, 1H), 3.28 - 3.42 (m, 1H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 1.40 - 2.65 (m, 21H), 1.21- 1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 484,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 240: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 8.08 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 7.83- 7.93 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 5.00 -5.29 (m, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.11- 4.28 (m, 1H), 3.28 - 3.42 (m, 1H), 3.07 - 3.20 (m, 1H), 1.40 - 2.65 (m, 21H), 1.21- 1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 484,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 240. 9-(R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

пример 241. 9-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



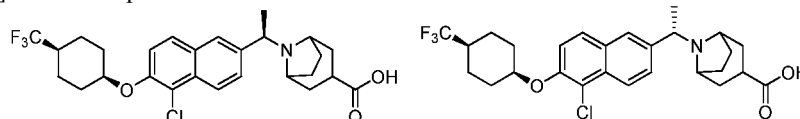
9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту (285 мг) разделяли путем SFC с получением 115 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 122 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%). Хиральная колонка Whelk-O 1 (Regis Technologies) (3 × 25 см); изопропанол:метанол (1:1) (1% изопропиламин)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 80 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 18 мг/мл метанол:дихлорметан (8:2).

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 241: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.02 - 5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.09 - 4.31 (m, 1H), 3.33- 3.45 (m, 1H), 3.03- 3.20 (m, 1H), 1.57 - 2.65 (m, 22H); ЖХ-МС: m/z = 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 242: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 8.03 Гц, 1H), 7.85 - 7.97 (m, 1H), 7.74 - 7.83 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.02 - 5.29 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.09 - 4.31 (m, 1H), 3.33- 3.45 (m, 1H), 3.03- 3.20 (m, 1H), 1.57 - 2.65 (m, 22H); ЖХ-МС: m/z = 524,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 242. 8-(R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

пример 243. 8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

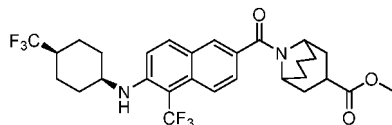


8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту (300 мг) разделяли путем SFC с получением 118 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 118 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%). IC (2,1 × 25 см); метанол (1% изопропиламин)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 80 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 18 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 243: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.74 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.55 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d, J = 6.53 Гц, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.85 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 7H), 1.65 - 2.05 (m, 12H); ЖХ-МС: m/z = 510,0 [M+H]<sup>+</sup>.

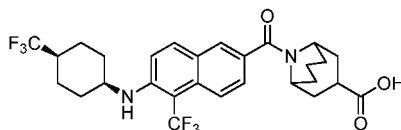
Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 244:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.34 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 9.04 Гц, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.55 (br. s., 1H), 4.40 (d,  $J$  = 6.53 Гц, 1H), 3.40 - 3.52 (m, 1H), 2.85 - 3.04 (m, 1H), 2.48 - 2.53 (m, 1H), 2.08 - 2.36 (m, 7H), 1.65 - 2.05 (m, 12H); ЖХ-МС:  $m/z$  = 510,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 244. Метил 9-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 190.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.88 - 8.04 (m, 2H), 7.83 (d,  $J$  = 1.76 Гц, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.36 - 3.51 (m, 1H), 2.20 - 2.41 (m, 1H), 1.42 - 2.17 (m, 18H). ЖХ-МС:  $m/z$  = 571,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

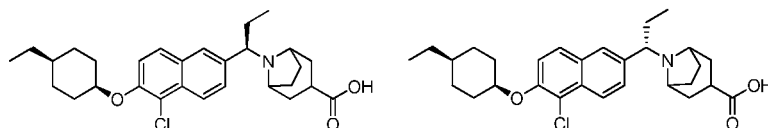
Пример 245. 9-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 190.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 7.90 - 8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 1.51, 9.04 Гц, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.04 (br. s, 2H), 3.36 - 3.45 (m, 1H), 2.22 - 2.45 (m, 1H), 1.45 - 2.17 (m, 18H). ЖХ-МС:  $m/z$  = 557,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 246. 8-(R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

пример 247. 8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



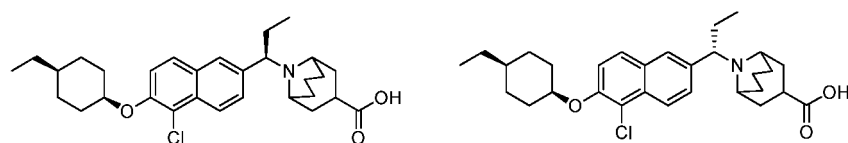
8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту (312 мг) разделяли путем SFC с получением 118 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 120 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >98%). IC (2 × 25 см); 50% метанол (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 70 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,8 мл, 15,6 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 247:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 9.04 Гц, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 1.38, 8.91 Гц, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d,  $J$  = 6.53 Гц, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 2.83 - 3.03 (m, 1H), 1.85 - 2.66 (m, 12H), 1.43 - 1.78 (m, 6H), 1.13 - 1.40 (m, 3H), 0.93 (t,  $J$  = 7.15 Гц, 3H), 0.78 (t,  $J$  = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z$  = 484,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 248:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 9.04 Гц, 1H), 7.67 (dd,  $J$  = 1.38, 8.91 Гц, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.57 (d,  $J$  = 6.53 Гц, 1H), 4.09 (dd,  $J$  = 3.26, 11.55 Гц, 1H), 3.35 - 3.44 (m, 1H), 2.83 - 3.03 (m, 1H), 1.85 - 2.66 (m, 12H), 1.43 - 1.78 (m, 6H), 1.13 - 1.40 (m, 3H), 0.93 (t,  $J$  = 7.15 Гц, 3H), 0.78 (t,  $J$  = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС:  $m/z$  = 484,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 248. 9-((R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

пример 249. 9-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



9-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновую кислоту (99 мг) разделяли путем SFC с получением 37 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 39 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >98%). AS-H (2 × 25 см); 30% этанол (0,1%

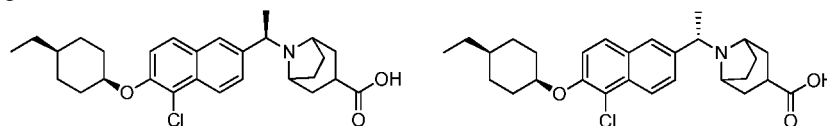
DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 70 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,5 мл, 9,9 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 249: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.35 (d, J = 7.78 Гц, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84 - 7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.83- 4.93 (m, 1H), 4.70 -4.80 (m, 1H), 4.21- 4.30 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.01- 3.18 (m, 1H), 1.80 - 2.64 (m, 13H), 1.41- 1.79 (m, 7H), 1.21- 1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 250: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.35 (d, J = 7.78 Гц, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.84 - 7.95 (m, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.83- 4.93 (m, 1H), 4.70 -4.80 (m, 1H), 4.21- 4.30 (m, 1H), 3.37 - 3.45 (m, 1H), 3.01- 3.18 (m, 1H), 1.80 - 2.64 (m, 13H), 1.41- 1.79 (m, 7H), 1.21- 1.41 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H), 0.75 (t, J = 7.28 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 498,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 250. 8-(R)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

пример 251. 8-((S)-1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

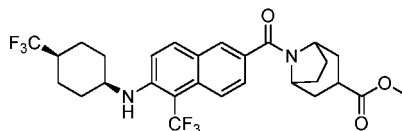


8-(1-(5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновую кислоту (268 мг) разделяли путем SFC с получением 89 мг вещества, соответствующего пику 1 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >99%), и 92 мг вещества, соответствующего пику 2 (химическая чистота: >99%, энантиомерный избыток: >98%). АУ-Н (2 × 25 см); 25% изопропанол (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 бар (10<sup>7</sup> Па); 85 мл/мин, 220 нм; вводимый объем: 0,75 мл, 3 мг/мл метанол.

Произвольно считали, что пик 1 соответствует соединению примера 251: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.38 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Гц, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 1H), 1.75 - 2.37 (m, 12H), 1.45 - 1.73 (m, 6H), 1.23- 1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 470,1 [M+H]<sup>+</sup>.

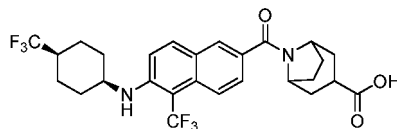
Произвольно считали, что пик 2 соответствует соединению примера 252: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.33 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.71 (dd, J = 1.51, 9.04 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.88 (br. s., 1H), 4.54 (d, J = 6.27 Гц, 1H), 4.40 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.38 - 3.53 (m, 1H), 2.95 (tt, J = 5.93, 11.76 Гц, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 1H), 1.75 - 2.37 (m, 12H), 1.45 - 1.73 (m, 6H), 1.23- 1.39 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); ЖХ-МС: m/z = 470,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 252. Метил 8-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат



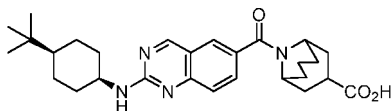
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 190. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.05 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.90 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 1.63, 8.66 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.99 (t, J = 3.26 Гц, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.03 (tt, J = 5.87, 11.70 Гц, 1H), 2.21- 2.38 (m, 1H), 1.59 - 2.16 (m, 16H). ЖХ-МС: m/z = 523,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 253. 8-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



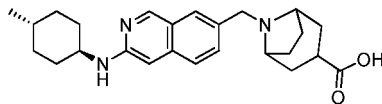
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 190. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.06 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 7.91 (d, J = 1.00 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 1.76, 8.78 Гц, 1H), 7.28 (d, J = 9.04 Гц, 1H), 4.81 (br. s., 1H), 4.25 (br. s., 1H), 4.00 (t, J = 3.26 Гц, 1H), 2.98 (tt, J = 5.99, 11.58 Гц, 1H), 2.22 - 2.43 (m, 1H), 1.54 - 2.18 (m, 16H). ЖХ-МС: m/z = 509,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 254. 9-(2-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



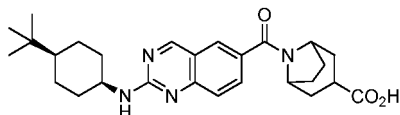
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.08 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 7.75 (dd,  $J = 2.0$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.18-1.73 (m, 14H), 1.38-1.07 (m, 5H), 0.92 (s, 9H). ЖХ-МС:  $m/z = 479,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 255. 8-((3-((транс-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



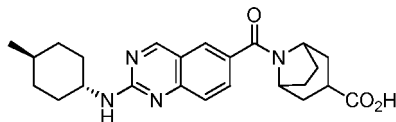
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 193.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 408,1.

Пример 256. 8-((2-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



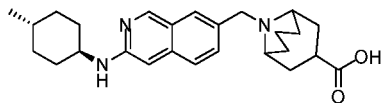
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 2.89-2.85 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 10H), 1.59-1.36 (m, 6H), 1.06-1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 9H). ЖХ-МС:  $m/z = 465,3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 257. 8-((2-((транс-4-Метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



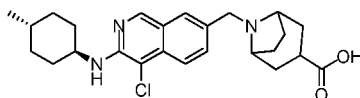
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.27 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 1.94-1.71 (m, 12H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.90 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 423,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 258. 9-((3-((транс-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



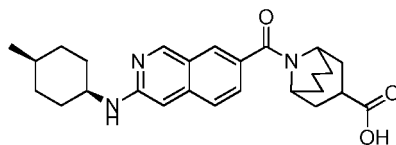
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 193.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.93 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.52-1.82 (m, 14H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.28-1.14 (m, 2H), 0.98 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 422,1.

Пример 259. 8-((4-Хлор-3-((транс-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



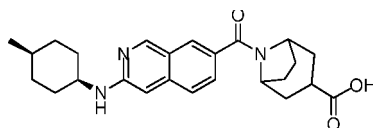
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 194.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07-4.01 (m, 3H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 8H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.48-1.35 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 442,2.

Пример 260. 9-((3-(((1s,4s)-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



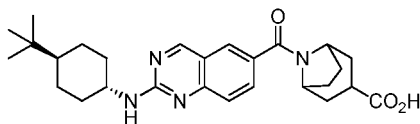
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.78 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.43 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.4 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-1.74 (m, 10H), 1.68-1.61 (m, 4H), 1.56-1.53 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 436,2.

Пример 261. 8-(3-((цис-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



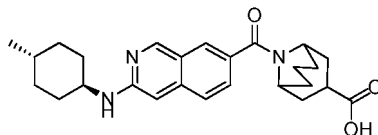
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.88 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.11-1.85 (m, 10H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.00 (d,  $J = 6.0$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 422,2.

Пример 262. 8-(2-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



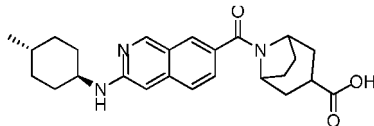
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.25 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 4H), 1.81-1.75 (m, 8H), 1.32-1.29 (m, 2H), 1.14-1.00 (m, 3H), 0.87 (s, 9H). ЖХ-МС:  $m/z = 465,3$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

Пример 263. 9-(3-((транс-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



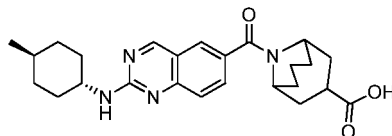
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.50 (dd,  $J = 1.2$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 5H), 2.04-1.91 (m, 5H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 1H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 436,2.

Пример 264. 8-(3-((транс-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.56 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.14-1.79 (m, 12H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ : 422,2.

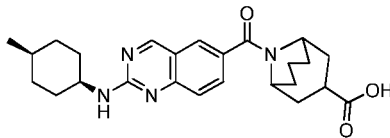
Пример 265. 9-(2-((транс-4-Метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 9.16 (br s, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 1.99-1.61 (m, 14H), 1.36-1.29

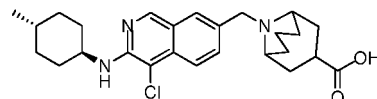
(m, 3H), 1.07-1.03 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.4 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 437,3.

Пример 266. 9-((2-((цис-4-Метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



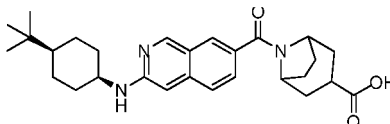
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.18 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 1.96-1.41 (m, 19H), 0.93 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 437,3[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 267. 9-((4-Хлор-3-((транс-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



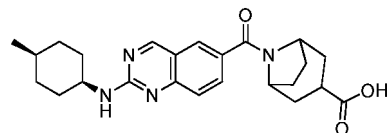
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 194. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 2H), 2.24-1.68 (m, 12H), 1.41-1.25 (m, 3H), 1.18-1.05 (m, 2H), 0.91 (d, J = 6.8 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 456,2.

Пример 268. 8-(3-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



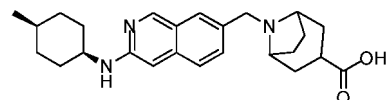
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.12-1.73 (m, 14H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 464,3.

Пример 269. 8-(2-((цис-4-Метилциклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



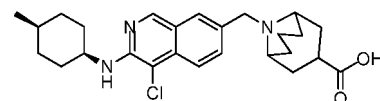
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 192. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.19 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.74-1.41 (m, 17H), 0.92 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z = 423,2[M+H]<sup>+</sup>.

Пример 270. 8-(3-((цис-4-Метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 193. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 2H), 2.13-2.11 (m, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 4H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.31-1.24 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H), 0.97 (d, J = 6.4 Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 408,1.

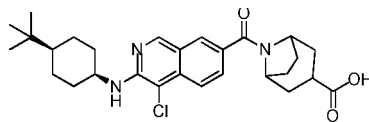
Пример 271. 9-((4-Хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 194. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.90 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.71-4.64 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 2H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 2H), 2.31-2.06 (m,

6H), 1.94-1.66 (m, 9H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.02 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 456,2.

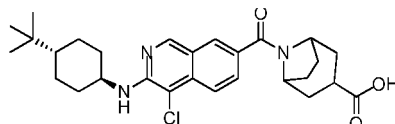
Пример 272. 8-(3-((цис-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.95 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.75 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.12-1.86 (m, 10H), 1.73-1.63 (m, 4H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.19-1.13 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 498,1.

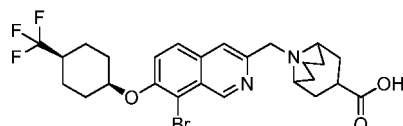
Пример 273. 8-(3-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)амино)-4-хлоризохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 195.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.94 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.74 (dd,  $J = 1.6$  Гц, 9.2 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.17-1.86 (m, 12H), 1.42-1.08 (m, 5H), 0.93 (s, 9H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 498,1.

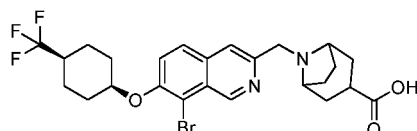
Пример 274. 9-((8-Бром-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 197.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.36-2.00 (m, 11H), 1.91-1.80 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 5H); МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 555,1.

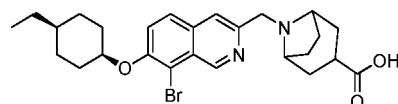
Пример 275. 8-((8-Бром-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 197.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.04-4.00 (m, 2H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.40-2.38 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 9H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 541,1.

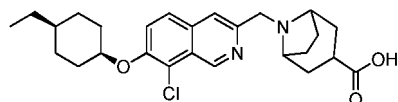
Пример 276. 8-((8-Бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 197.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.60 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 8H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 501,2.

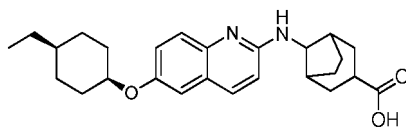
Пример 277. 8-((8-Хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 196.

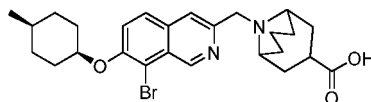
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 9.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 4H), 1.71-1.52 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 3H), 0.94 (t,  $J = 6.4$  Гц, 3H). МС-ИЭР (M+H)<sup>+</sup>: 457,0.

Пример 278. 8-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



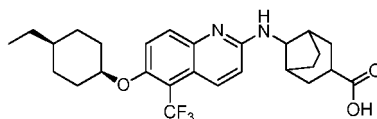
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 199, с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5 мг, выход: 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.77 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.13 (dd,  $J = 2.4$  Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.37-1.19 (m, 7H), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 423,3.

Пример 279. 9-((8-Бром-7-((цис-4-метилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



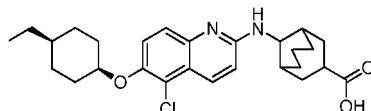
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 197.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 9.63 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 4H), 2.25-1.97 (m, 7H), 1.85-1.70 (m, 3H), 1.60-1.50 (m, 5H), 1.00 (d,  $J = 6.0$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 501,1.

Пример 280. 8-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



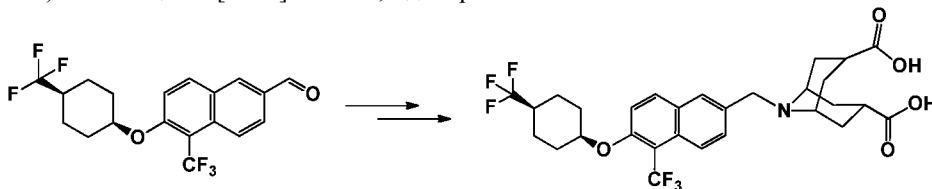
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 198, с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 42%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смесь цис- и транс-изомеров)  $\delta$ : 8.14 (d,  $J = 8.8$  Гц, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.6$  Гц, 0.3H), 6.90 (d,  $J = 9.6$  Гц, 0.7H), 4.78 (s, 1H), 4.30-4.27 (m, 0.3H), 3.92-3.89 (m, 0.7H), 2.64-2.45 (m, 1H), 2.36 (m, 1.4H), 2.25 (m, 0.6H), 2.06-1.85 (m, 7H), 1.67-1.30 (m, 12H), 0.93 (t,  $J = 6.8$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 491,3.

Пример 281. 9-((5-Хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примерах 199 и 196, с выходом указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход: 38%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , смесь цис- и транс-изомеров)  $\delta$ : 8.08-8.04 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 3.97 (s, 0.2H), 3.70 (s, 0.4H), 3.03-2.80 (m, 1H), 2.27-1.76 (m, 23H), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H). МС-ИЭР ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 471,3.

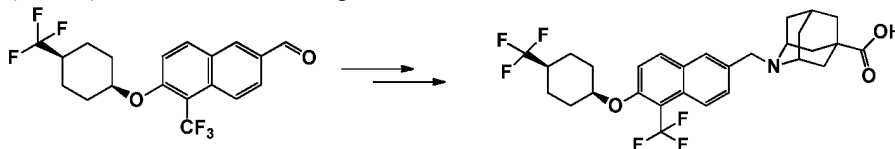
Пример 282. (1R,3S,5S)-9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновая кислота



К смеси 5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)нафталин-2-карбальдегида (80 мг, 0,21 ммоль, полученного в соответствии с методикой, описанной в примере 84) и 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоты диэтилового эфира гидрохлорида (94 мг, 0,31 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли триэтиламин (0,043 мл, 0,31 ммоль), смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, затем добавляли уксусную кислоту (0,02 мл, 0,31 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (87 мг, 0,41 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при  $100^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Согласно ЖХ-МС-анализу имело место образование желаемого промежуточного соединения (RT 1,64 мин,  $\text{MH}^+$  644,0). Реакционную смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали. Полученный неочищенный продукт растворяли в

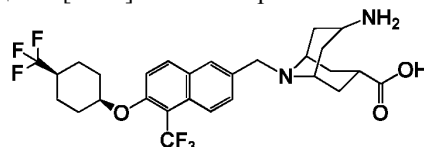
смеси THF (1,0 мл) и метанола (1,0 мл), обрабатывали 3н. водным раствором NaOH (1,0 мл) и затем данную смесь нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нейтрализовали путем добавления 2н. HCl. Органическую фазу сушили, концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали путем ВЭЖХ с выходом указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (75,6 мг, выход: 62,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.29 (d,  $J$  = 8.53 Гц, 1H), 8.08 - 8.22 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J$  = 1.88, 9.16 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 9.54 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.38 (br. s., 1H), 1.98 - 2.82 (m, 12H), 1.65 - 1.90 (m, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д.: -77.06 (br. s., 3 F, TFA) -75.57 (br. s., 3 F) -53.67 (s, 3 F); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 588,0.

Пример 283. 9-(1R,3S,5S,7S)-2-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаадамантан-5-карбоновая кислота



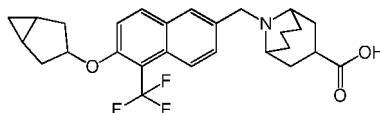
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J$  = 8.53 Гц, 1H), 8.07 - 8.20 (m, 2H), 7.72 (dd,  $J$  = 1.63, 9.16 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.72 (d,  $J$  = 19.33 Гц, 2H), 3.72 (d,  $J$  = 6.02 Гц, 2H), 2.52 - 2.77 (m, 2H), 1.97 - 2.41 (m, 11H), 1.64 - 1.96 (m, 7H). МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 556,0.

Пример 284. 9-(1R,3R,5S)-7-амино-9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



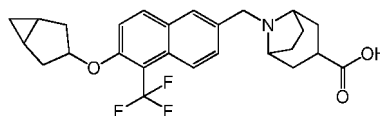
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.28 (d,  $J$  = 8.28 Гц, 1H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 7.75 (dd,  $J$  = 1.76, 9.04 Гц, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.69 (s, 2H), 4.06 - 4.23 (m, 1H), 3.83 (br. s., 2H), 3.10 (tt,  $J$  = 6.21, 12.74 Гц, 1H), 2.07 - 2.56 (m, 11H), 1.65 - 1.90 (m, 6H). МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 559,0.

Пример 285. 9-((6-(Бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.25 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 8.06 - 8.18 (m, 2H), 7.73 (d,  $J$  = 8.78 Гц, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 9.29 Гц, 1H), 4.59 - 4.83 (m, 3H), 3.65 (d,  $J$  = 13.30 Гц, 2H), 3.36 - 3.52 (m, 2H), 2.57 (d,  $J$  = 8.03 Гц, 2H), 2.40 (dd,  $J$  = 7.03, 12.80 Гц, 2H), 1.82 - 2.35 (m, 9H), 1.36 - 1.49 (m, 2H), 0.42 - 0.55 (m, 1H), 0.18 (q,  $J$  = 4.18 Гц, 1H). МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 474,0.

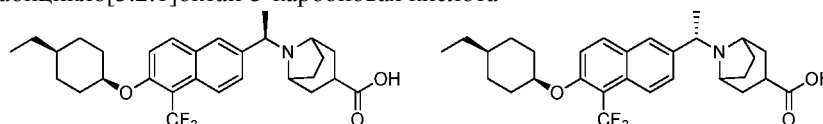
Пример 286. 8-((6-(Бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с методикой, описанной в примере 84.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.21 - 8.30 (m, 1H), 8.11 - 8.18 (m, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.65 - 7.74 (m, 1H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 4.69 - 4.83 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.02 (br. s., 2H), 2.97 (tt,  $J$  = 6.12, 11.70 Гц, 1H), 2.33 - 2.62 (m, 4H), 1.90 - 2.27 (m, 9H), 1.36 - 1.51 (m, 1H), 0.44 - 0.54 (m, 1H), 0.18 (q,  $J$  = 4.02 Гц, 1H). МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 460,0.

Пример 287. 8-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

пример 288. 8-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота

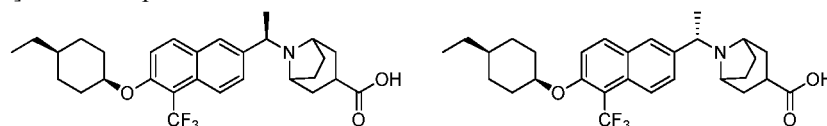


В результате хирального разделения 8-{1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)окси]}

нафталин-2-ил]пропил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 92) получали два указанных в заголовках соединения. Использовали следующую хиральную методику: колонка: 2,1 × 25,0 см, ChiralPak IC (Chiral Technologies, West Chester, PA); CO<sub>2</sub> сорастворитель (растворитель В): смесь ацетонитрил:метанол (3:1), содержащая 1% изопропиламина; методика изократического разделения: 50% сорастворитель, 80 мл/мин; давление: 100 бар (10<sup>7</sup> Па); температура колонки: 25°C; растворитель для пробы: метанол:дихлорметан (9:1). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 2,3 мин; энантиомерный избыток: 100%) соответствует R-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.25 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.53- 4.67 (m, 1H), 4.09 (dd, J = 3.01, 11.55 Гц, 1H), 3.41 (d, J = 6.02 Гц, 1H), 2.87 - 3.03 (m, 1H), 1.64-2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.15 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+H)<sup>+</sup>: 558,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 3,5 мин; энантиомерный избыток: 99,2%) соответствует S-изомеру: ЖХ-МС: RT 1,57 мин; МН<sup>+</sup> 558,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.34 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 1H), 7.62 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.58 (d, J = 6.02 Гц, 1H), 4.09 (dd, J = 2.89, 11.42 Гц, 1H), 3.40 (br. s., 1H), 2.84 - 3.04 (m, 1H), 1.61- 2.62 (m, 19H), 0.78 (t, J = 7.28 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+H)<sup>+</sup>: 558,0.

Пример 289. 8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

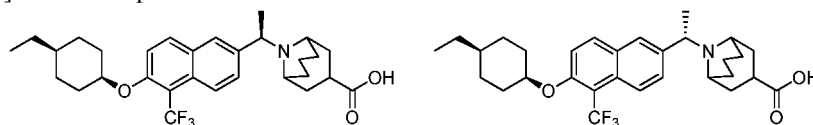
пример 290. 8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



В результате хирального разделения 8-{1-[6-(4-этилциклогексил)окси]-5-трифторметилнафталин-2-ил}этил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 88) получали два указанных в заголовках соединения. Использовали следующую хиральную методику: колонка: 2,1 × 25,0 см, ChiralPak IC (Chiral Technologies, West Chester, PA); CO<sub>2</sub> сорастворитель (растворитель В): метанол, содержащий 1% изопропиламина; методика изократического разделения: 45% сорастворитель, 80 мл/мин; давление: 100 бар (10<sup>7</sup> Па); температура колонки: 25°C; растворитель для пробы: метанол:дихлорметан (9:1). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 1,7 мин; энантиомерный избыток: 100%) соответствует R-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.30 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.38, 9.16 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.95 (br. s., 1H), 4.48 - 4.61 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.38 - 3.52 (m, 1H), 2.87 - 3.08 (m, 1H), 1.18-2.61 (m, 22H), 0.93 (t, J = 7.15 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+H)<sup>+</sup>: 504,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 3,0 мин; энантиомерный избыток: 99,3%) соответствует S-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.30 (d, J = 8.53 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 1.25, 9.04 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.50 - 4.60 (m, 1H), 4.39 (q, J = 6.53 Гц, 1H), 3.39 - 3.52 (m, 1H), 2.87 - 3.10 (m, 1H), 2.46 - 2.63 (m, 1H), 1.88 - 2.43 (m, 9H), 1.83 (d, J = 6.53 Гц, 3H), 1.52-1.74 (m, 4H), 1.22 - 1.51 (m, 5H), 0.92 (t, J = 7.15 Гц, 3H); МС-ИЭР (М+H)<sup>+</sup>: 504,1.

Пример 291. 9-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

пример 292. 9-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота

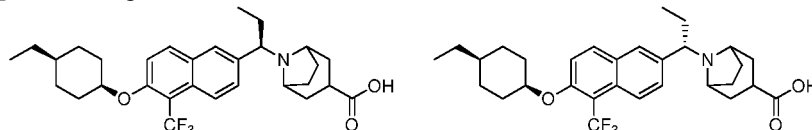


В результате хирального разделения 9-{1-[6-(4-этилциклогексил)окси]-5-трифторметилнафталин-2-ил}этил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 88) получали два указанных в заголовках соединения. Использовали следующую хиральную методику: колонка: 3,0 × 25,0 см, (S,S) Whelk-O 1 (Regis Technologies, Morton Grove, IL); CO<sub>2</sub> сорастворитель (растворитель В): смесь ацетонитрил: метанол (3:1), содержащая 1% изопропиламина; методика изократического разделения: 35% сорастворитель, 80 мл/мин; давление: 100 бар (10<sup>7</sup> Па); температура колонки: 25°C; растворитель для пробы: метанол:дихлорметан (9:1). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 1,4 мин; энантиомерный избыток: 99,7%) соответствует R-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ: 8.29 (d, J = 8.78 Гц, 1H), 8.05 - 8.18 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.88, 9.16 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 9.29 Гц, 1H), 5.00 - 5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H),

3.38 (td,  $J = 6.18, 12.49$  Гц, 1H), 3.17 (d,  $J = 13.30$  Гц, 1H), 2.30 - 2.63 (m, 3H), 1.52 - 2.28 (m, 16H), 1.21-1.51 (m, 5H), 0.92 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 518,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 2,0 мин; энантиомерный избыток: 99,3%) соответствует S-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.29 (d,  $J = 8.78$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 8.28$  Гц, 2H), 7.78 (dd,  $J = 1.76, 9.04$  Гц, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.00 - 5.27 (m, 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.38 (td,  $J = 6.15, 12.30$  Гц, 1H), 3.17 (d,  $J = 12.80$  Гц, 1H), 2.30 - 2.63 (m, 3H), 1.52 - 2.29 (m, 16H), 1.21-1.50 (m, 5H), 0.92 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 518,1.

Пример 293. 8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота и

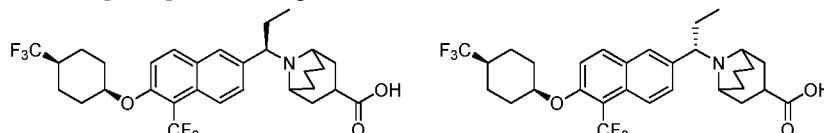
пример 294. 8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновая кислота



Хиральное разделение 8-{1-[6-(4-этилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-ил]пропил}-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 92). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 2,7 мин; энантиомерный избыток: 100%) соответствует R-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.12 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd,  $J = 1.51, 9.04$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.39 - 4.65 (m, 1H), 4.09 (dd,  $J = 3.01, 11.55$  Гц, 1H), 3.41 (d,  $J = 6.27$  Гц, 1H), 2.86 - 3.04 (m, 1H), 1.86 - 2.62 (m, 12H), 1.53-1.81 (m, 4H), 1.24-1.51 (m, 5H), 0.93 (t,  $J = 7.03$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 518,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 3,9 мин; энантиомерный избыток: 99,6%) соответствует S-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 8.07 - 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (dd,  $J = 1.51, 9.04$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 1H), 4.36 - 4.65 (m, 1H), 4.08 (dd,  $J = 3.26, 11.55$  Гц, 1H), 3.41 (d,  $J = 6.02$  Гц, 1H), 2.86 - 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.62 (m, 1H), 1.86 - 2.48 (m, 11H), 1.53-1.75 (m, 4H), 1.22 - 1.52 (m, 5H), 0.93 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H), 0.78 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 518,1.

Пример 295. 9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

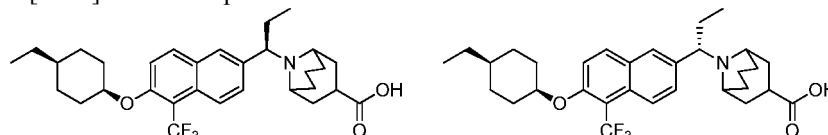
пример 296. 9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



Хиральное разделение 9-{1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]пропил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 92). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 1,2 мин; энантиомерный избыток: 99,9%) соответствует R-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.34 (d,  $J = 7.28$  Гц, 1H), 8.04 - 8.21 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.28$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.93 (dd,  $J = 3.51, 11.55$  Гц, 1H), 4.26 (d,  $J = 11.80$  Гц, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.07 - 3.21 (m, 1H), 1.52-2.60 (m, 21H), 0.75 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 572,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 1,8 мин; энантиомерный избыток: 98,6%) соответствует S-изомеру: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$ : 8.34 (d,  $J = 7.28$  Гц, 1H), 8.05 - 8.21 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 8.53$  Гц, 1H), 7.62 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.93 (dd,  $J = 3.76, 11.80$  Гц, 1H), 4.26 (d,  $J = 12.30$  Гц, 1H), 3.39 (dd,  $J = 5.65, 12.17$  Гц, 1H), 3.08 - 3.21 (m, 1H), 1.54 - 2.60 (m, 21H), 0.75 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H); МС-ИЭР (М+Н)<sup>+</sup>: 572,1.

Пример 297. 9-((R)-1-(6-(((1S,4S)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота и

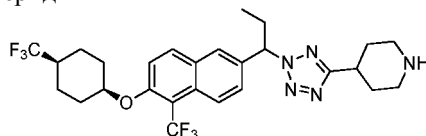
пример 298. 9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновая кислота



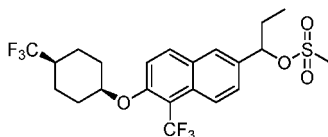
Хиральное разделение 9-{1-[6-(4-этилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-ил]пропил}-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты (синтезированной в соответствии с методикой, описанной в примере 92). В результате хирального разделения получали два изомера. Так как абсолютную стереохимию данных изомеров не определяли, произвольно считали, что пик 1 (хиральная ВЭЖХ: RT = 1,7

мин; энантиомерный избыток: 100%) соответствует R-изомеру:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.23-8.39 (m, 1H), 8.11 (br. s., 2H), 7.67 - 7.82 (m, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.96 (br. s., 2H), 4.17 - 4.33 (m, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.05 - 3.23 (m, 1H), 2.06 (d,  $J = 11.29$  Гц, 13H), 1.19 - 1.78 (m, 10H), 0.93 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 532,1; и пик 2 (хиральная ВЭЖХ: RT = 2,8 мин; энантиомерный избыток: 99,4%), соответствует S-изомеру:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 7.28$  Гц, 1H), 8.01- 8.18 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.03$  Гц, 1H), 7.59 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 4.90 -5.00 (m, 2H), 4.26 (d,  $J = 11.80$  Гц, 1H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.14 (d,  $J = 14.56$  Гц, 1H), 1.79-2.61 (m, 13H), 1.53- 1.79 (m, 5H), 1.23 - 1.51 (m, 5H), 0.93 (t,  $J = 7.15$  Гц, 3H), 0.75 (t,  $J = 7.28$  Гц, 3H); МС-ИЭР ( $M+H$ ) $^+$ : 532,1.

Пример 299. 4-(2-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-2Н-тетразол-5-ил)пиперидин

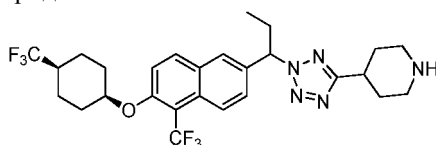


Стадия 1: 1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил метансульфонат



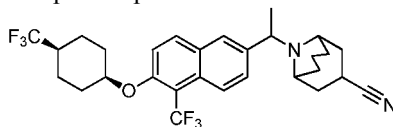
К раствору 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]пропан-1-ола (220 мг, 0,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,27 мл, 1,57 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям метансульфохлорид (0,081 мл, 1,05 ммоль). Происходило образование белого осадка. Раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу в реакционной смеси не оставалось исходного вещества и полное превращение при комнатной температуре занимало 2,36 мин. Смесь разбавляли DCM и промывали раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии.

Стадия 2: 4-(2-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-2Н-тетразол-5-ил)пиперидин

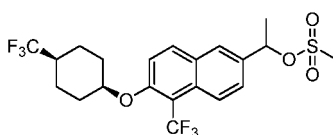


К раствору метансульфоновой кислоты 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]пропилового эфира (0,26 г, 0,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл), добавляли 4-(1Н-тетразол-5-ил)пиперидин (0,15980 г, 1,0432 ммоль) и затем карбонат цезия (0,51 г, 1,56 ммоль). Затем данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 60°C и в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали водой ( $\times 3$ ). Затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, используя гептан/этилацетат, с выходом желтого вещества (39 мг, выход: 13%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.17 (d,  $J = 7.40$  Гц, 1H), 8.10 (d,  $J = 9.35$  Гц, 1H), 7.84 - 8.01 (m, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 1H), 6.08 (dd,  $J = 6.84, 8.72$  Гц, 0.75H), 5.80 (t,  $J = 7.65$  Гц, 0.12H), 5.00 (br. s., 1H), 3.36 - 3.54 (m, 2H), 3.09 - 3.28 (m, 2H), 1.66 - 2.77 (m, 14H), 0.95 (t,  $J = 7.31$  Гц, 3H). ЖХ-МС:  $m/z = 556,0[M+H]^+$ .

Пример 300. 9-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрил



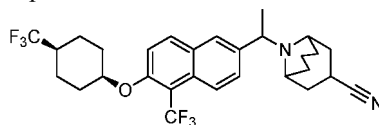
Стадия 1: 1-(5-(трифторметил)-6-(цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил метансульфонат



К раствору 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанола (1,03 г, 2,53 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,32 мл, 7,60 ммоль) в дихлорметане (9,75 мл) добавляли по каплям метансульфохлорид (0,39 мл, 5,07 ммоль). Происходило образование белого осадка. Раствор перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Согласно ЖХ-МС-анализу в реакционной смеси

не оставалось исходного вещества и полное превращение при комнатной температуре занимало 2,36 мин. Смесь разбавляли DCM и промывали раствором бикарбоната натрия и водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии.

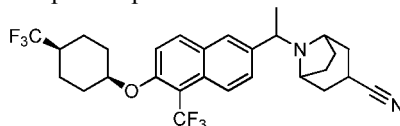
Стадия 2: 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрил



К раствору метансульфоновой кислоты 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)окси]нафталин-2-ил]этилового эфира (0,62 г, 1,3 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (5 мл) добавляли 9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрил (0,478 г, 2,56 ммоль) и затем карбонат цезия (1,25 г, 3,84 ммоль). Затем данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$  и в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали водой ( $\times 3$ ). Затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали.

Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, используя HE/EA, с выходом желеобразного вещества (0,26 г, выход 37%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.35 (d,  $J = 9.10$  Гц, 1H), 8.18 (br. s., 2H), 7.80 (d,  $J = 11.80$  Гц, 1H), 7.63 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.24 (br. s., 1H), 5.05 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.80 (s, 1H), 3.19 (br. s., 1H), 1.52 - 2.88 (m, 23H). ЖХ-МС:  $m/z = 539,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 301. 8-(1-(5-(Трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрил



К раствору метансульфоновой кислоты 1-[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексил)окси]нафталин-2-ил]этилового эфира (0,62 г, 1,3 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (5 мл) добавляли 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрил (0,442 г, 2,56 ммоль) и затем карбонат цезия (1,25 г, 3,84 ммоль). Затем данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при  $60^\circ\text{C}$  и в течение ночи при  $80^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь охлаждали, разбавляли EtOAc, промывали водой ( $\times 3$ ). Затем органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке, используя HE/EA, с выходом желеобразного вещества (0,414 г, выход: 62%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$ : 8.32 (d,  $J = 9.10$  Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.74 (d,  $J = 8.97$  Гц, 1H), 7.61 (d,  $J = 9.29$  Гц, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.39 (br. s., 1H), 3.48 (br. s., 1H), 1.89 - 2.70 (m, 11H), 1.60 - 1.88 (m, 10H). ЖХ-МС:  $m/z = 526,0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 302. Анализ активности S1P-рецепторов.

Соединения, которые не обладают специфичностью в отношении конкретного S1P-рецептора, могут оказывать нежелательные побочные действия. Поэтому полученные соединения анализировали, чтобы идентифицировать те из них, которые являются специфичными. В соответствии с этим исследуемые соединения тестировали с использованием анализа мобилизации кальция/анализа активности S1P-рецепторов. Данная методика по существу описана в публикации Davis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841, которая включена в данную заявку посредством ссылки во всей своей полноте со следующими модификациями. Анализ мобилизации кальция проводили с использованием рекомбинантных клеток CHEM (полученных от Millipore, Billerica, MA), экспрессирующих рецепторы человека S1P1, S1P2, S1P3, S1P4 или S1P5. Для регистрации свободного внутриклеточного кальция к S1P1-, S1P2-, S1P3-, S1P4- или S1P5-клеткам добавляли краситель FLIPR Calcium 4, полученный от Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Для визуализации клеток при исследовании мобилизации кальция использовали систему FLIPR<sup>TETRA</sup>, оснащенную 96-луночной распределительной головкой.

Активацию рецепторов агонистами, выраженную в процентах, определяли путем анализа образцов тестируемых соединений и сравнения профиля, полученного для каждого рецептора, с  $E_{\text{max}}$  контроля. Ингибирование рецепторов антагонистами, выраженное в процентах, определяли путем анализа образцов тестируемых соединений и сравнения профиля, полученного для каждого рецептора, с  $EC_{80}$  контроля.

Анализ потока кальция: формат анализа агонистов.

В лунки планшета вносили дуплицированные серии восьми последовательных четырехкратных разбавлений образцов каждого из соединений; при этом максимальная концентрация соединения в пробе составляла 10 мкМ. Описанные концентрации отражали конечную концентрацию соединений при анализе антагонистической активности. При анализе агонистов используемые концентрации соединений были в 1,25 раза выше, что позволяло достигать конечной желаемой концентрации и затем разбавлять образцы стандартных агонистов до концентрации  $EC_{80}$  при анализе антагонистической активности.

Стандартные агонисты, выбранные в качестве контроля, использовали так, как указано выше. Дан-

ные стандартные агонисты использовали для  $E_{\max}$ , как описано выше.

Пробы считывали в течение 180 с с использованием FLIPR<sup>TETRA</sup> (на этом этапе анализа в соответствующие лунки планшета добавляли пробы соединений и стандартного агониста). После завершения первого этапа анализа "Single Addition" планшеты извлекали из FLIPR<sup>TETRA</sup> и выдерживали при 25°C в течение 7 мин.

Анализ потока кальция: формат анализа антагонистов.

Учитывая значения  $EC_{80}$ , определенные при анализе агонистов, пробы, преинкубированные с образцами соединений или (при необходимости) стандартных антагонистов, стимулировали путем добавления стандартного агониста в концентрации  $EC_{80}$ . Пробы считывали в течение 180 с с использованием FLIPR<sup>TETRA</sup> (данный анализ включал добавление в соответствующие лунки стандартного агониста и последующее измерение флуоресценции для вычисления степени ингибирования, выраженного в процентах).

Результаты анализа S1P4-антагонистической активности: соединения примеров 58 и 74 имели значения  $IC_{50}$  не более 100 нМ; соединения примеров 4, 11 и 80 имели значения  $IC_{50}$  не более 250 нМ; соединения примеров 44, 46 и 67 имели значения  $IC_{50}$  не более 500 нМ.

Результаты анализа S1P4-агонистической активности: соединение примера 62 имело значение  $IC_{50}$  не более 500 нМ.

Пример 303. Измерение активности АТХ.

АТХ (аутотаксин) представляет собой гликопротеид массой 125 кДа, обладающий активностью лизофосфолипазы D (LPLD), аутотаксин превращает лизофосфатидилхолин (LPC) в биоактивный липид, лизофосфатидную кислоту (LPA). Для проведения биохимического анализа АТХ использовали технологическую платформу FRET (флуоресцентный резонансный перенос энергии). Флуоресцентный сигнал FRET-субстрата FS-3 гасится вследствие внутримолекулярного переноса FRET от флуорофора к нефлуоресцирующему гасителю (Ferguson, C.G., et al., Org. Lett. 2006 May 11; 8(10): 2023-2026; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте). АТХ катализирует гидролиз субстрата, что приводит к отделению dabsyl-гасителя от флуоресцеинового маркера. За данной реакцией наблюдали с использованием SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) на длине волны возбуждения 485 нм и на длине волны излучения 535 нм.

Реагенты.

БСА, не содержащий жирных кислот (Sigma A8806): 10 мг/мл в H<sub>2</sub>O; хранение: при 4°C.

2×-буфер для анализа АТХ: 100 мМ Tris, 280 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 2 мМ CaCl<sub>2</sub>, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4.

Белок АТХ человека: экспрессию и очистку выполняли самостоятельно; хранение: при -80°C.

Субстрат FS-3 (Echelon, L-2000): 100 мкг в 77,74 мкл H<sub>2</sub>O (концентрация исходного раствора: 1 мМ); хранение: при -20°C.

384-луночный плоскодонный планшет (Corning # 3575).

Анализ.

Разбавление соединений. Исходные препараты всех соединений представляли собой 10 мМ растворы соединений в 100% ДМСО. В первую лунку (разбавление 1:40) добавляли 78 мкл ДМСО и 2 мкл 10 мМ раствора соединения. Последующие лунки содержали последовательные 3-кратные разбавления (всего 10 разбавлений).

1×-Буфер для анализа АТХ с конечной концентрацией БСА, не содержащего жирных кислот, 1 мг/мл получали с использованием 2×-буфера для анализа АТХ, 10 мг/мл БСА, не содержащего жирных кислот, и ddH<sub>2</sub>O.

АТХ разбавляли 1×-буфером для анализа АТХ до концентрации 1,32 мкг/мл (1,32×). В каждую лунку планшета для анализа добавляли по 38 мкл данного раствора. Конечная концентрация АТХ в реакционной смеси составляла 1,0 мкг/мл.

В каждую лунку добавляли по 2 мкл раствора соединений с получением желаемой концентрации. Планшет центрифугировали и затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин на шейкере.

FS-3 разбавляли 1×-буфером для анализа АТХ до концентрации FS-3 10 мкМ (5×). Затем в каждую лунку планшета для анализа добавляли по 10 мкл данного препарата. Конечная концентрация FS-3 в реакционной смеси составляла 2 мкМ. Планшет центрифугировали. Затем планшет инкубировали в течение 2 ч при покачивании на комнатной температуре. Так как FS-3-субстрат является светочувствительным, планшеты закрывали и защищали от света.

Флуоресценцию измеряли с использованием SpectraMax M5 (возбуждение на 485 нм/излучение на 538 нм, чтение сверху).

Соединения примеров 84, 88, 89, 90, 93, 94, 95, 97, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 110, 115, 118, 122, 124, 127, 128, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 171, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 184, 185, 187, 190, 191, 194, 198, 199, 202, 204, 206, 207, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 236, 238, 239, 240, 241, 242,

244, 245, 246, 249, 250, 251, 253, 262, 280, 281, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 292, 294, 296 и 298 имели значения  $IK_{50}$  не более 100 нМ.

Соединения примеров 109, 111, 125, 126, 130, 146, 149, 150, 154, 162, 165, 167, 172, 183, 186, 189, 201, 203, 205, 208, 231, 237, 252, 272, 274, 284, 288, 295 и 297 имели значения  $IK_{50}$  не более 250 нМ.

Соединения примеров 83, 85, 96, 106, 117, 123, 129, 144, 159, 169, 170, 188, 197, 200, 215, 232, 244, 247, 248, 263, 264, 271, 279 и 293 имели значения  $IK_{50}$  не более 500 нМ.

Анализ дифференцировки OPC.

Обогащенные популяции олигодендроцитов выращивали из тканей постнатальных двухдневных (P2) самок крыс Sprague Dawley. Вырезали передний мозг, и помещали в сбалансированный солевой раствор Хенка (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). Данную ткань нарезали на фрагменты (1 мм) и инкубировали в течение 15 мин при 37°C в присутствии трипсина (0,01%) и ДНКазы (10 мкг/мл). Диссоциированные клетки высевали в колбы T75 для тканевых культур, покрытые поли-L-лизин, и выращивали при 37°C в течение 10 суток в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 20% фетальной телячьей сывороткой (Invitrogen). A2B5<sup>+</sup> OPC собирали путем покачивания колбы при 200 об./мин в течение ночи при 37°C с получением популяции, имеющей чистоту 95%.

Для анализа дифференцировки к клеткам OPC, культивируемым в среде, содержащей CNTF/T3, добавляли антагонист до конечной концентрации 2 и 20 мкМ или носитель (DMCO) до той же концентрации. После инкубации в течение 3 дней клетки лизировали в 80 мкл буфера для лизиса (50 mM HEPES [4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота], pH 7,5, 150 mM NaCl, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM этиленгликольтетрауксусная кислота [EGTA], 1% тритон X-100 и 10% глицерин) в течение 30 мин при 4°C. После центрифугирования при 14000 g в течение 15 мин супернатанты кипятили в буфере Лэммли, разделяли с использованием 4-20% ДСН-ПААГ (электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия) и анализировали путем вестерн-блоттинга с использованием антител против MBP, миелин-ассоциированного гликопротеина (MAG) или бета-актина. В качестве вторичных антител использовали антитела против иммуноглобулина мыши IgG, конъюгированные с пероксидазой хрена (HRP), и HRP-конъюгированные антитела против иммуноглобулина кролика IgG соответственно.

Анализ миелинизации DRG-OPC.

Эмбриональные неокортикальные нейроны вырезали из 18-суточных эмбрионов (E18) крыс Sprague Dawley и затем переносили на покровные стекла, покрытые поли-D-лизин (100 мкг/мл), и культивировали в течение недели в нейробазальной среде с добавлением B27 (Invitrogen). A2B5<sup>+</sup> OPC получали так, как описано выше, и затем добавляли к культуре неокортикальных нейронов. На следующий день в данные сокультуры добавляли в различных концентрациях антагонист S1P4-рецептора, или ингибитор АТХ, или контрольные реагенты. Каждые трое суток вносили свежие среды, содержащие в различных концентрациях антагонист S1P4-рецептора, или ингибитор АТХ, или контрольные соединения. Через десять суток данные сокультуры анализировали с использованием электрофореза в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия (ДСН-ПААГ)/вестерн-блоттинга с целью количественного измерения MAG, MBP и MOG.

Анализ ремиелинизации культуры среза головного мозга.

Приблизительно три-четыре последовательных среза по 300 мкм забирали из области соединения мозолистого тела с гиппокампом у постнатальных 17-суточных крыс Sprague Dawley (Charles River, Willmington, MA). Данные срезы культивировали в течение трех суток в базальной DMEM, содержащей 25% сыворотки лошади, и затем в течение следующих трех суток обрабатывали с использованием 6 мкг/мл LPC (Sigma L-4129). Затем среду заменяли и в заключение в течение трех суток срезы инкубировали в среде, содержащей антагонист S1P4-рецептора, или ингибитор АТХ, или носитель (в качестве контроля), затем миелинизацию визуализировали с использованием черно-золотого красителя в соответствии с протоколом производителя (Millipore, Bedford, MA). Изображения получали с помощью микроскопа Leica M420 (Bannockburn, IL), и интенсивность окрашивания мозолистого тела анализировали с использованием программы Metamorph software (Molecular Devices, Downingtown, PA). Каждая экспериментальная серия образцов содержала три или четыре среза головного мозга.

Модель лизолецитиновой демиелинизации.

Взрослых крыс Sprague Dawley (220-260 г) анестезировали путем внутрибрюшинной инъекции смеси, состоящей из кетамина (35 мг/кг), ксилазина (6 мг/кг) и ацепромазина (1 мг/кг). Спину животного брили от нижнегрудной до поясничной области, санировали последовательно 70% изопропанолом, промывным раствором бетадина и снова 70% изопропанолом. Затем животное помещали в стереотаксический станок.

После проверки адекватности уровня анестезии кожу животного надрезали вдоль средней линии над грудной областью. Надрезали спинную фасцию и параспинальные мышцы отделяли от остистых отростков грудных позвонков T-9-T-11. Разрушали позвонок T-10, и костными микрокусачками удаляли пластинку дуги позвонка. Когда область грудного отдела спинного мозга была обнажена, в задний столб спинного мозга на глубину 0,6 мм вставляли микрокапиллярную стеклянную иглу. Вводили демиелинизирующий реагент (1,5 мкл 1% лизолецитина (LPC, Sigma # L1381) в физиологическом растворе), контролируемая микронасосом (World Precision Instrument #micro4) скорость инфузии составляла 2 нл/с. По-

сле завершения инъекции иглу в течение 1 мин оставляли на месте и затем извлекали. На параспинальные мышцы и поясничную фасцию накладывали швы (нить #5, шелк). Разрез кожи сшивали скобками для ран. На время выхода из анестезии животных помещали во влажную камеру. За состоянием животных наблюдали.

Животным в течение двух суток после операции вводили бупренорфин (0,05 мг/кг) подкожно (п/к) два раза в сутки.

Через трое суток после первичной операции проводили инъекцию антагониста  $5\text{IP}_4$ -рецептора или АТХ-ингибитора (30 пмоль), LPA (30 пмоль) или контроля (0,1% ДМСО в физиологическом растворе) в область первоначальной инъекции (объем 1,5 мкл, скорость инфузии такая, как указано выше). На девятые сутки после первичной операции животных анестезировали и вводили путем транс-кардиальной перфузии гепарин в физиологическом растворе (10 МЕ/мл) и затем 4% PFA в PBS (фосфатно-солевом буфере). Спинной мозг удаляли и затем фиксировали в PFA в течение ночи. Затем мозг разрезали в продольном направлении на срезы толщиной 100 мкл, окрашивали с использованием 1% loxual fast blue и под микроскопом выполняли гистологическую оценку ремиелинизации и восстановления.

В качестве системного лечения через двое суток после первичной операции животным вводили один раз в сутки внутривенно либо антагонист  $5\text{IP}_4$ -рецептора, либо АТХ-ингибитор (10 мг/кг), либо контроль (15% HPCD (гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин)). На девятые сутки после первичной операции животных умерщвляли и спинной мозг исследовали, как описано выше.

Скрининги *in vivo*.

Измерение циркулирующих лимфоцитов. Соединения растворяли в 30% HPCD. Соединения (0,5 и 5 мг/кг; 30% HPCD использовали в качестве негативного контроля) вводили мышам (самцы C57bl/6 в возрасте 6-10 недель) через пероральный зонд.

Кровь отбирали из ретро-орбитального синуса через 5 ч и через 24 ч после введения лекарства, с использованием кратковременной анестезии изофлураном. Образцы цельной крови подвергали гематологическому анализу. Количество периферических лимфоцитов определяли с использованием автоматического анализатора (HEMAVET™ 3700). Субпопуляции периферических лимфоцитов крови окрашивали с помощью специфических антител, конъюгированных с флуорохромом, и анализировали с использованием клеточного сортера, активирующего флуоресценцию (FACSCALIBUR™). Для оценки лимфопенической активности каждого из исследуемых соединений использовали трех мышей.

Соединения согласно изобретению могут индуцировать полную лимфопению как в течение короткого периода времени, например в течение 4 ч или менее, так и в течение продолжительного периода времени, такого как 48 ч или более; например в течение периода времени от 4 до 36 ч или от 5 до 24 ч. В некоторых случаях соединение формулы может индуцировать полную лимфопению в течение 5 ч и частичную лимфопению в течение 24 ч. Дозы, требуемые для индукции лимфопении, могут находиться в диапазоне, например, от 0,001 до 100 мг/кг или от 0,01 до 10 мг/кг. Эти дозы могут составлять 10 мг/кг или менее, например 5 мг/кг или менее, или 1 мг/кг или менее, или 0,1 мг/кг или менее.

CFA-модель воспалительной боли.

В соответствии с CFA-моделью (полный адъювант Фрейнда), взрослых самцов крыс SD (250-300 г) анестезировали с использованием ингаляции изофлурана (4,5% для индукции/2,0% для поддержания). Использовали суспензию убитого теплового (нежизнеспособного) штамма *M. Tuberculosis* H37 RA (Chondrex Inc., catalog#7008) в неполном адъюванте Фрейнда (1,0 мг/мл). В начале эксперимента (день 0) крысам в подушечку правой лапы медленно вводили внутривенно (в/к) вводили 100 мкл CFA (1:1 масло/физиологический раствор). Затем (день 1) проводили исходное тестирование тактильной аллодинии: в дальнейшее исследование включали только тех крыс, у которых выработалась болезненная чувствительность. Затем (день 2) крысам перорально вводили однократную дозу либо носителя, либо АТХ-ингибитора и через 2, 4, 6 и 24 ч после введения дозы всех крыс тестировали на механическую аллодинию.

Тактильную аллодинию тестировали следующим образом.

Крысу помещали в приподнятую камеру для наблюдения, сделанную из плексигласа (приблизительно 4"×6"×10"), с решетчатым полом из проволочной сетки (размер ячейки 1 см<sup>2</sup>), расположенным под поликарбонатными клетками. В течение 20 мин крыса привыкала к экспериментальным условиям, затем начинали тестирование. После того как крыса успокаивалась, производили оценку тактильной аллодинии с использованием набора нитей фон Фрея (von Frey) в диапазоне 2,04-28,84 г (Stoelting, Wood Dale, IL). К подошвенной поверхности лапы локально прикладывали градуированное давление с помощью набора нитей фон Фрея (калиброванных мононитей, которые могут изгибаться при известном давлении). Ответ на действие нити фон Фрея регистрировали в том случае, когда крыса отдергивала проверяемую лапу, которую затем обычно поднимала и облизывала. Для определения порога чувствительности с помощью набора нитей использовали традиционную методику "Up-Down". Для более точной оценки поведения мыши каждую лапу тестировали 4-6 раз с интервалом между тестами 1-2 с (модификация Seltzer et al., 1991). Резкое поднимание лапы оценивали как положительный ответ.

Крысиная модель невропатической боли.

Операционная хроническая компрессия (CCI). В соответствии с CCI-моделью (Bennett and Xie, Pain, 1989; содержание данной публикации включено в настоящую заявку посредством ссылки во всей своей полноте) взрослых самцов крыс SD (250-275 г) анестезировали с использованием ингаляции изофлурана (4,5% для индукции/2,0% для поддержания). Операция, проводимая в асептических условиях, включала получение доступа к седалищному нерву на уровне середины бедра. Для предотвращения высыхания роговицы использовали глазное смазывающее вещество. Кожу животного брили и дезинфицировали (бетадин, затем 70% этанол), делали небольшой разрез в хвостовой части тела, примыкающей к двуглавой мышце бедра. Старались не повредить седалищный нерв. Седалищный нерв слегка приподнимали и под нерв вводили 4 нетугих лигатуры из хромированного кетгута (размер: 4-0), которые завязывали нетугим узлом вокруг нерва. Хирургические нити сжимал нерв, но не пережимал его. Перед наложением хромированного кетгута его дважды промывали стерильным физиологическим раствором. Разрез сшивали скобками для ран, перед возвращением в клетки на период выхода из анестезии крыс помещали на грелку с циркулирующей водой. В плацебо-контролях делали разрез на коже, идентифицировали и приподнимали седалищный нерв, но нерв не пережимали хирургическими нитями. Приблизительно на 7 сутки после операции проверяли болевой ответ каждой крысы, в дальнейшем исследование включали только крысы, чувствительных к боли.

Животные получали пероральную дозу носителя или АТХ-ингибитора два раза в сутки трижды в неделю, а именно на 10, 12, 14, 17, 19 и 21 сутки после операции; это же расписание использовали для тестирования чувствительности животных к трем типам невропатической боли: термической гипералгезии, тактильной аллодинии и невропатической боли вследствие действия инкапситантов.

(1) Термическая гипералгезия подошвы. Гипералгезию крыс исследовали с использованием оборудования для выполнения подошвенного теста (Ugo Basile Inc., Cat. #37370). После акклиматизации к экспериментальным условиям крыс помещали на приподнятый стеклянный пол под перевернутую вверх дном прозрачную пластиковую клетку; после того как животное прекращало все свои исследовательские движения, источник инфракрасного излучения, расположенный под стеклянным полом, фокусировали в середине поверхности подошвы задней лапы. При включении света запускался таймер, который останавливался в результате отдергивания задней лапы крысы. Чтобы избежать повреждения ткани при отсутствии ответа, устанавливали пороговое время 30 с. Вычисляли среднее значение времени задержки реакции (отдергивания лапы) в ответ на стимул (включение света) на основе трех испытаний, проводимых на одной и той же задней лапе. Чтобы избежать повреждения ткани, испытания проводили по меньшей мере с интервалом 5-10 мин.

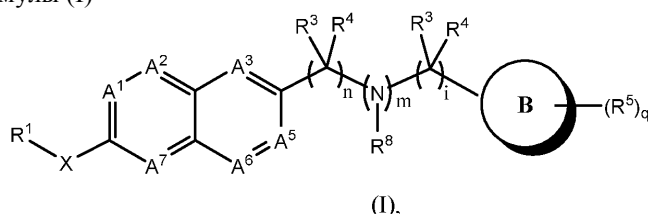
(2) Тактильную аллодинию исследовали в соответствии с методикой, описанной выше.

(3) Невропатическая боль вследствие действия инкапситантов. Тестирование данного типа боли включало измерение веса крысы, переносимого на каждую из ее задних лап. Крысу помещали в небольшую прозрачную камеру из плексигласа (длина 6", ширина 3", высота 4"). Данная камера имела наклонное положение вверх и отверстие с передней стороны. Крысу помещали в камеру таким образом, чтобы ее задние лапы размещались в задней (нижней) части камеры, а передние лапы размещались в передней (приподнятой) части камеры. Голову крысы помещали в отверстие, расположенное в передней стенке камеры. Камеру устанавливали на отдельные чаши весов таким образом, чтобы каждая из задних лап крысы размещалась на одной из двух чаш этих весов. Затем измеряли вес, который крыса переносила на каждую из задних лап. Данная процедура занимала мало времени (около 10 с) и не причиняла животному никакой боли.

Другие варианты осуществления изобретения входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой O или NH;

A<sup>2</sup> и A<sup>6</sup> представляют собой CH; A<sup>1</sup>, A<sup>3</sup> и A<sup>5</sup> независимо представляют собой CH или N; A<sup>7</sup> представляет собой CR<sup>2</sup>;

R<sup>1</sup> представляет собой гептил или циклогексил, необязательно замещенный одним или двумя независимо выбранными R<sup>6</sup>;

R<sup>2</sup>, в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома галогена,

циано, С<sub>1-3</sub>галогеналкила;

каждый  $R^3$  и каждый  $R^4$  независимо представляет собой атом водорода, карбокси или  $C_{1-3}$ -алкил; или  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой  $-C(=O)-$ ;

В представляет собой 6-10-членный бициклический или трициклический циклоалкил или гетероциклоалкил, имеющий от 1 до 2 гетероатомов, выбранных из N и O, 4-(1H-имидазол-4-ил)пиперидинил, 1-(пиридин-4-ил)пиперазинил, 4-(пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил, 1-(пиридин-3-ил)пиперазинил, 4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)пиперидин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, 4-фенилпиперидин-1-ил, 4-(пиазин-2-ил)пиперазин-1-ил, 4-(пиридин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил, 4-(пиримидин-2-ил)-1,4-дiazепан-1-ил, 4-(пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил, 3-циклогексилазетидинил или 3-фенилаzetидинил, 2,3-дигидро-1H-инденил;

$R^5$ , в каждом случае независимо, представляет собой гидроксил, атом галогена,  $C_{1-3}$ -алкил или  $-(CR^{17}R^{18})_p-R^7$ ; или два  $R^5$ , присоединенные к одному и тому же атому углерода, могут представлять собой  $=O$ ;

$R^6$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила, фенила и три- $(C_{1-3}$ алкил)силила; или два  $R^6$ , которые присоединены к одному и тому же атому углерода, могут образовывать  $C_{3-6}$ спироциклоалкил;

$R^7$  представляет собой  $-OH$ ,  $-C(O)OR^{15}$  или  $-CN$ ;

$R^8$  представляет собой атом водорода или  $C_{1-3}$ -алкил;

$R^{15}$ , в каждом случае независимо, выбран из группы, состоящей из атома водорода или  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{17}$  и  $R^{18}$  представляют собой атом водорода;

$i$  представляет собой 0 или 1;

$n$  представляет собой 1 или 2;

т имеет значение 0 или 1 при условии, что, когда т имеет значение 0, В содержит по меньшей мере один атом азота;

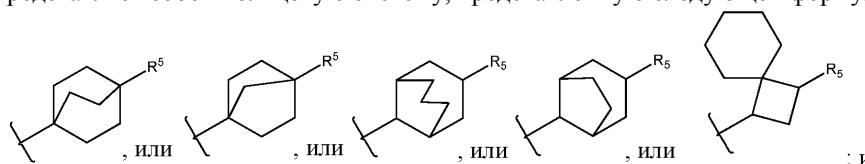
р имеет значение 0, 1 или 2;

$q$  имеет значение 0, 1 или 2;

при условии, что соединение не является 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-3а-карбоновой кислотой.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $m$  имеет значение 1;

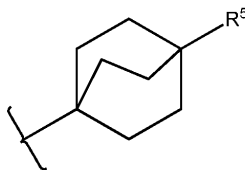
  $(R_0)_q$  представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



$R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

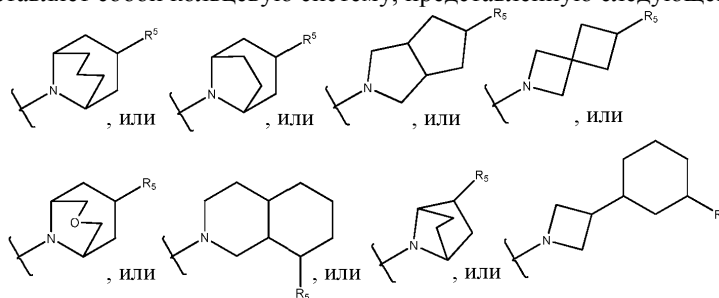
3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором


 представляет собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $m$  имеет значение 0;

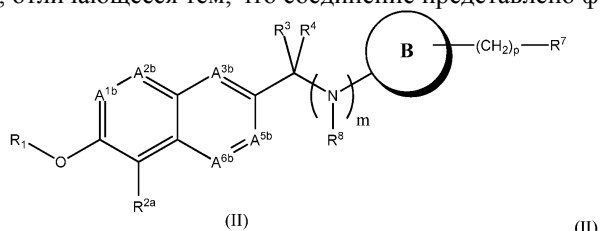
 представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:



где В необязательно дополнительно замещен оксо, гидрокси или  $-\text{CO}_2\text{H}$  и

$R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

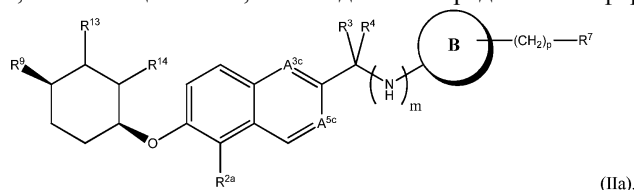
5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представлено формулой (II)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

$A^{1b}$ ,  $A^{3b}$  и  $A^{5b}$  независимо представляют собой CH или N, и  $A^{2b}$  и  $A^{6b}$  представляют собой CH;  
 $R^{2a}$  представляет собой атом галогена,  $C_{1-3}$ -галогеналкил или циано.

6. Соединение по п.5, отличающееся тем, что соединение представлено формулой (IIa)

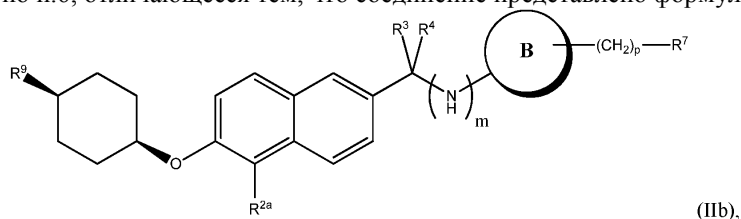


или его фармацевтически приемлемой солью, где

$A^{3c}$  и  $A^{5c}$  представляют собой N или CH при условии, что только один из  $A^{3c}$  или  $A^{5c}$  представляет собой N;

$R^9$  представляет собой атом галогена,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил и каждый из  $R^{13}$  и  $R^{14}$  независимо представляет собой атом водорода.

7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что соединение представлено формулой (IIb)

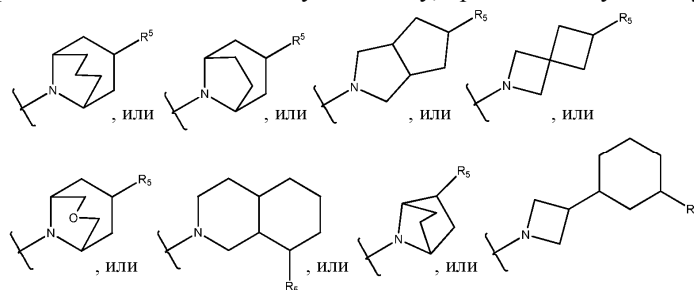


или его фармацевтически приемлемой солью, где  $R^9$  представляет собой атом галогена,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{1-6}$ -галогеналкил.

8. Соединение по любому из пп.5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором m имеет значение 0;



представляет собой кольцевую систему, представленную следующей формулой:

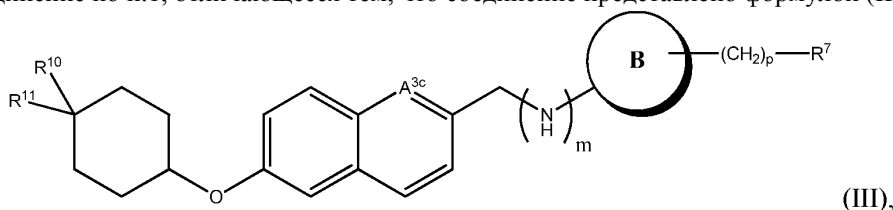


где B необязательно дополнительно замещен оксо, гидроксид или  $-CO_2H$  и  $R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

9. Соединение по любому из пп.5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^{2a}$  представляет собой  $-Cl$ ,  $-CF_3$  или  $-CHF_2$ .

10. Соединение по любому из пп.7-9 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^9$  представляет собой метил, этил,  $-CF_3$  или трет-бутил.

11. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение представлено формулой (III)



или его фармацевтически приемлемой солью, где

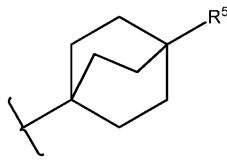
$A^{3c}$  представляет собой N или CH и

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо представляет собой атом водорода,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил, три- $C_{1-3}$ алкилсилил или фенил, при этом по меньшей мере один из  $R^{10}$  или  $R^{11}$  не является атомом водорода; или  $R^{10}$  и  $R^{11}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_{3-6}$ спироциклоалкил.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором m имеет значение 1;



представляет собой мостиковую кольцевую систему, представленную следующей формулой:



и  $R^5$  представляет собой  $CO_2H$ .

13. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^6$  представляет собой трифторметил, дифторметил или монофторметил.

14. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R^6$  представляет собой метил, этил или изопропил.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором X представляет собой NH.

16. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

- 4-(((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((цис-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;
- 4-(((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбо-

[illegible]

3-(1-((6-(гептилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 3-(1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 3-(1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 3-(1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 3-(1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 4-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты;  
 6-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана;  
 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты;  
 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;  
 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;  
 8-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;  
 9-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты;  
 3-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-3-азабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоновой кислоты;  
 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;  
 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты;  
 4-((6-(транс-4-(триметилсилил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;  
 4-(((6-((цис-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;  
 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксибицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;  
 4-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-1-(гидроксиметил)бицикло[2.2.2]октан-2-ола и  
 4-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты,  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 17. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из  
 9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 3-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)спиро[3.5]нонан-1-карбоновой кислоты;  
 3-(4-{[5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}бицикло[2.2.2]окт-1-ил)пропионовой кислоты;  
 3-(4-(метил)-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)пропановой кислоты;  
 9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;  
 9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

[illegible]

[illegible]

3-(5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-3-азабицикло[3.3.0]октан-7-карбоновой кислоты;

2-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-((9S,9aR)-октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиразин-9-ил)метанола;

8-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-(4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-2-аза-6-оксаспиро [3.4]октан-7-карбоновой кислоты;

(1R,5S,7r)-3-((2-(4-(трифторметил)циклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин-6-ил)метил)-3-азабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоновой кислоты;

N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-3-(азетидин-3-ил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-2-аза-5-оксаспиро[5.4]декан-8-карбоновой кислоты;

N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло [3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-8-аминобицикло [3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-1-амино-3,5-диметиладамантана;

7-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-азабицикло [2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты;

N-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-аминобицикло [3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-аза-7-оксабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-9-азабицикло [3.3.1]нонана;

9-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-гидрокси-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-трифторметил-6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил)-7-оксо-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло [3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 1;

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, энантиомера 2;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло [3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-трифторметилициклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((цис-4-трифторметилициклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло [3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло [3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-хлорнафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3- карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((цис-4-метилициклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3- карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3- карбоновой кислоты и

8-((5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты,  
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из

8-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)амино)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбоновой кислоты;

9-(2-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)хиназолин-6-карбонил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((4-хлор-3-((цис-4-метилциклогексил)амино)изохинолин-7-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(3-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)амино)изохинолин-7-карбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-бром-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-(трифторметил)-7-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(6-((цис-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-циано-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-циано-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)-2-нафтоил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-((цис-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-(1-(5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-циано-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-(1-(5-хлор-6-((цис-4-метилциклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-



[illegible]

карбоновой кислоты;

8-((8-хлор-7-((цис-4-этилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((8-бром-7-((цис-4-метилциклогексил)окси)изохинолин-3-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((5-хлор-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)амино)бицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

(1R,3S,5S)-9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3,7-дикарбоновой кислоты;

9-(1R,3S,5S,7S)-2-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-2-азаадамantan-5-карбоновой кислоты;

9-(1R,3R,5S)-7-амино-9-((5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

8-((R)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

8-((S)-1-(6-((цис-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты;

9-((R)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((S)-1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((R)-1-(6-(((1S,4S)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

9-((S)-1-(6-(((1S,4R)-4-этилциклогексил)окси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)пропил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоновой кислоты;

4-(2-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)пропил)-2Н-тетразол-5-ил)пиперидина;

9-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-9-азабицикло[3.3.1]нонан-3-карбонитрила или

8-(1-(5-(трифторметил)-6-((цис-4-(трифторметил)циклогексил)окси)нафталин-2-ил)этил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонитрила,

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент и соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-18.

20. Способ предупреждения, лечения или ослабления симптомов состояния у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли, где состояние выбрано из группы, состоящей из рассеянного склероза, аутоиммунного заболевания, хронического воспалительного нарушения, астмы, воспалительной невропатии, артрита, отторжения трансплантата, болезни Крона, язвенного колита, эритематозной волчанки, псориаза, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, метастазирования опухоли, заболевания, ассоциированного с ангиогенезом, заболевания сосудов, болевого состояния, острого вирусного заболевания, воспалительного состояния кишечника, сахарного инсулин-

зависимого диабета, сахарного инсулиннезависимого диабета, фиброза легкого или злокачественной опухоли легкого у млекопитающего.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что состояние представляет собой рассеянный склероз.

22. Способ по п.20, отличающийся тем, что состояние представляет собой ревматоидный артрит.

23. Способ по п.20, дополнительно включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества одного или более чем одного лекарства, выбранного из группы, состоящей из кортикостероида, бронходилататора, противоастматического средства, противовоспалительного средства, противоревматического средства, иммунодепрессанта, антиметаболита, иммуномодулирующего агента, противопсориазного средства и противодиабетического средства.

24. Способ предупреждения, лечения или ослабления хронической боли у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

25. Способ по п.24, отличающийся тем, что хроническая боль представляет собой воспалительную боль.

26. Способ по п.24, отличающийся тем, что хроническая боль представляет собой невропатическую боль.

27. Способ по п.21, дополнительно предусматривающий введение указанному млекопитающему по меньшей мере одного дополнительного лекарственного средства, используемого для лечения рассеянного склероза.

28. Способ по п.27, где дополнительное лекарственное средство выбрано из группы, состоящей из натализумаба, диметил фумарата, пегилированного интерферона, непегилированного интерферона и глатирамера ацетата.

