

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **025456**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.12.30

(51) Int. Cl. *A01N 43/16* (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)

(21) Номер заявки
201391332

(22) Дата подачи заявки
2012.03.23

(54) ЛИГАНДЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/466,809; 61/596,808

(32) 2011.03.23; 2012.02.09

(33) US

(43) 2014.04.30

(86) PCT/US2012/030327

(87) WO 2012/129495 2012.09.27

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТРЕВЕНА, ИНК. (US)

(56) US-A1-20060217372

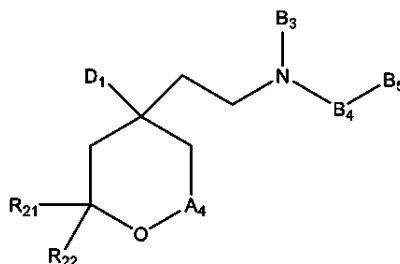
US-A1-20100280058

POGOZHEVA et al.: Homology Modeling of Opioid Receptor-Ligand Complexes Using Experimental Constraints. The AAPS Journal, 2005, Vol. 7(2), p. E434-E448, pg. E438-E443, Downloaded at <http://www.aapsj.org/articles/aapsj0702/aapsj070243/aapsj070243.pdf>

(72) Изобретатель:
**Ямашита Дэнис, Готчев Димитар,
Питис Филип, Чэнь Сяо-Тао, Лю
Гуодун, Юань Кэтрин К.К. (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие формулу IV-1



которые могут выступать в качестве лигандов опиоидных рецепторов, причем указанные соединения можно применять для лечения, например, боли и нарушений, связанных с болью.

B1**025456****025456****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к семейству соединений, выступающих в качестве лигандов опиоидных рецепторов. Такие соединения могут иметь терапевтические преимущества при лечении боли.

Уровень техники

Опиоидные рецепторы (ОР) опосредуют действие морфина и морфиноподобных опиоидов, включая большинство клинических анальгетиков. Описано три молекулярно и фармакологически отличных типа опиоидных рецепторов: δ , κ и μ . Кроме того, считается, что у каждого типа существуют свои подтипы. Вероятно, механизмы функционирования на клеточном уровне одинаковы для всех трех классов указанных опиоидных рецепторов. Например, активация опиоидных рецепторов вызывает ингибирование аденилатциклазы и рекрутирует β -аррестин.

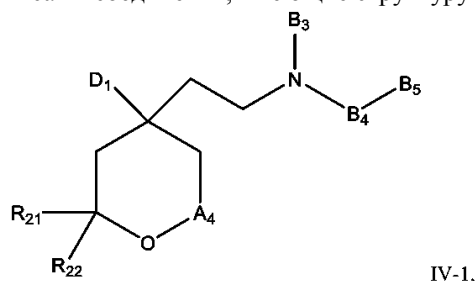
Когда пациентам, страдающим от боли, дают терапевтические дозы морфина, данные пациенты сообщают, что боль становится менее интенсивной, приносит меньше дискомфорта или проходит совсем. Кроме облегчения страданий, некоторые пациенты ощущают эйфорию. Тем не менее, в случаях, когда морфин в выбранной обезболивающей дозе дают пациенту, не страдающему от боли, такой опыт не всегда оказывается приятным - часто возникает тошнота, также может иметь место рвота. Могут последовать вялость, неспособность сконцентрироваться, затруднения мышления, апатия, пониженная физическая активность, ухудшение остроты зрения и летаргия.

Существует постоянная потребность в новых модуляторах ОР для применения в качестве анальгетиков. Также существует потребность в агонистах ОР для применения в качестве анальгетиков с уменьшенными побочными эффектами. Также требуются агонисты ОР в качестве анальгетиков с уменьшенными побочными эффектами для лечения боли, иммунной дисфункции, воспаления, желудочно-пищеводного рефлюкса, неврологических и психиатрических состояний, урологических и репродуктивных состояний, в качестве лекарственных средств от наркотической и алкогольной зависимости, средств для лечения гастрита и диареи, сердечно-сосудистых средств и средств для лечения респираторных заболеваний и кашля.

Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении представлены лиганды опиоидных рецепторов (ОР). Также в настоящем изобретении описаны способы модулирования активности опиоидных рецепторов с применением описанных в настоящем изобретении композиций. Некоторые композиции, описанные в настоящем изобретении, действуют в качестве агонистов опиоидных рецепторов. Другие композиции, описанные в настоящем изобретении, действуют в качестве антагонистов опиоидных рецепторов.

В настоящем изобретении описаны соединения, имеющие структуру формулы IV-1



где R_{21} и R_{22} независимо представляют собой H или CH_3 ;

A_4 представляет собой цикл формулы $C(CH_2)_n$, где $n = 2-5$;

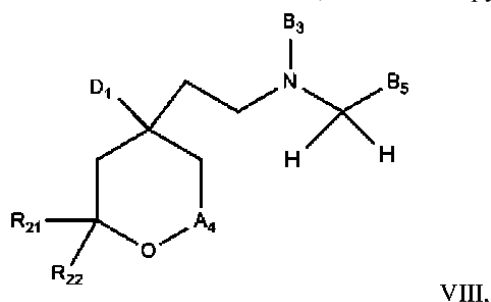
B_3 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

B_4 представляет собой C_1-C_6 -алкилен;

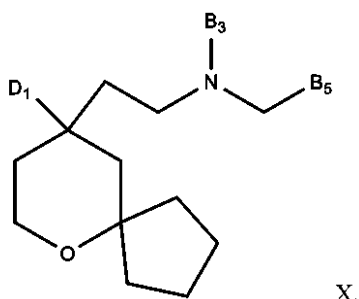
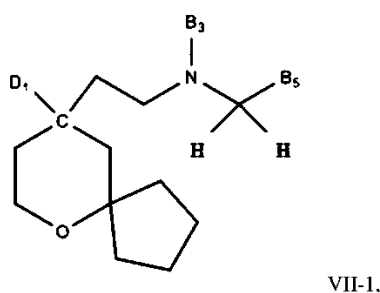
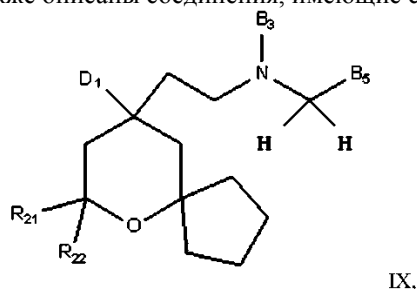
D_1 представляет собой фенил или пиридил;

B_5 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, C_1-C_6 -алкил-замещенный тиафенил или C_1-C_6 -алкокси-замещенный тиафенил, где замещенный пиридил замещен Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH_3 , метансульфонилом или CF_3 .

В настоящем изобретении также описаны соединения, имеющие структуру формулы VIII



В настоящем изобретении также описаны соединения, имеющие структуру формул IX, VII-1, X



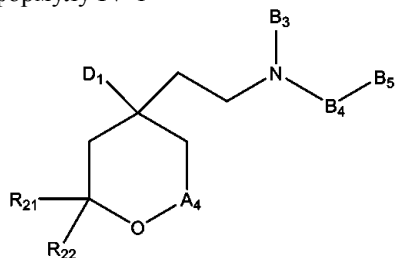
В настоящем изобретении также описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель. Очевидно, что соединения, описанные в настоящем изобретении, могут применяться в любой форме, например в виде твердого вещества или раствора (например, водного раствора), как описано далее. Описанные в настоящем изобретении соединения, например, можно получать и применять в лиофилизированной форме отдельно или с подходящими добавками.

Также предложены способы лечения боли и нарушений, связанных с болью. Такой способ включает введение терапевтически эффективного количества одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, субъекту или нуждающемуся в этом субъекту.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении описано семейство соединений и лигандов с уникальным профилем действия. Описанные в настоящем изобретении соединения действуют в качестве агонистов или антагонистов передачи сигналов, опосредованной опиоидными рецепторами (ОР). Лиганды указанных рецепторов могут применяться для лечения патологий, связанных с ОР, в том числе боли и нарушений, связанных с болью.

Соединения также включают формулу IV-1



где R₂₁ и R₂₂ независимо представляют собой H или CH₃;

A₄ представляет собой цикл формулы C(CH₂)_n, где n = 2-5;

B₃ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

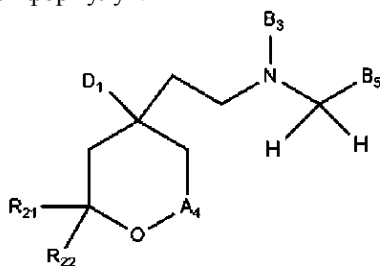
B₄ представляет собой C₁-C₆-алкилен;

D₁ представляет собой фенил или пиридил;

B₅ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, C₁-C₆-алкил-замещенный тиафенил или C₁-C₆-алкокси-замещенный тиафенил, где замещенный пиридил замещен Cl, Br, F, I, OMe, CN,

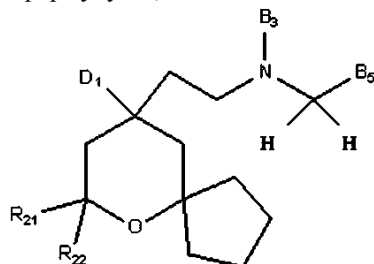
CH₃, метансульфонилом или CF₃.

Соединения также включают формулу VIII

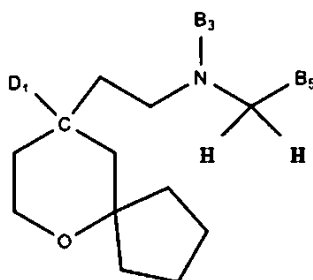


VIII.

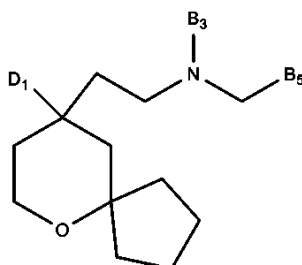
Соединения также включают формулу IX, VII-1 и X



IX,



VII-1,

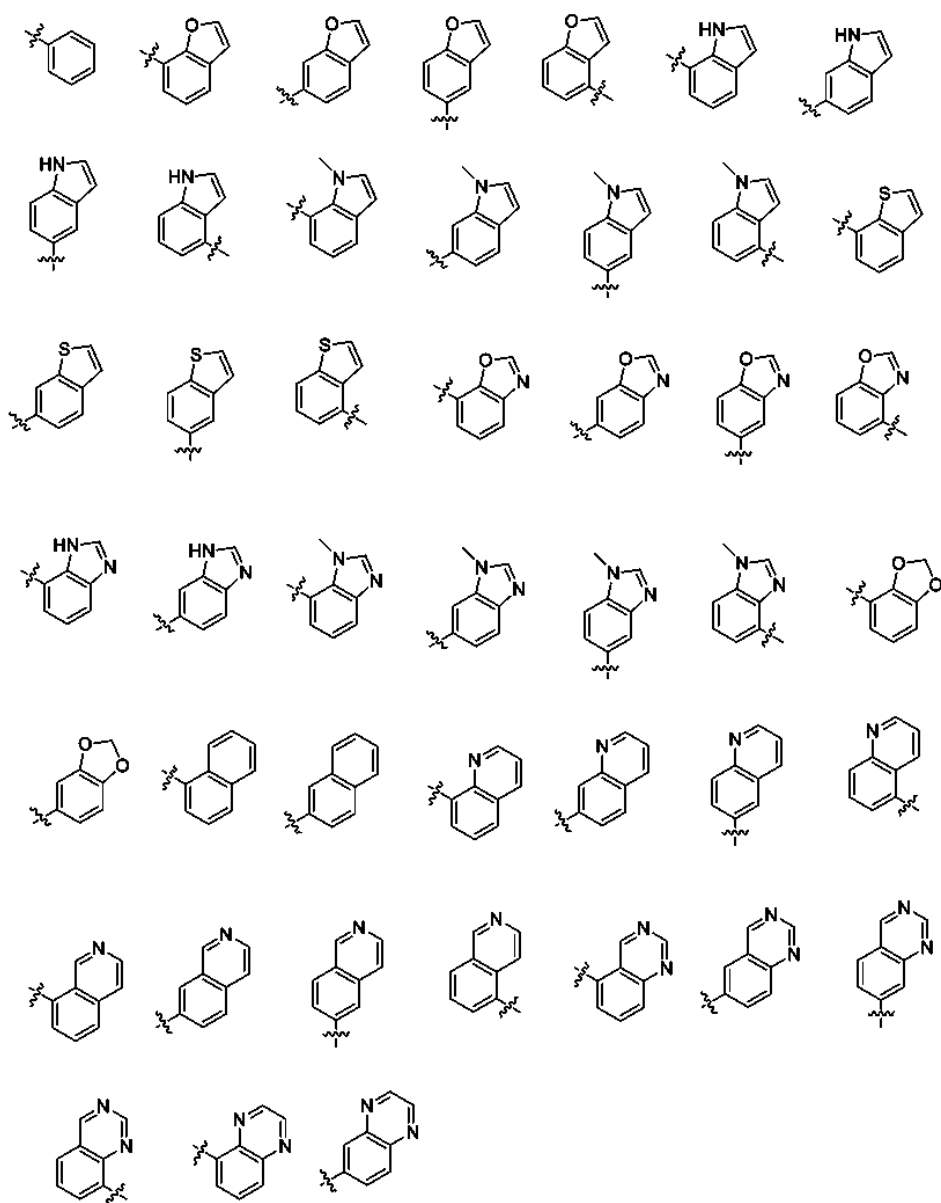


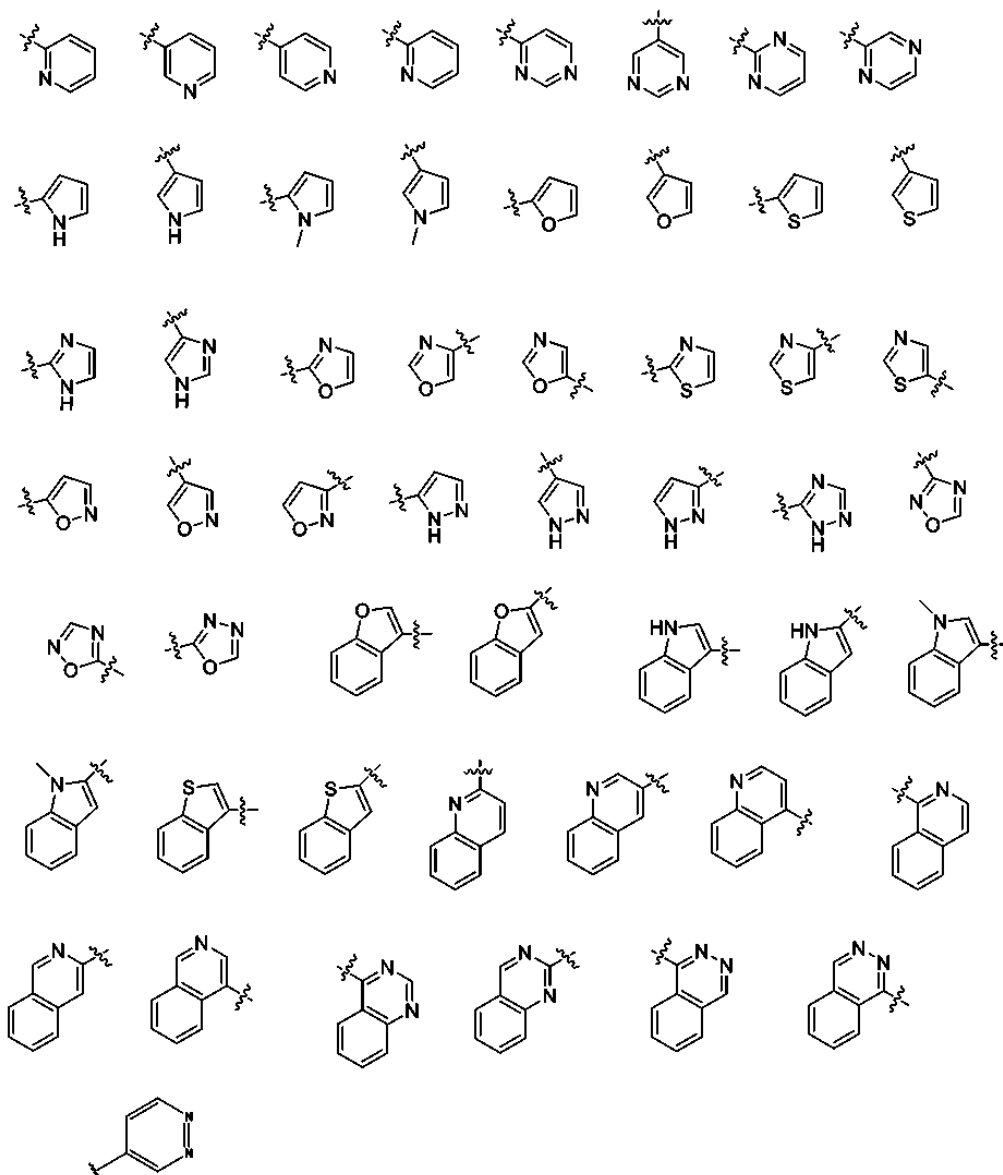
X.

Арил, карбоцикл (неароматический)/гетероцикл (неароматический с 1-3 гетероатомами, включающими O, N, S) либо не замещены, либо замещены небольшими замещающими группами. Небольшие замещающие группы могут представлять собой циано, галоген, алкил, разветвленный алкил, галогенизированный алкил, гидроксил, алкилокси, amino, алкиламино, диалкиламино, меркаптанил, алкилмеркаптанил, алкилсульфонил, аминосульфонил, алкиламиносульфонил, алкилкарбонил, алкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, арил, арилалкил, карбоцикл или карбоциклический алкил. В некоторых вариантах реализации, небольшие замещающие группы выбраны из F, Cl, Br, CH₃, CH₂CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF₃, NH₂, NHMe, NMe₂, метоксикарбонила, метансульфонила, Ph, бензила, MeSO₂, формила и ацетила.

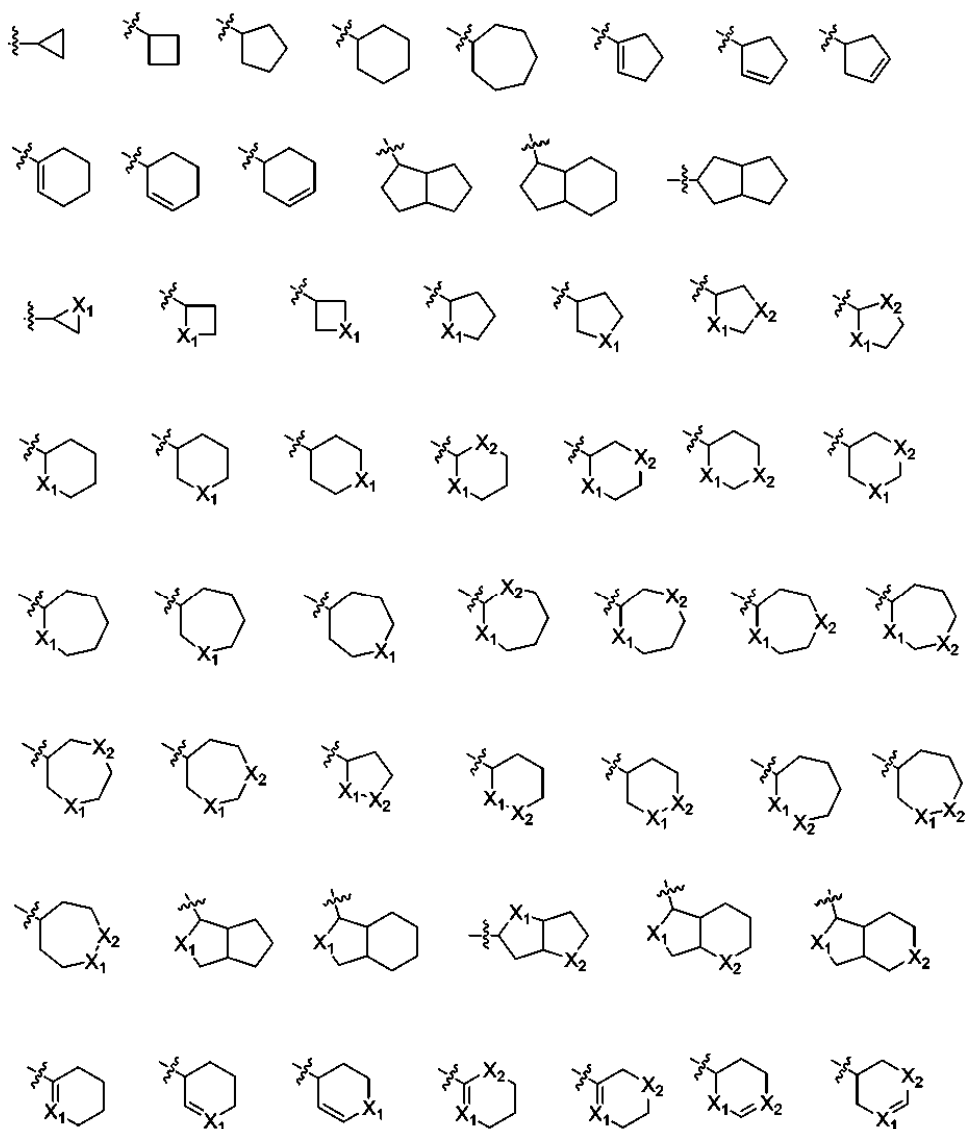
Карбоцикл может содержать двойные связи, но они не должны быть ароматическими. D₁ представляет собой арильную группу или карбоцикл.

Арильная группа представляет собой моноциклическую ароматическую группу или бициклическую ароматическую группу, которые могут содержать гетероатомы в ароматической части (например, гетероарил). Следующие структуры являются некоторыми примерами типичных арильных групп, но арильные группы не ограничены указанными примерами:





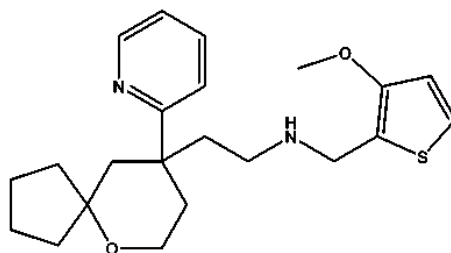
Карбоцикл представляет собой моноциклическую или бициклическую неароматическую систему колец. Следующие структуры являются некоторыми примерами типичных карбоциклов, но карбоциклы не ограничены указанными примерами:



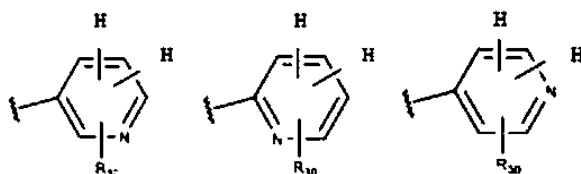
где X_1 и X_2 в примерах карбоциклов независимо представляют собой O, S, N, NH или NR_{18} .

Арильные группы могут быть независимо однократно или многократно замещены циано, галогеном, алкилом, разветвленным алкилом, галогенированным алкилом, гидроксилом, алкилокси, амино, алкиламино, диалкиламино, меркаптанилом, алкилмеркаптанилом, алкилсульфонилом, аминосульфоном, алкиламиносульфоном, алкилкарбонилем, алкоксикарбонилем, аминокарбонилем, алкиламинокарбонилем, диалкиламинокарбонилем, арилом, арилалкилом, карбоциклом, карбоциклическим алкилом и/или другими небольшими замещающими группами. В некоторых вариантах реализации небольшие замещающие группы выбраны из F, Cl, Br, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , n-Pr, n-Bu, i-Bu, sec-Bu, i-Pr, t-Bu, CN, OH, OMe, OEt, O-iPr, OCF_3 , NH_2 , $NHMe$, NMe_2 , метоксикарбонила, метансульфонила, Ph, бензила, формила и ацетила.

В некоторых вариантах реализации соединения имеет формулу

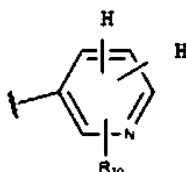


В некоторых вариантах реализации B_5 представляет собой



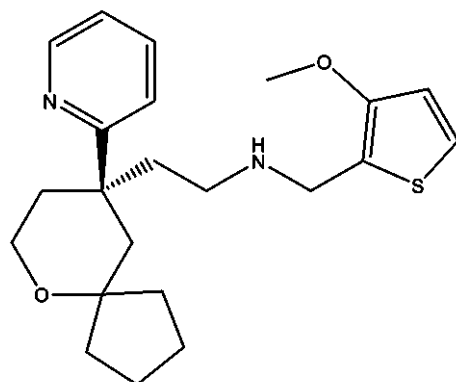
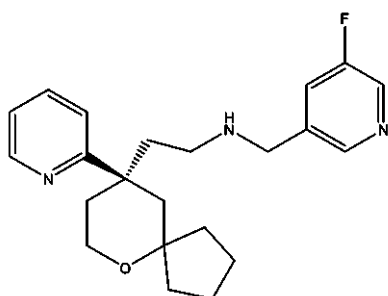
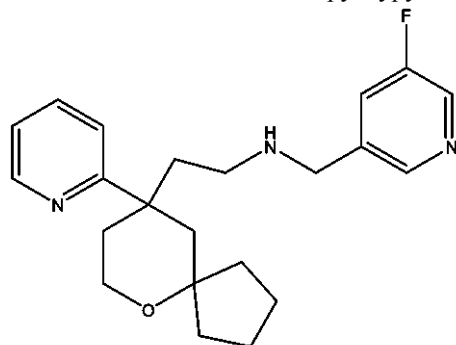
где R_{30} представляет собой Cl, Br, F, I.

В некоторых вариантах реализации B_5 представляет собой



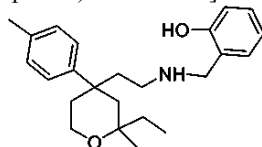
В некоторых вариантах реализации R_{30} представляет собой фтор.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру

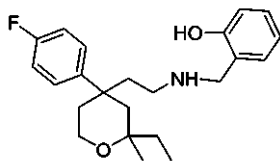


В некоторых вариантах реализации следующие соединения могут быть исключены из класса соединений:

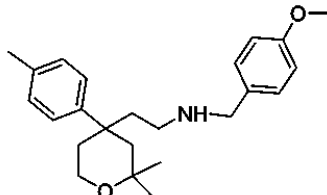
1) 2-[(2-[2-этил-2-метил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}амино)метил]фенол



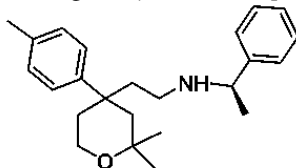
2) 2-[(2-[2-этил-4-(4-фторфенил)-2-метилоксан-4-ил]этил]амино)метил]фенол



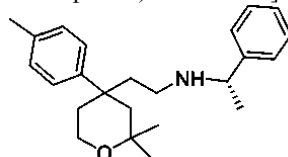
3) {2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(4-метоксифенил)метил]амин



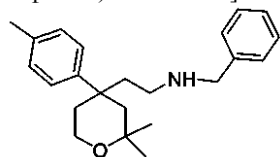
4) {2-[(4S*,4R*)-2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(1R)-1-фенилэтил]амин



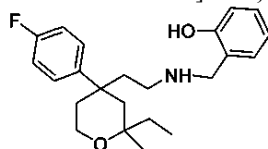
5) {2-[(4S*,4R*)-2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(1S)-1-фенилэтил]амин



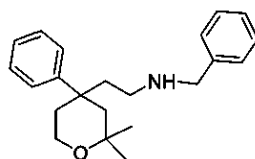
6) бензил({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин



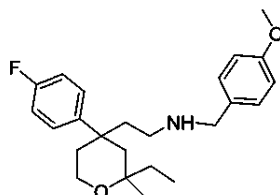
7) 2-[(2-[2-этил-4-(4-фторфенил)-2-метилоксан-4-ил]этил]амино)метил]фенол



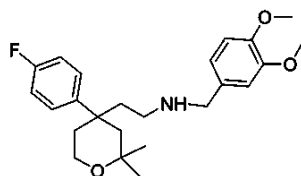
8) бензил[2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил]амин



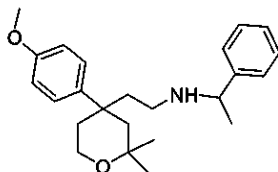
9) {2-[2-этил-4-(4-фторфенил)-2-метилоксан-4-ил]этил}[(4-метоксифенил)метил]амин



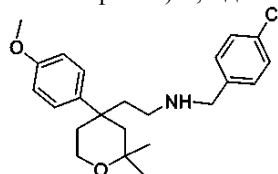
10) [(3,4-диметоксифенил)метил]({2-[4-(4-фторфенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил})амин



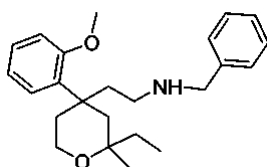
11) {2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил}(1-фенилэтил)амин



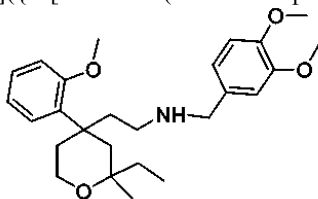
12) [(4-хлорфенил)метил]({2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил})амин



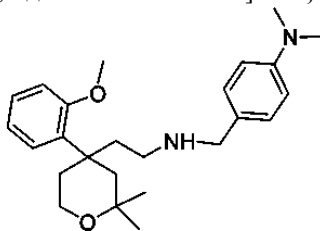
13) бензил({2-[2-этил-4-(2-метоксифенил)-2-метилоксан-4-ил]этил})амин



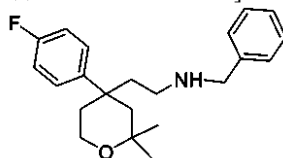
14) [(3,4-диметоксифенил)метил]({2-[2-этил-4-(2-метоксифенил)-2-метилоксан-4-ил]этил})амин



15) 4-[({2-[4-(2-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил}амино)метил]-N,N-диметиланилин

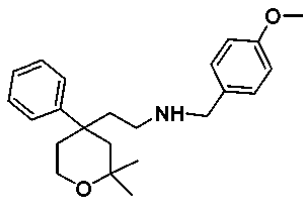


16) бензил({2-[4-(4-фторфенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил})амин

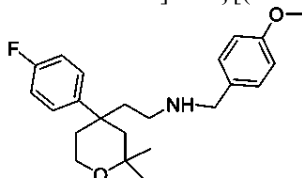


17) {2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}(1-фенилэтил)амин

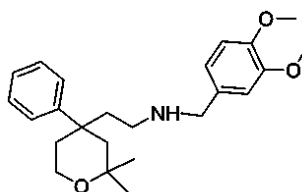
18) [2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил][(4-метоксифенил)метил]амин



19) {2-[4-(4-фторфенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил}[(4-метоксифенил)метил]амин



20) [(3,4-диметоксифенил)метил][2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил]амин



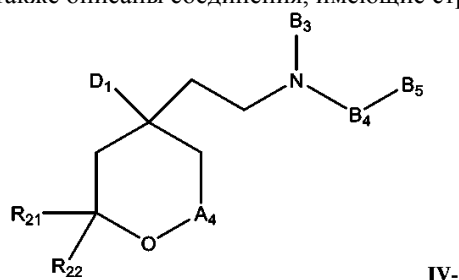
Кроме того, R_5 , R_6 , R_9 и R_{10} независимо представляют собой CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , n -Pr, n -Bu, i -Bu, sec -Bu, i -Pr, t -Bu или фенил. Кроме того, R_5 и R_6 или R_9 и R_{10} могут образовывать моноциклический карбоцикл.

A_2 и A_4 могут быть соединены углеродным мостиком. Указанный мостик может представлять собой $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

Кроме того, B_3 выбран из следующих групп: H, алкил, разветвленный алкил, арил, арилалкил, алкилкарбонил, разветвленный алкилкарбонил, арилкарбонил, алкоксикарбонил и алкилсульфонил. В некоторых вариантах реализации B_3 представляет собой C_1 - C_5 -алкил. В некоторых вариантах реализации B_3 представляет собой H.

Кроме того, B_4 отсутствует или представляет собой C_1 - C_6 -алкил, CH_2 , CH_2CH_2 , CHR_{19} , $CR_{19}R_{20}$ или CO. Кроме того, R_{19} и R_{20} могут образовывать моноцикл формулы $(CH_2)_n$, где $n = 2-4$. B_5 представляет собой алкил, разветвленный алкил, карбоцикл, алкил, замещенный карбоциклом, арил или арилалкил.

В настоящем изобретении также описаны соединения, имеющие структуру формулы IV-1



IV-

где R_{21} и R_{22} независимо представляют собой H или CH_3 ;

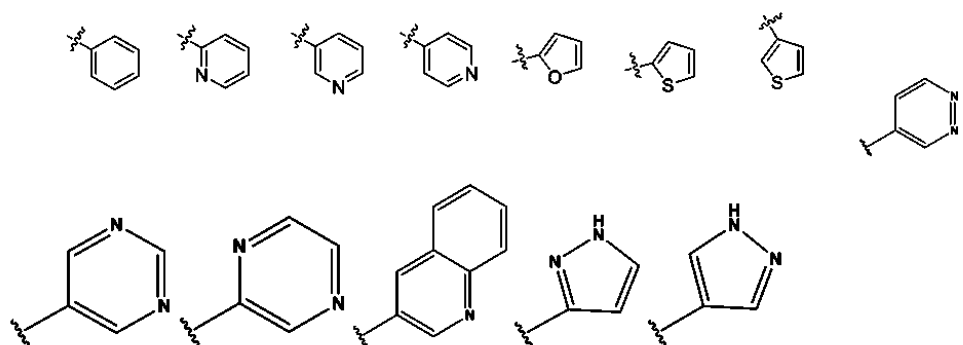
A_4 представляет собой CH_2 , CR_9R_{10} или цикл формулы $C(CH_2)_n$, где $n = 2-5$.

Кроме того, B_3 представляет собой H, C_1 - C_6 -алкил или разветвленный алкил.

Кроме того, B_4 отсутствует, представляет собой C_1 - C_6 -алкил, CH_2 , CH_2CH_2 или $-CHCH_3$.

B_5 представляет собой $-(CH_2)_nCH_3$, где $n = 2-3$, $-C(CH_3)_3$, циклогексил, цикlopентил, арил или арилалкил.

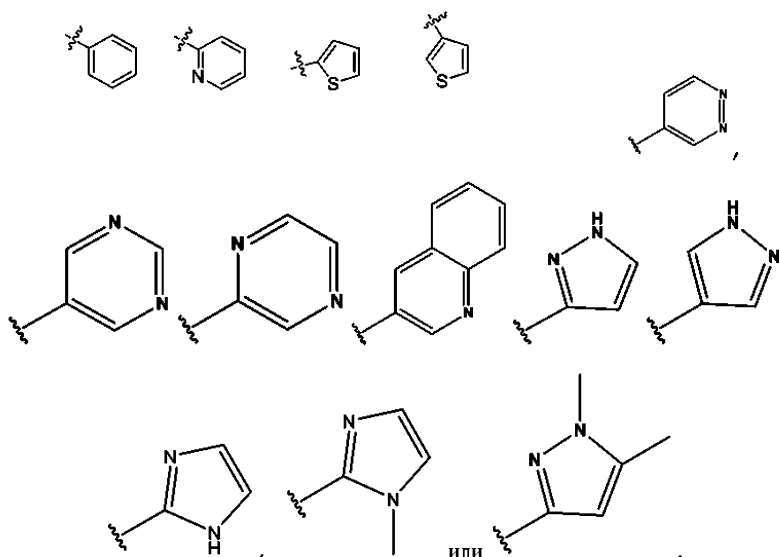
Арильная группа может быть выбрана из приведенного ниже списка:



Каждая арильная группа может быть однократно или многократно замещена F, I, Cl, Br, CH₃, CN, OH, OMe, OEt, OCF₃, CF₃ или метансульфонилом.

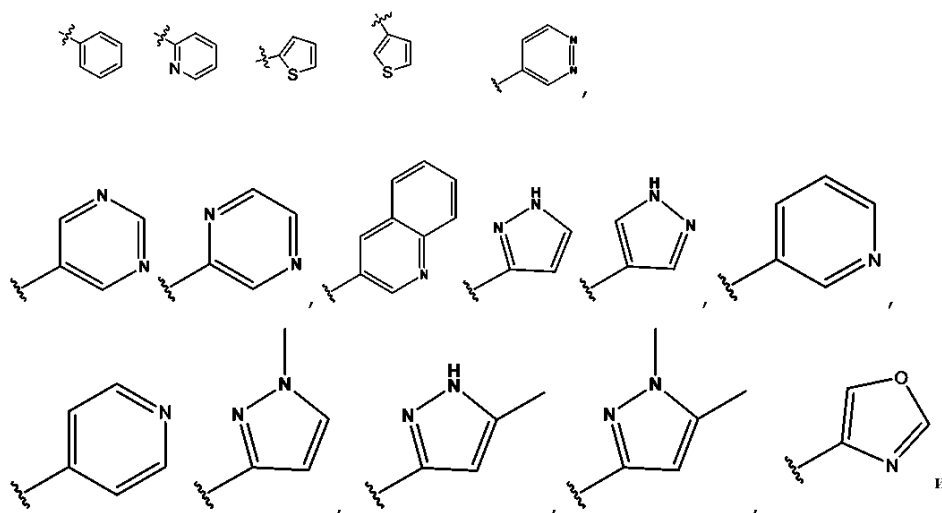
Кроме того, в некоторых вариантах реализации D₁ представляет собой фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил, который может быть независимо однократно или многократно замещен F, Cl, Br, OCF₃, CF₃ или CH₃.

В некоторых вариантах реализации каждая алкильная группа независимо выбрана из приведенного ниже списка:



В некоторых вариантах реализации каждая арильная группа независимо однократно или многократно замещена. В некоторых вариантах реализации каждая арильная группа может быть независимо однократно или многократно замещена I, F, Cl, Br, CH₃, CN, OH, OMe, OEt, OCF₃, CF₃ или метансульфонилом. Кроме того, в некоторых вариантах реализации карбоцикл представляет собой циклогексил, циклогексенил или цикlopентил.

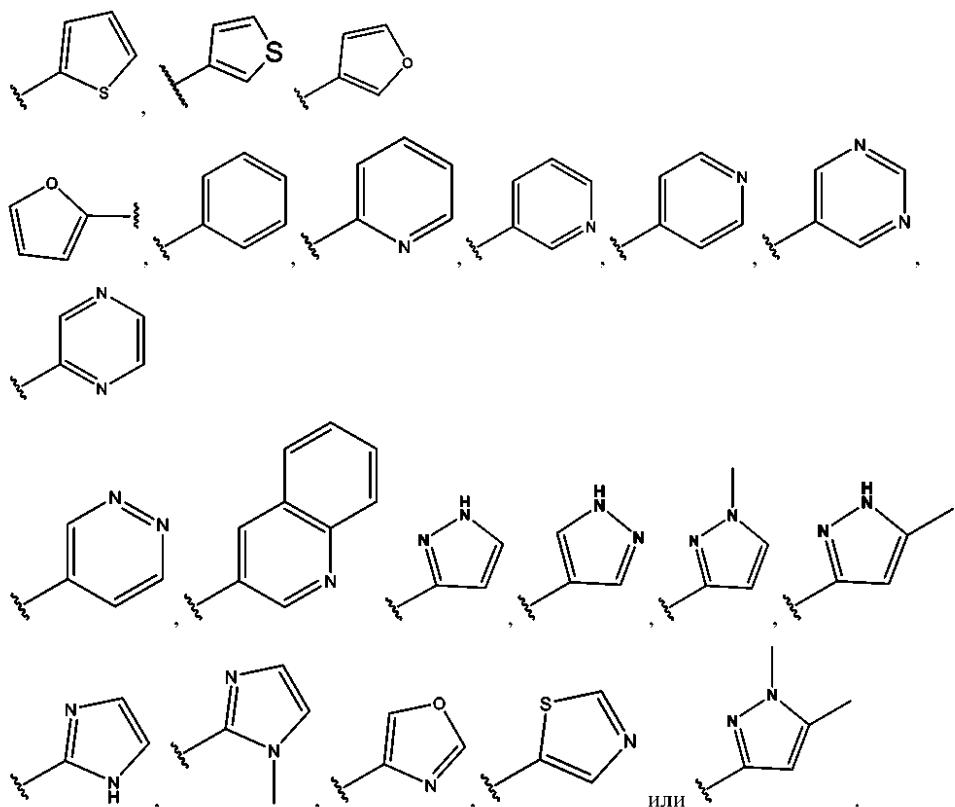
В некоторых вариантах реализации D₁ представляет собой возможно однократно или многократно замещенный арил. В некоторых вариантах реализации B₅ представляет собой возможно однократно или многократно замещенный арил или карбоцикл. В некоторых вариантах реализации D₁ или B₅ независимо выбраны из группы, состоящей из:



где карбоцикл представляет собой циклогексил, циклогексенил или цикlopентил.

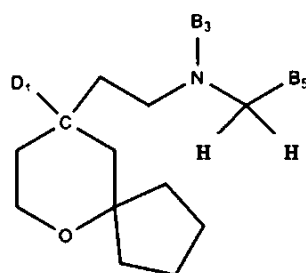
В некоторых вариантах реализации D_1 представляет собой возможно однократно или многократно замещенный фенил, 2-пиридил, 3-пиридил или 4-пиридил. В некоторых вариантах реализации D_1 возможно замещен одним или более из F, Cl, Br, I, OCF_3 , CH_3 и CF_3 . В некоторых вариантах реализации D_1 не замещен.

В некоторых вариантах реализации B_5 представляет собой возможно однократно или многократно замещенный

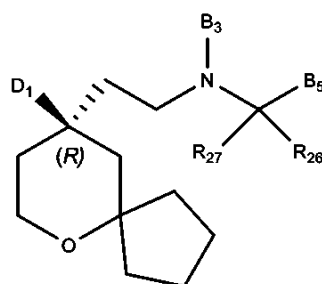


В некоторых вариантах реализации B_5 замещен одним или более из Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH_3 , метансульфонила и CF_3 . В некоторых вариантах реализации B_5 замещен двумя или более из Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH_3 , CF_3 и метансульфонила или их комбинацией. Т.е. B_5 может содержать два или более заместителей, но не все имеющиеся заместители должны быть одинаковыми.

В некоторых вариантах реализации предложены соединения, имеющие структуры формулы VII-1, VII-2



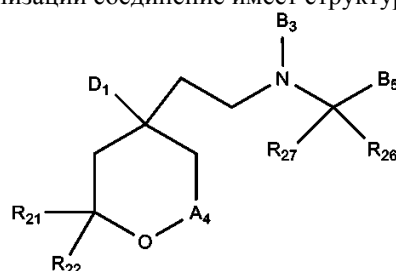
VII-1,



VII-2,

где D_1 представляет собой возможно замещенный гетероарил или арил, B_3 представляет собой H или алкил, B_5 представляет собой возможно замещенный арил или гетероарил, каждый R_{26} и R_{27} представляет собой водород или его изотоп. В некоторых вариантах реализации R_{26} и R_{27} представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации B_3 представляет собой C_1 - C_5 -алкил.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру формулы VIII или ее энантиомера



VIII,

где D_1 представляет собой возможно замещенный гетероарил или арил;

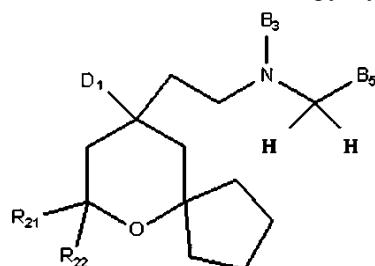
B_3 представляет собой H или алкил;

B_5 представляет собой возможно замещенный арил или гетероарил;

каждый R_{26} и R_{27} представляет собой водород или его изотоп.

В некоторых вариантах реализации R_{26} и R_{27} представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах реализации R_{26} или R_{27} независимо представляют собой алкил. A_4 такой, как описано в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации B_3 представляет собой C_1 - C_5 -алкил. В некоторых вариантах реализации энантиомер представляет собой R- или S-энантиомер при атоме углерода, присоединенном к D_1 .

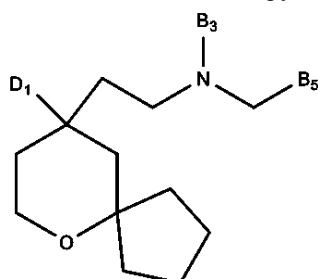
В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру формулы IX или ее энантиомера



IX.

В некоторых вариантах реализации энантиомер представляет собой R- или S-энантиомер при атоме углерода, присоединенном к D_1 .

В некоторых вариантах реализации соединение имеет структуру формулы X или ее энантиомера



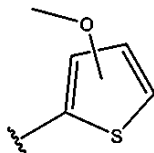
X.

В некоторых вариантах реализации энантиомер представляет собой R- или S-энантиомер при атоме углерода, присоединенном к D_1 .

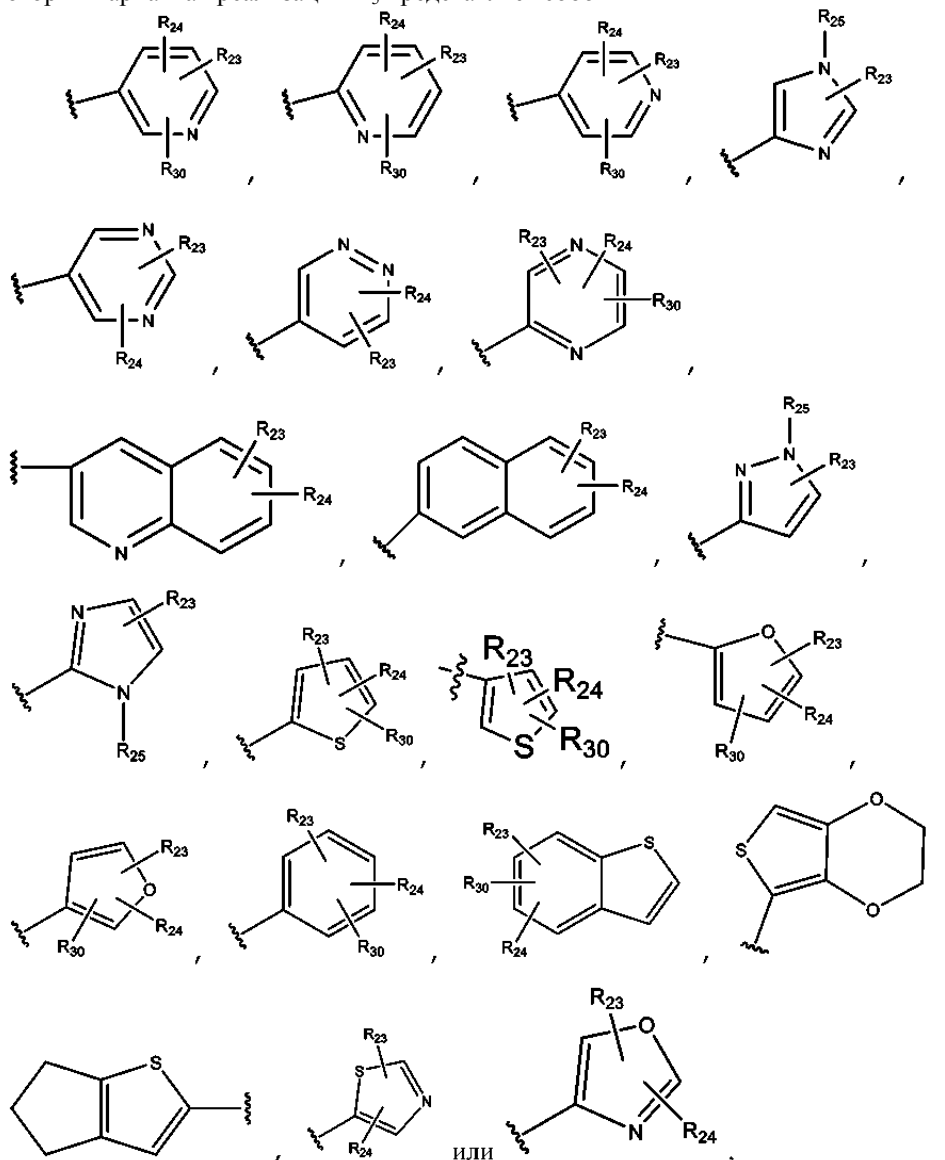
В некоторых вариантах реализации структур, описанных в настоящем изобретении, D_1 представляет собой возможно замещенную пиридинную группу или фенильную группу. В некоторых вариантах

реализации D_1 представляет собой возможно замещенную 2-пиридинную, 3-пиридинную или 4-пиридинную или фенильную группу. В некоторых вариантах реализации D_1 возможно замещен одним или более из H, OH, алкилового спирта, галогена, алкила, амида, циано, алкокси, галогеналкила или алкилсульфонил. В некоторых вариантах реализации D_1 возможно замещен одним или более из H, OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, CF₃.

В некоторых вариантах реализации структур, описанных в настоящем изобретении, B_5 представляет собой возможно замещенную тиафеновую группу. В некоторых вариантах реализации B_5 замещен алкоксигруппой. В некоторых вариантах реализации B_5 замещен C₁-C₅-алкоксигруппой. В некоторых вариантах реализации B_5 замещен метоксигруппой. В некоторых вариантах реализации B_5 представляет собой



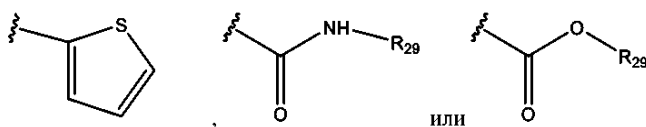
В некоторых вариантах реализации B_5 представляет собой



где каждый R_{23} , R_{24} и R_{30} независимо отсутствует, представляет собой H, OH, цикл, арил, разветвленный или неразветвленный алкиловый спирт, галоген, разветвленный или неразветвленный алкил, амид, циано, алкокси, галогеналкил, алкилсульфонил, нитрит, алкилсульфанил;

R_{25} представляет собой H или алкил.

В некоторых вариантах реализации R_{23} и R_{24} совместно образуют арил или цикл, который присоединен к одному или более атомам B_5 . R_{23} , R_{24} и R_{30} также могут быть дополнительно замещены. В некоторых вариантах реализации каждый R_{23} , R_{24} и R_{30} независимо представляет собой H, NH₂, OH, Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH₃, фенил, C₃-C₆-карбоцикл, метансульфонил, CF₃,



где R₂₉ представляет собой H или алкил. В некоторых вариантах реализации R₂₉ представляет собой C₁-C₆-алкил. В некоторых вариантах реализации один из R₂₃, R₂₄ и R₃₀ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из R₂₃, R₂₄ и R₃₀ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации два из R₂₃, R₂₄ и R₃₀ представляют собой H.

Следующие соединения и другие соединения, описанные в настоящем изобретении, оказывают агонистическое действие на передачу сигнала, опосредованную ОР:

[(4-хлорфенил)метил]({2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил})амин;
 [(3,4-диметоксифенил)метил][2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил]амин;
 2-[(2-[2-этил-2-метил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амино]метил]фенол;
 [2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил][(2-фторфенил)метил]амин;
 4-[(2-[4-(2-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил)амино]метил]-N,N-диметиланилин;
 2-[(2-[2-этил-4-(4-фторфенил)-2-метилоксан-4-ил]этил)амино]метил]фенол;
 [(3-метокситиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин.

В некоторых вариантах реализации предложены соединения, такие как описанные в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из соединений, описанных в примерах. Указанные соединения могут быть применены в любом из способов, описанных в настоящем изобретении, включая, без ограничения, лечение боли.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены способы генерации агонистического действия при передаче сигнала, опосредованной ОР, путем введения одного или более приведенных выше соединений субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом.

Различные атомы в композициях, описанных в настоящем изобретении, могут быть замещены изотопами, встречающимися с меньшей частотой. Водород в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещен дейтерием в любом положении. Дополнительно водород также может быть замещен тритием. Углерод (¹²C) в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещен ¹³C или ¹⁴C в любом положении. Азот (¹⁴N) может быть замещен ¹⁵N. Кислород (¹⁶O) в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещен ¹⁷O или ¹⁸O. Сера (³²S) в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещена ³³S, ³⁴S или ³⁶S в любом положении. Хлор (³⁵Cl) в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещен ³⁷Cl в любом положении. Бром (⁷⁹Br) в композициях, описанных в настоящем изобретении, может быть замещен ⁸¹Br в любом положении.

Определенные соединения, описанные в настоящем изобретении, являются агонистами и антагонистами опиоидных рецепторов (ОР). Способность указанных соединений стимулировать передачу сигнала, опосредованную ОР, может быть измерена при помощи любого анализа, известного в данной области техники для обнаружения передачи сигнала, опосредованной ОР, или активности ОР или отсутствия такой передачи сигнала/активности. "Активность ОР" относится к способности ОР преобразовывать сигнал. Подобная активность может быть измерена, например, в гетерологической клетке путем сопряжения ОР (или химерного ОР) с расположенным ниже по каскаду взаимодействий эффектором, таким как аденилатциклаза. "Естественная лиганд-индуцированная активность" в контексте настоящей заявки относится к активации ОР естественным лигандом ОР. Активность может быть измерена с применением любого числа конечных точек для измерения активности ОР. В целом анализы для тестирования соединений, модулирующих передачу сигнала, опосредованную ОР, включают определение любого параметра, который опосредованно или напрямую находится под влиянием ОР, например, функциональный, физический или химический эффект. Образцы или анализы, включающие ОР, которые подвергают воздействию потенциального активатора, ингибитора или модулятора, сравнивают с контрольными образцами, не содержащими ингибитора, активатора или модулятора, для изучения степени ингибирования. Контрольным образцам (не подвергнутым воздействию ингибиторов) присваивают значение относительной активности ОР 100%. Ингибирование ОР достигнуто, когда значение активности ОР относительно контроля составляет примерно 80, 50 или 25%. Активация ОР достигнута, когда значение активности ОР относительно контроля (не подвергнутого воздействию активаторов) составляет 110, 150, 200-500% (т.е. в 2-5 раз выше относительно контроля) или 1000-3000% или выше.

Действие соединений на функцию ОР можно измерить путем исследования любых параметров, описанных выше. Любое подходящее физиологическое изменение, влияющее на активность ОР, можно использовать для оценки влияния соединения на ОР и естественную лиганд-опосредованную активность ОР. В случаях, когда определение функциональных последствий производят с применением интактных клеток или животных, также может быть измерен ряд эффектов, таких как изменения вторичных внутриклеточных мессенджеров, например цАМФ. Тестирование модуляторов активности ОР производят с применением рекомбинантных или встречающихся в природе полипептидов ОР, описанных выше. Белок

может быть выделен, экспрессирован в клетке, экспрессирован в мембране, полученной из клетки, экспрессирован в ткани или животном. Например, для тестирования полипептидов GPCR, описанных выше, могут быть использованы нервные клетки, клетки иммунной системы, трансформированные клетки и мембраны. Тестирование модуляции производят с применением одного из анализов *in vitro* или *in vivo*, описанных в настоящем изобретении. Передача сигнала также может быть измерена *in vitro* при помощи жидкофазных или твердофазных реакций, с применением химерной молекулы, например, внеклеточного домена рецептора, ковалентно связанного с гетерологичным доменом передачи сигнала или гетерологичного внеклеточного домена, ковалентно связанного с трансмембранным и/или цитоплазматическим доменом рецептора. Кроме того, лиганд-связывающие домены целевого белка могут быть использованы *in vitro* в жидкофазных или твердофазных реакциях для анализа связывания лиганда.

Связывание лиганда с ОР, доменом или химерным белком может быть протестировано в различных форматах. Связывание можно провести в растворе, в двухслойной мембране, присоединенной к твердой фазе, в липидном монослое или в везикулах. Как правило, в описанном в настоящем изобретении анализе связывание естественного лиганда с его рецептором измеряют в присутствии предполагаемого модулятора. В качестве альтернативы, связывание предполагаемого модулятора можно измерить в присутствии естественного лиганда. Часто применяют конкурентные анализы, в которых измеряется способность соединения конкурировать со связыванием естественного лиганда с рецептором. Тестирование связывания можно производить путем измерения, например, изменений спектроскопических характеристик (например, флуоресценции, поглощения, показателя преломления), гидродинамических изменений (например, формы) или изменений хроматографических характеристик или растворяющей способности. Также модуляторы могут быть определены с применением анализов, включающих привлечение β -аррестина. β -аррестин выступает в роли регуляторного белка, который распределяется по всей цитоплазме в неактивированных клетках. Связывание лиганда с подходящим ОР связано с перераспределением β -аррестина из цитоплазмы к поверхности клетки, где он связывается с ОР. Таким образом, активация рецептора и влияние предполагаемых модуляторов на лиганд-индуцированную активацию рецептора могут быть измерены при помощи наблюдения за привлечением β -аррестина к поверхности клетки. Часто для этого в клетки трансфецируют меченый гибридный белок β -аррестина (например, зеленый флуоресцентный белок β -аррестина (GFP)) и наблюдают за его распределением при помощи конфокального микроскопа (см., например, Groarke et al., *J. Biol. Chem.* 274(33):23263-69 (1999)). Другой способ, который можно применять для оценки взаимодействий ОР-белок в живых клетках, включает резонансный перенос энергии биолюминесценции (BRET). Детальное обсуждение BRET можно найти в Kroeger et al., *J. Biol. Chem.*, 276(16):12736-43 (2001).

Другие анализы могут включать определение активности рецепторов, которые при активации посредством связывания лигандов приводят к изменению уровня внутриклеточных циклических нуклеотидов, например, цАМФ, посредством активации или ингибирования эффекторов, лежащих ниже по каскаде взаимодействий, например, аденилатциклазы. Изменения во внутриклеточных цАМФ можно измерять при помощи иммунологических анализов. Способ, описанный в Offermanns & Simon, *J. Biol. Chem.* 270:15175-15180 (1995), можно применять для определения уровня цАМФ. Также, для определения уровня цГМФ можно применять способ, описанный в Felley-Bosco et al., *Am. J. Resp. Cell and Mol. Biol.* 11:159-164 (1994). В патенте США №4115538 также описан набор реактивов для измерения уровня цАМФ. Для оценки влияния тестируемого соединения на лиганд-индуцированную передачу сигнала можно измерять уровни транскрипции. Клетку-хозяина, содержащую целевой белок, приводят в контакт с тестируемым соединением в присутствии естественного лиганда в течение времени, достаточного для оказания влияния на любые взаимодействия, после чего измеряют уровень генной экспрессии. Время, необходимое для оказания влияния на такие взаимодействия, может быть определено опытным путем, например, путем отсчета времени и измерения уровня транскрипции в зависимости от времени. Уровень транскрипции можно измерить любым способом, известным специалистам в данной области техники как подходящий. Например, экспрессию мРНК в целевом белке можно измерить при помощи нозерн-блоттинга или путем определения их полипептидных продуктов с применением иммунологических анализов. В качестве альтернативы можно применять анализы на основании транскрипции с применением репортерных генов, например, такие, как описаны в патенте США № 5436128, включенным в настоящее изобретение посредством ссылки. Репортерными генами могут быть, например, хлорамфеникол-ацетилтрансфераза, люцифераза светлячка, бактериальная люцифераза, β -галактозидаза и щелочная фосфатаза. Кроме того, целевой белок можно использовать в качестве непрямого репортера посредством присоединения ко второму репортеру, такому как зеленый флуоресцентный белок (см., например, Mistili & Spector, *Nature Biotechnology* 15:961-964 (1997)).

Затем уровень транскрипции сравнивают с уровнем транскрипции в той же клетке в отсутствие тестируемого соединения, либо ее можно сравнить с уровнем транскрипции, по существу, в идентичной клетке, в которой отсутствует целевой белок. По существу, идентичная клетка может быть получена из тех же клеток, из которых была получена рекомбинантная клетка, но при этом указанная клетка не была модифицирована путем введения гетерологичной ДНК. Любое отличие в уровне транскрипции указыва-

ет на то, что тестируемое соединение в некоторой степени изменило активность целевого белка.

Фармацевтические композиции/составы.

Фармацевтические композиции могут быть составлены стандартными способами с применением одного или более физиологически приемлемых носителей или наполнителей. Составы могут содержать буфер и/или консервант. Составы и их физиологически приемлемые соли и сольваты могут быть составлены для введения любым подходящим путем, в том числе путем ингаляции, местно, назально, перорально, парентерально (например, внутривенно, внутривенно, внутривенно или интратекально) или ректально в растворе, содержащем один или более фармацевтически приемлемых носителей, соотношение которых определяют с учетом растворимости и химической природы соединения, выбранного пути введения и общепринятой биологической практики.

Фармацевтические композиции могут содержать эффективные количества одного или более соединений, описанных в настоящем изобретении, совместно с, например, фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, солюбилизаторами, эмульгаторами, адъювантами и/или другими носителями. Такие композиции могут содержать разбавители с различным содержанием буфера (например, TRIS или другие амины, карбонаты, фосфаты, аминокислоты, например, гидрохлорид глицинамида (особенно в физиологическом диапазоне pH), N-глицилглицин, фосфат натрия или калия (двухосновный, трехосновный) и т.д. или TRIS-HCl или ацетат), pH и ионной силой; добавки, такие как детергенты и солюбилизующие агенты (например, поверхностно-активные вещества, такие как Плурионикс, Твин 20, Твин 80 (полисорбат 80), Кремофор, полиолы, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и т.д.), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота, метабисульфит натрия), консерванты (например, тиомерсал, бензиловый спирт, парабены и т.д.) и объемобразующие вещества (например, сахара, такие как сахароза, лактоза, маннитол, полимеры, такие как поливинилпирролидоны или декстран и т.д.); и/или включение материала в аэрозольных препаратах полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т.д., или в липосомах. Также может быть использована гиалуроновая кислота. Такие композиции могут применять для оказания влияния на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* соединения, описанного в настоящем изобретении. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) с 1435-1712, которые включены в настоящее описание посредством ссылки. Композиции могут быть приготовлены, например, в жидкой форме или в форме высушенного порошка, например, лиофилизированной форме. Конкретные способы введения таких композиций описаны ниже. В случаях, когда в составы, описанные в настоящем изобретении, включают буфер, указанный буфер может быть выбран из ацетата натрия, карбоната натрия, цитрата, глицилглицина, гистидина, глицина, лизина, аргинина, первичного кислого фосфата натрия, вторичного кислого фосфата натрия, фосфата натрия и трис-(гидроксиметил)аминометана или смеси указанных соединений. Также буфер может представлять собой глицилглицин, первичный кислый фосфат натрия, вторичный кислый фосфат натрия и фосфат натрия или смеси указанных соединений.

В случаях, когда в состав одного из соединений, описанных в настоящем изобретении, включают фармацевтически приемлемый консервант, указанный консервант может быть выбран из фенола, м-крезола, метил парагидроксibenзоата, пропил парагидроксibenзоата, 2-фенокситанола, бутил парагидроксibenзоата, 2-фенилэтанола, бензилового спирта, хлорбутанола и тиомерсала или смесей указанных соединений.

Также консервант может представлять собой фенол или м-крезол.

Консервант присутствует в концентрации от примерно 0,1 до примерно 50 мг/мл, в концентрации от примерно 0,1 до примерно 25 мг/мл или в концентрации от примерно 0,1 до примерно 10 мг/мл.

Применение консервантов в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства приведена ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание, 1995.

Состав согласно настоящему изобретению также может содержать хелатирующий агент, причем указанный хелатирующий агент может быть выбран из солей этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA), лимонной кислоты и аспарагиновой кислоты и их смесей.

Хелатирующий агент может присутствовать в концентрации от 0,1 до 5 мг/мл, от 0,1 до 2 мг/мл или от 2 до 5 мг/мл.

Применение хелатирующего агента в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства приведена ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание, 1995.

Состав соединений, описанных в настоящем изобретении, может также содержать стабилизатор, выбранный из высокомолекулярных полимеров и низкомолекулярных соединений, причем указанные стабилизаторы включают, без ограничения, полиэтиленгликоль (например, PEG 3350), поливиниловый спирт (ПВС), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, различные соли (например, хлорид натрия), L-глицин, L-гистидин, имидазол, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан и треонин или любую смесь указанных соединений. Также стабилизатор может представлять собой L-гистидин, имидазол или аргинин. Высокомолекулярный полимер может присутствовать в концентрации

от 0,1 до 50 мг/мл, от 0,1 до 5 мг/мл, от 5 до 10 мг/мл, от 10 до 20 мг/мл, от 20 до 30 мг/мл или от 30 до 50 мг/мл.

Низкомолекулярное соединение может присутствовать в концентрации от 0,1 до 50 мг/мл, от 0,1 до 5 мг/мл, от 5 до 10 мг/мл, от 10 до 20 мг/мл, от 20 до 30 мг/мл или от 30 до 50 мг/мл.

Применение стабилизатора в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства приведена ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание, 1995. Состав соединений, описанных в настоящем изобретении, может также содержать поверхностно-активное вещество (ПАВ). В некоторых вариантах реализации указанное ПАВ может быть выбрано из детергента, этоксилированного касторного масла, полигликолизированных глицеридов, ацетилованных моноглицеридов, эфиров сорбита и жирной кислоты, полоксамеров, таких как 188 и 407, полиоксиэтиленовых эфиров сорбита и жирной кислоты, производных полиоксиэтилена, таких как алкилированные и алкоксилированные производные (твины, например, Твин-20 или Твин-80), моноглицеридов или их этоксилированных производных, диглицеридов и их полиоксиэтиленированных производных, глицерина, хвощевой кислоты или ее производных, лецитинов, спиртов и фосфолипидов, глицерофосфолипидов (лецитины, кефалины, фосфатидилсерин), глицерогликолипидов (галактопиранозид), сфингофосфолипидов (сфингомиелин) и сфингогликолипидов (церамиды, ганглиозиды), DSS (докузат натрия, докузат кальция, докузат калия), SDS (додецилсульфат натрия или лаурилсульфат натрия), дипальмитоилфосфатидной кислоты, каприлата натрия, желчных кислот и их солей и конъюгатов глицина или таурина, урсодеооксихвощевой кислоты, холата натрия, деоксихолата натрия, таурохолата натрия, гликохолата натрия, N-гексадецил-N,N-диметил-3-аммоний-1-пропансульфоната, анионных (алкил-арил-сульфонаты) одновалентных ПАВ, пальмитоил лизофосфатидил-L-серина, лизофосфолипидов (например, 1-ацил-sn-глицеро-3-фосфатные эфиры этаноламина, холина, серина или треонина), алкила, алкоксила (алкилового эфира), алкокси(алкилэфирных) производных лизофосфатидила и фосфатидилхолинов, например, лауриловых и миристиловых производных лизофосфатидилхолина, дипальмитоилфосфатидилхолина и модификаций полярной концевой группы, то есть холинов, этаноламинов, фосфатидной кислоты, серинов, треонинов, глицерина, инозитола и положительно заряженных DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, лизофосфатидилсерина и лизофосфатидилтреонина, цвиттер-ионных ПАВ (например, N-алкил-N,N-диметиламмоний-1-пропансульфонатов, 3-холамида-1-пропилдиметиламмоний-1-пропансульфоната, додецилфосфохолина, лизофосфатидилхолина миристиола, лизолецитина куриного яйца, катионных ПАВ (четвертичные аммониевые основания) (например, бромид цетил-триметиламмония, хлорид цетилпиридиния), неионных ПАВ, блочных сополимеров полиэтиленоксида/полипропиленоксида (Плюроники/Тетроники, Triton X-100, додецил β -D-глюкопиранозид) или полимерных ПАВ (Твин-40, Твин-80, Brij-35), производных фузидовой кислоты (например, тауро-дигидрофузидат натрия и т.д.), длинноцепочечных жирных кислот и их солей C6-C12 (например, масляная кислота и каприновая кислота), ацилкарнитинов и их производных, N_α-ацилированных производных лизина, аргинина или гистидина или ацилированных по боковой цепи производных лизина или аргинина, N_α-ацилированных производных дипептидов, включающих любую комбинацию лизина, аргинина или гистидина и нейтральной или кислой аминокислоты, N_α-ацилированного производного трипептида, включающего любую комбинацию нейтральной аминокислоты и двух заряженных аминокислот, или ПАВ может быть выбрано из группы производных имидазолина или их смесей. Применение поверхностно-активного вещества в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства приведена ссылка на Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание, 1995. Состав соединений, описанных в настоящем изобретении, также может содержать фармацевтически приемлемые подсластители. Фармацевтически приемлемые подсластители включают по меньшей мере один подсластитель с интенсивным вкусом, такой как сахарин, сахарин натрия или кальция, аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, сахаристое вещество на основе дигидрохалькона, монеллин, стевиозид или сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридеоксигалактосахароза), сахарин, сахарин натрия или кальция, и дополнительно сыпучий подсластитель, такой как сорбитол, маннитол, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизованный сироп глюкозы, ксилитол, карамель и мёд. Подсластители с интенсивным вкусом удобно применять в низких концентрациях. Например, в случае сахараина натрия концентрация может находиться в пределах от 0,04 до 0,1% (мас./об.) с учетом общего объема конечного состава или составлять примерно 0,06% в составах с низкой дозировкой и примерно 0,08% в составах с высокой дозировкой. Сыпучий подсластитель можно эффективно применять в больших количествах в пределах от примерно 10 до примерно 35% или от примерно 10 до примерно 15% (мас./об.).

Составы соединений, описанных в настоящем изобретении, можно получать с применением общепринятых способов, например, таких, как описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 или в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19-е издание, 1995, причем подобные общепринятые в фармацевтической промышленности способы включают растворение и смешивание ингредиентов соответствующим образом для получения требуемого конечного продукта.

Фраза "фармацевтически приемлемый" или "терапевтически приемлемый" относится к молекулярным субстанциям и композициям, являющимся физиологически переносимыми и предпочтительно не

вызывающими, как правило, аллергической или другой нежелательной реакции, такой как расстройство желудка, головокружение и подобные, при введении человеку. В настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый" означает одобренный регуляторным органом правительства США или правительства штата или включенный в список Фармакопеи США или другой общепризнанной фармакопеи (например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985)) для применения у животных и более конкретно у человека.

Введение соединений, описанных в настоящем изобретении, можно осуществлять при помощи любого способа, известного в данной области техники. Например, введение может быть чрескожным, парентеральным, внутривенным, внутриартериальным, подкожным, внутримышечным, внутричерепным, внутриглазничным, глазным, внутрижелудочковым, внутрисуставным, спинальным, интрацистермальным, внутрибрюшинным, интрацеребровентрикулярным, интратекальным, интраназальным, при помощи аэрозоля, суппозитория или пероральным введением. Фармацевтическая композиция соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть предназначена для введения путем инъекции или для перорального, ингаляционного, назального, чрескожного или глазного введения. Для перорального введения фармацевтическая композиция соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть составлена в единичных лекарственных формах, таких как капсулы или таблетки. Указанные таблетки или капсулы могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми наполнителями, в том числе вяжущими агентами, например, прежелатинизированным маисовым крахмалом, поливинилпирролидоном или гидроксипропилметилцеллюлозой; наполнителями, например лактозой, микрокристаллической целлюлозой или вторичным кислым фосфатом натрия; смазывающими веществами, например, стеаратом магния, тальком или силикагелем; разрыхлителями, например картофельным крахмалом или натрия крахмалгликолятом; или смачивающими агентами, например лаурилсульфатом натрия. На таблетки может быть нанесено покрытие при помощи способов, широко известных в данной области техники. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления перед применением водой или другим подходящим носителем. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены обычными способами с фармацевтически приемлемыми добавочными веществами, например суспендирующими агентами, например сорбитовым сиропом, производными целлюлозы или гидрогенизированными пищевыми жирами; эмульгаторами, например лецитином или камедью; неводными носителями, например миндальным маслом, жирными эфирами, этиловым спиртом или фракционированными растительными маслами; и консервантами, например метил или пропил-п-гидроксibenзоатами или сорбиновой кислотой. Препараты также могут содержать подходящие буферные соли, вкусовые добавки, красители и/или подсластители. В случае необходимости препараты для перорального введения могут быть составлены подходящим образом для обеспечения контролируемого высвобождения активного соединения.

Для местного применения фармацевтическая композиция соединений, описанных в настоящем изобретении, может быть составлена в фармацевтически приемлемом носителе, содержащем от 0,1 до 10% или от 0,5 до 5% активного соединения (активных соединений). Такие составы могут находиться в форме крема, лосьона, подъязычной таблетки, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть включены в состав чрескожного или буккального пластыря матричного или резервуарного типа, обычно используемых в данной области техники для этой цели.

В случае парентерального введения соединения, описанные в настоящем изобретении, вводят путем внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции в композициях с фармацевтически приемлемыми носителями. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсного вливания или непрерывной инфузии. Составы для введения могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут быть заключены в такие формы, как суспензии, растворы и эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты для приготовления составов, например, суспендирующие агенты, стабилизаторы и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы активный ингредиент может находиться в форме порошка для разбавления перед применением подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Для введения путем инъекции соединение (соединения) можно применять в растворе в стерильном водном носителе, который также может содержать другие растворенные вещества, такие как буферы или консерванты, а также достаточные количества фармацевтически приемлемых солей или глюкозы для обеспечения изотоничности раствора. Фармацевтические композиции соединений, описанных в настоящем изобретении, могут быть составлены с фармацевтически приемлемым носителем для получения стерильных растворов или суспензий для введения путем инъекции. Инъекционные лекарственные средства могут быть приготовлены в обычной форме - в виде жидких растворов или суспензий, твердых форм, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед введением путем инъекции или в виде эмульсий. Подходящими наполнителями являются, например, вода, физиологический раствор, декстроза, маннитол, лактоза, лецитин, альбумин, глутамат натрия, цистеин-гидрохлорид или подобные. Кроме того, в случае необходимости инъекционные фармацевтические композиции могут со-

держат незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, буферные вещества и подобные. При необходимости могут быть применены препараты, улучшающие всасывание (например, липосомы). Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's pharmaceutical Sciences", автор E. W. Martin. Для введения путем ингаляции соединения согласно настоящему изобретению могут быть удобно заключены в форму спрея-аэрозоля в герметичной упаковке или ингалятора с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, двуокиси углерода или другого подходящего газа. В случае герметичного аэрозоля единица дозирования может быть задана при помощи клапана для обеспечения доставки дозированного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены с содержанием порошковой смеси соединения согласно настоящему изобретению и подходящей порошковой основы, например, лактозы или крахмала. Для интраназального введения описанные в настоящем изобретении соединения можно применять, например, в форме жидкого спрея, в форме порошка или в форме капель.

Также соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в форме композиций для ректального введения, например, с содержанием обычных суппозиторных основ, например, масла какао или других глицеридов. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в форме препарата-депо. Такие составы длительного действия можно вводить путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в форме эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Композиции согласно настоящему изобретению при необходимости могут быть заключены в упаковку или дозирующее устройство, которые могут содержать одну или более единичных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может включать, например, металлическую фольгу или пластиковую плёнку, например, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство может быть дополнено инструкциями по введению.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, также включают производные, называемые пролекарствами, которые могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы модифицированные группы расщеплялись либо с использованием обычных процедур, либо *in vivo*, с получением необходимых соединений. Примеры пролекарств включают соединения согласно настоящему изобретению, описанные в настоящем изобретении, которые содержат один или более молекулярных фрагментов, присоединенных к гидроксильной, амино-, сульфгидрильной группе или карбоксильной группе соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении пациенту расщепляются *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, амино-, сульфгидрильной или карбоксильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, без ограничения, ацетатные, форматные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп соединений согласно настоящему изобретению. Получение и применение пролекарств обсуждается в источниках T. Higuchi et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," том 14 серии A.C.S. Symposium Series и Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в настоящее изобретение в полном объеме посредством ссылки.

Дозировки.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно вводить пациенту в терапевтически эффективных дозах для предотвращения, лечения или контроля одного или более заболеваний и нарушений, полностью или частично опосредованных взаимодействием ОР-лиганд. Фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, можно вводить пациенту в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать у пациента эффективный защитный или терапевтический ответ. Количество, достаточное для достижения такого ответа, определяется как "терапевтически эффективная доза". Дозу следует определять с учетом эффективности конкретного применяемого соединения и состояния субъекта, а также массы тела и площади поверхности тела, которая будет подвергаться лечению. Размер дозы также следует определять с учетом наличия, природы и степени любых побочных эффектов, которые сопутствуют введению конкретного соединения или носителя у конкретного субъекта.

Токсичность и терапевтическая эффективность таких соединений может быть определена при помощи стандартных фармацевтических способов на культурах клеток или экспериментальных животных, например, путем определения значений LD50 (доза, летальная для 50% популяции) и ED50 (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектом представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как соотношение LD50/ED50. В некоторых вариантах реализации применены соединения, демонстрирующие большие терапевтические индексы. Несмотря на то что применение соединений, демонстрирующих токсические побочные эффекты, возможно, следует с осторожностью разрабатывать систему доставки, которая на-

правляет такие соединения к месту нахождения пораженной ткани, чтобы минимизировать потенциальный риск для нормальных клеток и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

Для составления диапазона дозировок для применения у человека могут быть использованы данные, полученные в результате анализов культур клеток и испытаний на животных. В некоторых вариантах реализации дозировка таких соединений находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают значения ED50 с небольшой степенью токсичности или ее отсутствием. Дозировка может варьировать внутри этого диапазона в зависимости от используемой лекарственной формы и пути введения. Терапевтически эффективная доза любого соединения, описанного в настоящем изобретении, может быть изначально определена на основании анализов культур клеток. Доза может быть составлена на животных моделях таким образом, чтобы достичь диапазона концентраций в циркулирующей плазме, включающей IC50 (концентрацию тестируемого соединения, которая обеспечивает полумаксимальное ингибирование симптомов), определенный на культуре клеток. Такая информация может быть использована для более точного определения полезных доз для человека. Уровни содержания в плазме могут быть измерены, например, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В целом эквивалентная доза модулятора составляет примерно от 1 нг/кг до 10 мг/кг для типового субъекта. Количество и частота введения соединений, описанных в настоящем изобретении, и/или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений будет определяться по усмотрению лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также серьезность симптомов, которые предстоит лечить. Средний врач или ветеринар сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требующееся для предотвращения, оказания противодействия или остановки прогрессирования патологического состояния. В целом подразумевается, что эффективное количество составляет от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг массы тела, и в частности от 0,01 мг/кг до 1 мг/кг массы тела. Может быть целесообразно вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через определенные интервалы в течение дня. Указанные части дозы могут быть составлены в виде единичных лекарственных форм, например, с содержанием активного ингредиента от 0,01 до 500 мг и в частности от 0,1 мг до 200 мг на единичную лекарственную форму.

В некоторых вариантах реализации фармацевтический препарат находится в единичной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на однократные дозы подходящего размера, содержащие подходящие количества активного компонента, например, количество, эффективное для достижения требуемой цели. Количество активного соединения в однократной дозе препарата можно изменять в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 1000 мг, от примерно 0,01 до примерно 750 мг, от примерно 0,01 до примерно 500 мг или от примерно 0,01 до примерно 250 мг, в зависимости от конкретного случая применения. Действительно применяемая дозировка может быть изменена в зависимости от потребностей пациента и серьезности патологического состояния, подвергающегося лечению. Определение подходящего режима дозирования для конкретной ситуации находится в пределах компетентности специалиста в данной области техники. Для удобства общая дозировка может быть разделена и введена по порциям в течение дня по мере надобности.

Медицинское применение.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения боли и нарушений, связанных с болью. Соединения, описанные в настоящем изобретении, можно применять для лечения иммунной дисфункции, воспаления, желудочно-пищеводного рефлюкса, неврологических и психиатрических заболеваний, урологических и репродуктивных заболеваний, использования в лекарственных средствах для лечения наркотической и алкогольной зависимости, средствах для лечения гастрита и диареи, сердечно-сосудистых средствах и средствах для лечения респираторных заболеваний и кашля.

В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения боли. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, вводят субъекту для лечения боли. В некоторых вариантах реализации боль может представлять собой послеоперационную боль. В некоторых вариантах реализации боль вызвана раковым заболеванием. В некоторых вариантах реализации боль представляет собой невропатическую боль. В некоторых вариантах реализации боль вызвана травмой, такой как, без ограничения, травма от удара тупым предметом. В некоторых вариантах реализации боль вызвана воспалением. В некоторых вариантах реализации одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем, в том числе, без ограничения, путем ингаляции, местно, назально, перорально, парентерально (например, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, внутривнутрипузырно или интратекально) или ректально в растворе, содержащем один или более фармацевтически приемлемых носителей, соотношение которых определяют с учетом растворимости и химической природы соединения, выбранного пути введения и общепринятой практики.

Определения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в настоящем изобретении, имеют значение, известное среднему специалисту в данной области техники. Несмотря на то что способы и материалы, сходные или эквивалентные тем, что описаны в настоящем изобретении, могут применяться на практике или при тестировании композиций и соединений, описанных в настоящем изобретении, подходящие способы и вещества описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в настоящем изобретении, включены в нее в полном объеме посредством ссылки. В случае спора преимущественную силу будет иметь настоящее описание, включая определения. Кроме того, материалы, методы и примеры являются исключительно иллюстративными и не подразумевают ограничения. Другие особенности и преимущества композиций и соединений, описанных в настоящем изобретении, будут очевидны, исходя из следующего детального описания и формулы изобретения.

Общепринятые химические термины, использованные в настоящем изобретении, имеют свои обычные значения. Например, термин "алкил" относится к разветвленной или неразветвленной насыщенной углеводородной группе. Термин "н-алкил" относится к неразветвленной алкильной группе. Термин "C_x-C_y-алкил" относится к алкильной группе, содержащей от x до y атомов углерода, включительно, в разветвленной или неразветвленной углеводородной группе. Для наглядности, но без ограничения, термин "C₁-C₄-алкил" относится к углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил. Термин "C₁-C₄-н-алкил" относится к углеводородным группам с прямой цепью, содержащим от 1 до 4 атомов углерода, включая метил, этил, н-пропил и н-бутил. В C_x-C_y x может иметь значение от 1 до 10, и y имеет значение от 2 до 20. Термин "C₃-C₆-циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу и циклогексилу. Термин "C₃-C₇-циклоалкил" также включает циклогептил. Циклоалкилалкил относится к циклоалкиловым группам, связанным посредством алкильной линкерной цепи, таким как, например, но без ограничения, циклопропилметил, циклопропилэтил, циклопропилпропил, циклопропилбутил, циклобутилметил, циклобутилэтил, циклобутилпропил, цикlopентилметил, цикlopентилэтил, цикlopентилпропил, циклогексилметил, циклогексилэтил и циклогексилпропил. Каждая алкильная, циклоалкильная и циклоалкилалкильная группа может быть замещена так, как описано здесь, но без ограничения. В некоторых вариантах реализации алкил представляет собой C₁-C₃-, C₁-C₄-, C₁-C₆-, C₄-C₆- или C₁-C₁₀-алкил. Термины "алкокси", "фенилокси", "бензоокси" и "пиримидиноокси" относятся к алкильной группе, фенильной группе, бензильной группе или пиримидинильной группе, соответственно, связанной посредством атома кислорода. Каждая из указанных групп может быть замещена.

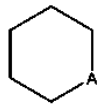
Термины "алкилтио", "фенилтио" и "бензилтио" относятся к алкильной группе, фенильной группе или бензильной группе, соответственно, связанной посредством атома кислорода. Каждая из указанных групп может быть замещена. Термин "C₁-C₄-ацил" относится к формильной группе или C₁-C₃-алкильной группе, связанной посредством карбонильной группы. Термин "C₁-C₄-алкоксикарбонил" относится к C₁-C₄-алкоксигруппе, связанной посредством карбонильной группы. Термин "галоген" относится ко фтору, хлору, бром или йоду. В некоторых вариантах реализации галогенные группы представляют собой фтор, хлор и бром. В некоторых вариантах реализации галогенные группы представляют собой фтор и хлор. Предполагается, что в настоящем изобретении "карбоцикл" или "карбоциклическое кольцо" обозначает, если не указано иное, любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членное моноциклическое, бициклическое или трициклическое кольцо, каждое из которых может быть стабильным, нестабильным (в том числе частично или полностью ненасыщенным) или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан, [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил. Как показано выше, кольца с внутренним мостиком также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Кольцо с внутренним мостиком образуется тогда, когда один или более атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. В некоторых вариантах реализации мостики представляют собой один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда в кольце находится мостик, заместители, перечисленные для кольца, также могут находиться на мостике. Конденсированные (например, нафтил и тетрагидронафтил) и спиро-кольца также включены.

Подразумевается, что термин "гетероцикл" обозначает насыщенное или ненасыщенное 5- или 6-членное кольцо, содержащее от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, причем указанное кольцо возможно является бензоконденсированным. Примеры гетероциклов включают фуранил, тиофенил (тиенил), пирролил, пирролидинил, пиридилил, N-метилпирролил, оксазолил, изоксазолил, пиазолил, имидазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, тиазолидинил, N-ацетилтиазазолидинил, пиримидинил, пиазинил, пиадиазинил и подобные. Бензоконденсированные гетероциклические кольца включают изохинолинил, бензоксазолил, бензодиазолил, бензотиазолил, хинолинил, бензофуранил, бензотиофенил, индолил и подобные, все из которых могут быть замещены, что

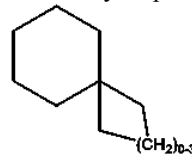
разумеется также включает возможные замещения на бензольном кольце в случае, когда гетероцикл является бензоконденсированным.

Предполагается, что термин "циклическая" группа обозначает карбоциклическое кольцо, карбоцикл или гетерокарбоцикл.

В настоящем изобретении фраза "цикл формулы" относится к кольцу, которое может быть образо-



вано с упомянутой переменной. Например, в структуре * где A может представлять собой цикл формулы $C(CH_2)_n$, где $n = 2-5$, это означает, что A представляет собой углерод и образует кольцо с 2-5



группами CH_2 , что также можно структурно изобразить в виде * Переменная "A" не ограничена углеродом и может представлять собой другой атом, такой как, например, без ограничения, гетероатом, но контекст, в котором используется переменная, укажет тип атома, которым может быть "A". Это неограничивающий пример. Кроме того, кольцо, которое образуется с "A", также может быть замещенным. Примеры заместителей описаны в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации гетероциклы включают, без ограничения, пиридилил, индолил, фурилил, бензофурилил, тиофенил, бензодиоксолил и тиазолидинил, все из которых могут быть замещены.

Предполагается, что термин "ароматический гетероцикл" или "гетероарил" обозначает стабильное 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, которое состоит из атомов углерода и одного или более гетероатомов, например, 1 или 1-2, или 1-3, или 1-4, или 1-5 или 1-6 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В случае бициклических гетероциклических ароматических колец, из двух колец ароматическим должно быть только одно (например, 2,3-дигидроиндол), но могут быть и оба (например, хинолин). Второе кольцо также может быть конденсированным или содержать мостик, как определено выше для гетероциклов. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, как определено). Гетероатомы азота и серы могут быть возможно окислены (т.е. $N \rightarrow O$ и $S(O)_p$, где $p = 1$ или 2). В определенных соединениях общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле не превышает 1.

Примеры гетероциклов включают, без ограничения, акридинил, азоксинил, бензимидазолил, бензофурилил, бензотиофурилил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофурано[2,3-b]тетрагидрофуран, фурилил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индолинил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофурилил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридилил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолил, пиразолидинил, пиразолинил, пиридазил, пиридазинил, пиридоксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофурилил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Замещенный алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкокси или алкилтио обозначает соответственно алкильную, циклоалкильную, циклоалкилалкильную, алкокси- или алкилтиогруппу, независимо замещенную один или более раз заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, гидрокси и C_1 - C_3 -алкокси. Для наглядности, но без ограничения, примеры включают трифторметил, пентафторэтил, 5-фтор-2-бромпентил, 3-гидроксипропилокси, 4-гидроксициклогексилокси, 2-бромэтилтио, 3-этоксипропилокси, 3-этокси-4-хлорциклогексил и подобные. В некоторых вариантах реализации замещения включают 1-5-кратное замещение галогеном, каждый из которых выбран независимо от других, или 1-3-кратное замещение галогеном и 1-2-кратное независимое замещение группой, выбранной из гидрокси и C_1 - C_3 -алкокси или 1-3-кратное независимое замещение группой, выбранной из гидрокси и C_1 - C_3 -алкокси, при условии, что не более чем один гидрокси- и/или алкокси-заместитель может быть присое-

динен через один и тот же атом углерода.

Предполагается, что термины "замещенный фенил" и "замещенный гетероцикл" означают, что циклическая группа в обоих случаях замещена. Они могут быть независимо замещены одним или более заместителями. Они могут быть независимо замещены 1, 2, 3, 4, 5, 1-3, 1-4 или 1-5 заместителями. Замещающей группой может быть, независимо, галоген, алкил, такой как, без ограничения, C₁-C₄-алкил, алкокси, такой как, без ограничения, C₁-C₄-алкокси, и алкилтио, такой как, без ограничения, C₁-C₄-алкилтио, где каждый алкильный, алкокси и алкилтио-заместитель может быть независимо дополнительно замещен C₁-C₂-алкокси или 1-5 галогеновыми группами; или замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из фенилокси, бензилокси, фенилтио, бензилтио и пиримидинилокси, где указанная фенилокси, бензилокси, фенилтио, бензилтио и пиримидинилоксигруппа может быть дополнительно замещена 1-2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₂-алкила и C₁-C₂-алкокси; или замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из C₁-C₄-ацила и C₁-C₄-алкоксикарбонила, и дополнительно замещен 0-1 заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и C₁-C₄-алкилтио. Когда заместителем является галоген, в некоторых вариантах реализации галогеновые группы представляют собой фтор, хлор и бром. Галоген также может представлять собой йод. ДМФ обозначает N,N-диметилформамид.

В настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые, с медицинской точки зрения, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерно с разумным соотношением польза/риск.

Под "фармацевтическим составом" далее подразумевается, что носитель, растворитель, наполнитель и соль должны быть совместимы с активным ингредиентом состава (например, с соединением, описанным в настоящем изобретении). Средним специалистам в данной области техники будет очевидно, что термины "фармацевтический состав" и "фармацевтическая композиция" в целом взаимозаменяемы, и они таким образом используются для целей настоящей заявки. В настоящем изобретении "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых соединений, причем исходное соединение изменяют путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, минеральные или органические кислые соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоксикислоты; и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммонийные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, без ограничения, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбонной, карбонной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюконовой, глюконовой, глютаминовой, гликолевой, гликолиларсановой, гексилрезорциновой, гидраминаминовой, бромоводородной, соляной, йодоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изотионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, 2-нафталинсульфоновой (napsylic), азотной, щавелевой, палмовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной (subacetic), янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной и толуолсульфоновой кислот. В настоящее изобретение включены фармацевтически приемлемые соли любого соединения (любых соединений), описанных в настоящем изобретении.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислую группу, с использованием общепринятых химических способов. В целом такие соли могут быть получены путем проведения реакции между свободными кислыми или основными формами указанных соединений и стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или их смеси; в целом в неводной среде, такой как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил и подобных. Списки подходящих солей приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445 (1990).

Так как известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные свойства фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, получение и т.д.), описанные в настоящем изобретении соединения могут поставляться в форме пролекарств, а также могут вводиться в этой форме для лечения заболевания. Предполагается, что "пролекарства" включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство, описанное в настоящем изобретении, *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства получают путем модификации функциональных групп, находящихся в соединении, таким образом, чтобы при расщеплении они высвобождали исходные соединения, с использованием обычных процедур или *in vivo*. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем изобретении, в которых гидроксильная, амино- или сульфгидрильная группа присоединена к любой группе, которая, при введении субъекту-млекопитающему, расщепляется с образованием свободной гидроксигруппы, свободной аминогруппы

или свободной сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, без ограничения, ацетатные, форматные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп соединений, описанных в настоящем изобретении.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до требуемой степени чистоты и преобразование в эффективное терапевтическое средство.

В настоящем изобретении термин "лечение" включает любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование или устранение, который приводит к улучшению патологического состояния, заболевания, нарушения и т.д. "Лечение" болезненного состояния обозначает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности у человека, и включает (а) ингибирование существующего болезненного состояния, т.е. подавление его развития или его клинических симптомов; и/или (с) облегчение болезненного состояния, т.е. вызов регресса заболевания.

В настоящем изобретении "предотвращение" обозначает влияние, вызывающее остановку развития клинических симптомов заболевания, т.е. ингибирование начала заболевания у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к развитию заболевания, но еще не испытывает или не имеет симптомов указанного заболевания. В настоящем изобретении "млекопитающее" относится к пациентам, представляющим собой людей или не являющимся людьми.

В настоящем изобретении термин "терапевтически эффективное количество" относится к соединению или комбинации соединений, описанных в настоящем изобретении, находящихся в или на реципиенте в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать биологическую активность, например, облегчение боли. В некоторых вариантах реализации комбинация соединений является синергической комбинацией. Синергия, согласно описанию, приведенному, например, Chou и Talalay, Adv. Enzyme Regul. vol. 22, p. 27-55 (1984), имеет место, когда действие соединений при введении в комбинации является более сильным, чем совокупное действие соединений при введении по отдельности в виде единичного агента. В целом синергический эффект наиболее хорошо обнаруживается при субоптимальных концентрациях соединений. Синергия может проявляться в виде пониженной цитотоксичности, усиленного облегчения боли или в виде другого положительного эффекта комбинации по сравнению с индивидуальными компонентами.

Все проценты и соотношения в настоящем описании являются процентами и соотношениями по массе, если не указано иное.

В настоящем описании, когда указано, что композиции включают или содержат конкретные компоненты, или что процессы имеют, включают или содержат конкретные стадии, подразумевается, что описанные в настоящем изобретении композиции также состоят по существу или состоят из описанных компонентов, и что процессы, описанные в настоящем изобретении, также состоят по существу или состоят из описанных стадий. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не является существенным, пока остается возможность проведения процесса. Более того, можно осуществлять одну или более стадий или действий одновременно.

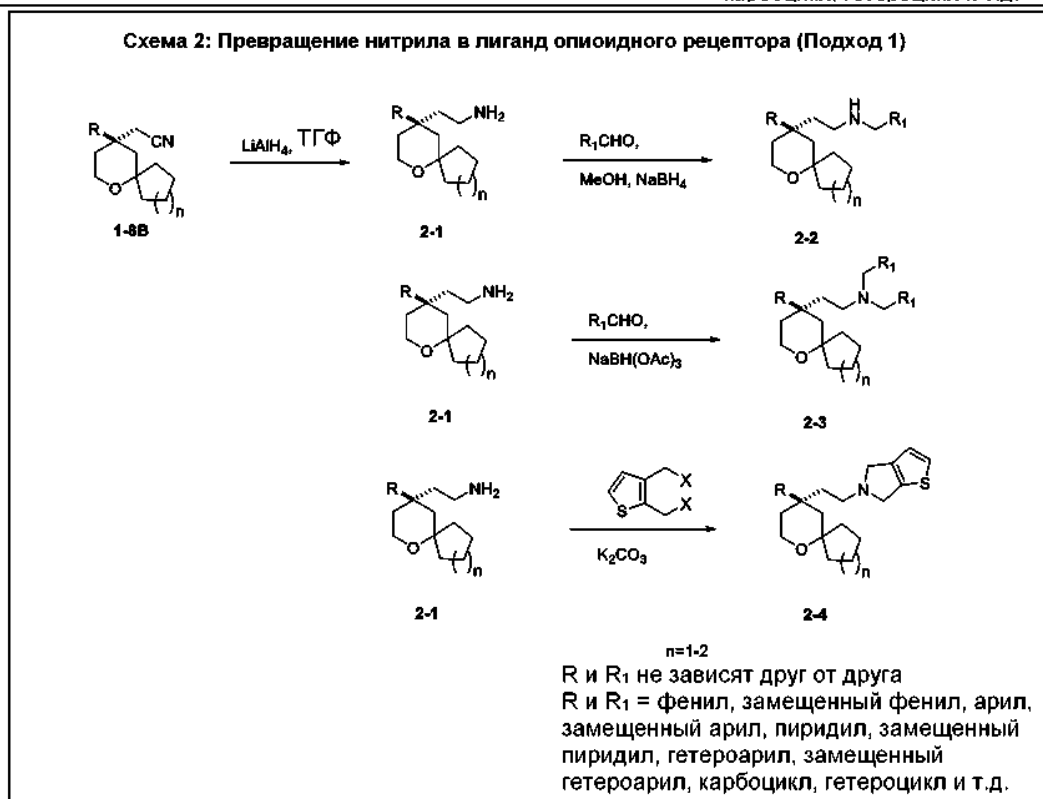
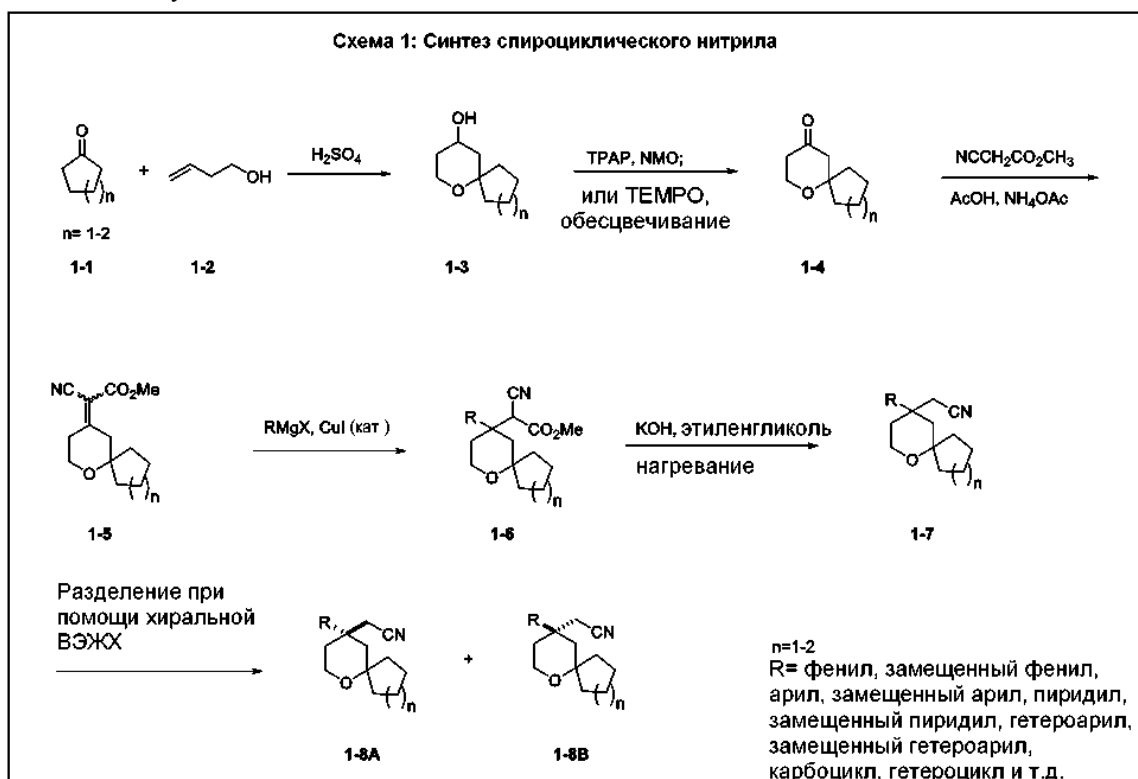
Все энантиомеры, диастереомеры и их смеси включены в объем соединений, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая R-энантиомер, не содержит или практически не содержит S-энантиомера. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая S-энантиомер, не содержит или практически не содержит R-энантиомера. В некоторых вариантах реализации композиция содержит энантиомерный избыток R- или S-энантиомера, составляющий по меньшей мере или примерно 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99%.

В настоящем описании неопределенные формы и форма "указанный" включают множественное число, если в контексте конкретно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на "композицию" включает множество таких композиций, а также единичную композицию, и ссылка на "терапевтический агент" относится к одному или более терапевтическим и/или фармацевтическим агентам и их эквивалентам, известным специалисту в области техники и т.д. Так, например, ссылка на "клетку-хозяина" включает множество таких клеток-хозяев, и ссылка на "антитело" относится к одному или более антителам и их эквивалентам, известным специалисту в данной области техники, и т.д.

Соединения, заявленные в настоящем изобретении, могут быть получены с применением способов, описанных на схемах, приведенных ниже.

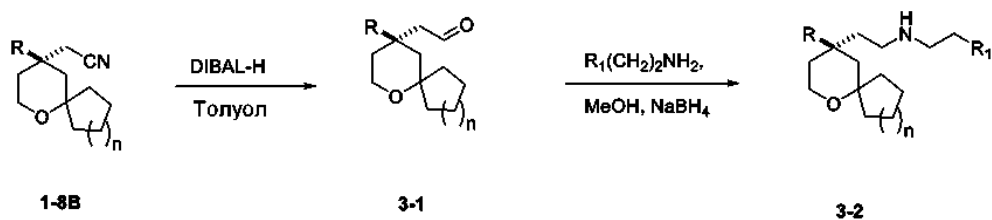
Схемы

Следующие типовые схемы показывают, как можно получить соединения, описанные в настоящем изобретении. Конкретные растворители и условия реакций, описанные здесь, также являются иллюстративными и не предполагаются как ограничивающие. Неописанные соединения либо являются коммерчески доступными, либо легко доступны для получения средним специалистом в данной области техники при помощи доступных исходных веществ.



В некоторых вариантах реализации ту же схему применяют для 1-7 и 1-8A.

Схема 3: Превращение нитрила в лиганд опиоидного рецептора (Подход 2)

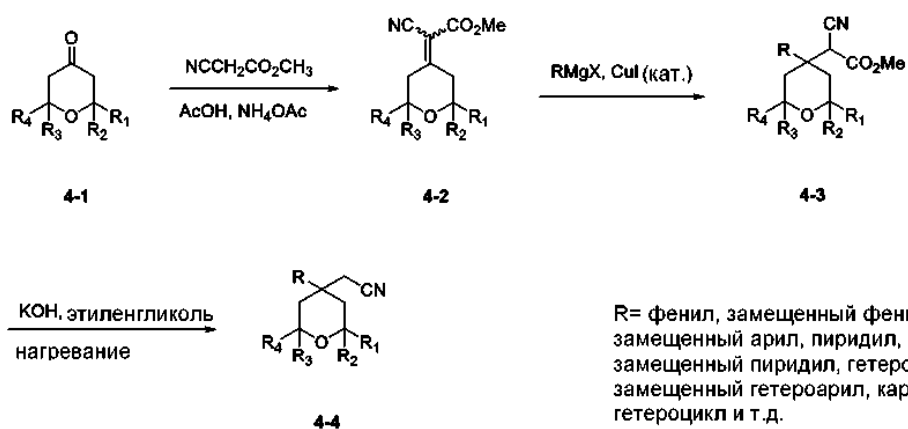


n=1-2

R и R₁ не зависят друг от друга
 R и R₁ = фенил, замещенный фенил,
 арил, замещенный арил, пиридил,
 замещенный пиридил, гетероарил,
 замещенный гетероарил, карбоцикл,
 гетероцикл и т.д.

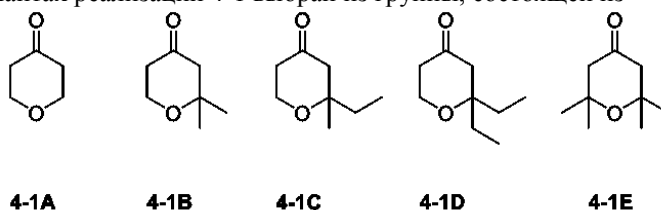
В некоторых вариантах реализации ту же схему применяют для 1-7 и 1-8A.

Схема 4: Синтез неспироциклического нитрила



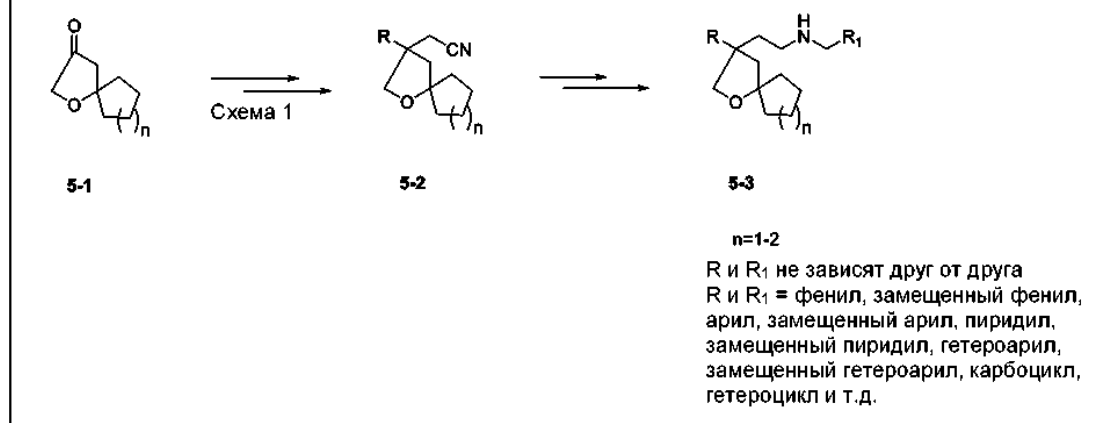
R = фенил, замещенный фенил, арил,
 замещенный арил, пиридил,
 замещенный пиридил, гетероарил,
 замещенный гетероарил, карбоцикл,
 гетероцикл и т.д.

В некоторых вариантах реализации 4-1 выбран из группы, состоящей из



При помощи последовательности, описанной в схемах 2 или 3, промежуточное соединение 4-4 может быть преобразовано в лиганды опиоидных рецепторов.

Схема 5: Синтез других лигандов спироциклического происхождения



Также могут быть использованы другие схемы. Например, следующие схемы можно применять по отдельности или в комбинации с другими схемами для получения соединений, описанных в настоящем изобретении.

Схема 6: Аллилтриметилсилановый подход для получения четвертичного углеродного центра

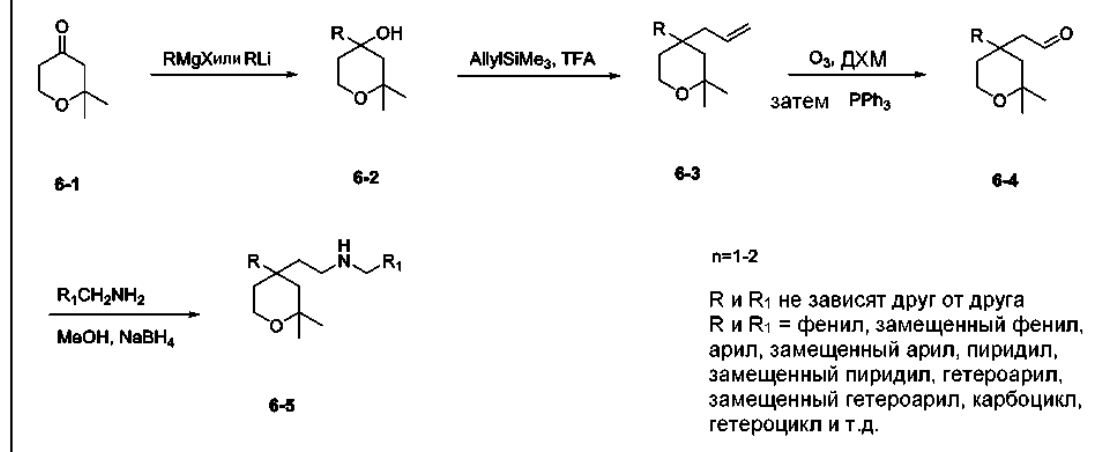


Схема 7: N-связанный пиразольный лиганд опиоидного рецептора

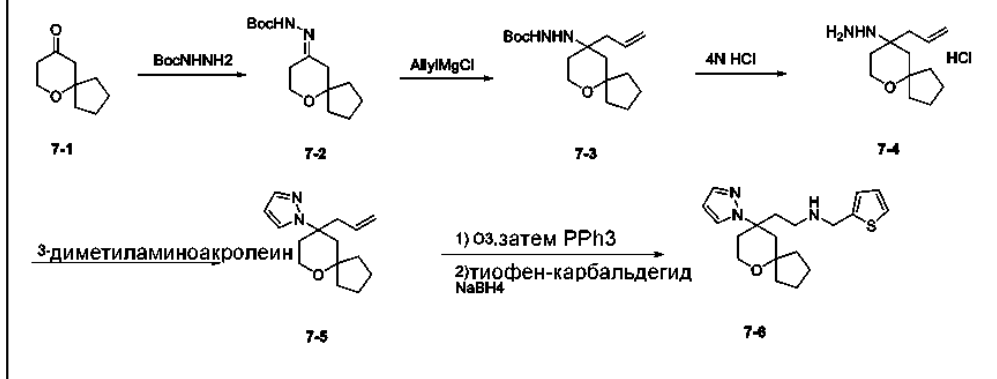


Схема 8

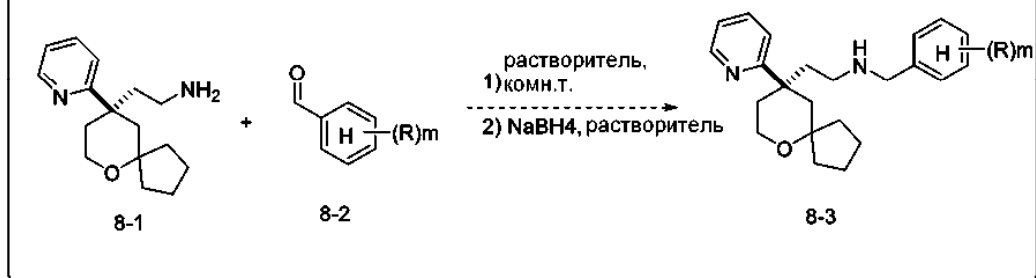


Схема 9

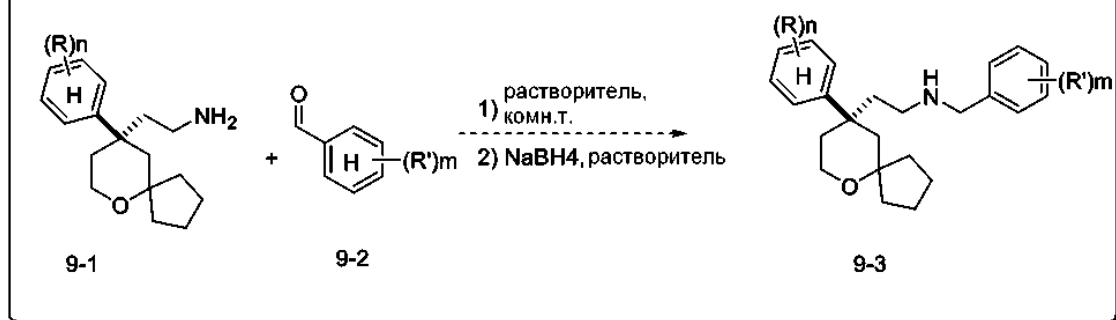
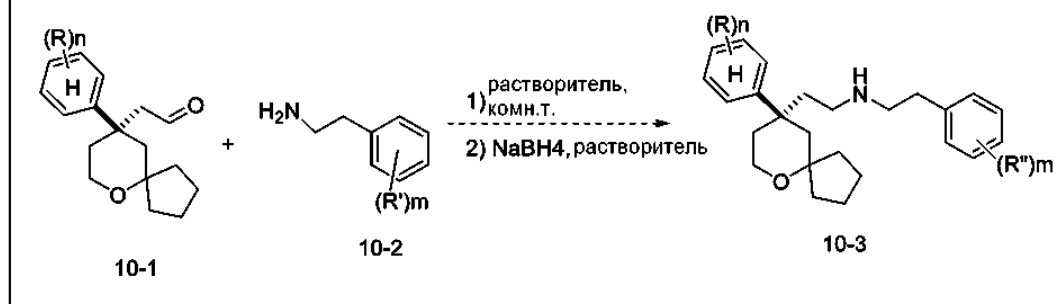
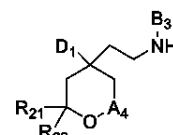
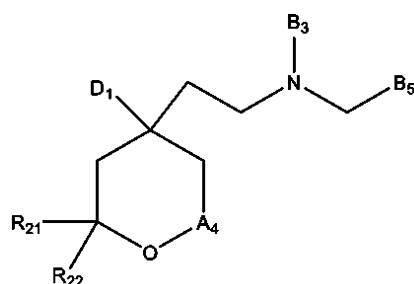


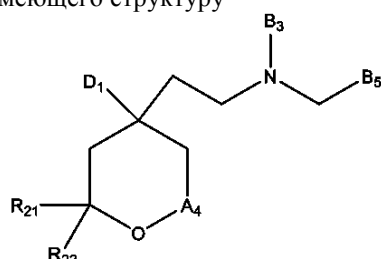
Схема 10



В некоторых вариантах реализации предложен способ получения соединения, имеющего структуру IV-1



В некоторых вариантах реализации указанный способ включает взаимодействие B_5CHO с получением соединения, имеющего структуру



IV-1.

В некоторых вариантах реализации процесс проводят при комнатной температуре. В некоторых вариантах реализации процесс проводят в присутствии боргидратной соли. В некоторых вариантах реализации процесс проводят в присутствии боргидрата натрия. Для облегчения получения соединений можно также использовать растворители. Процесс может быть изменен для получения различных алкильных групп, например, как показано на схеме 10, но не ограничиваясь только этим.

Примеры

Следующие примеры иллюстрируют способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, но не ограничивают их. Другие подходящие модификации и адаптации различных условий и параметров, обычно встречающихся в терапии и являющихся очевидными для специалистов в данной области техники, входят в сущность и объем соединений и способов, описанных в настоящем изобретении.

Пример 1.

Промежуточное соединение 1: метил-2-циано-2-(оксан-4-илиден)ацетат.

В круглодонную колбу вместимостью 50 мл, оборудованную установкой Дина-Старка для дистилляции и конденсатором, помещали тетрагидро-4Н-пиран-4-он (4,61 мл, 50 ммоль), метила цианоацетат (5,3 мл, 60 ммоль), ацетат аммония (1 г, 13 ммоль), уксусную кислоту (0,57 мл, 10 ммоль) и бензол (30 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока в установке Дина-Старка не переставала собираться вода (2 ч), охлаждали, добавляли бензол (30 мл) и промывали органический слой водой (50 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO_2 (от 10 до 60% EtOAc /гексан) с получением метил-2-циано-2-(оксан-4-илиден)ацетата в виде бесцветного масла (6,30 г, 70%, наблюд. m/z : 181,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Промежуточное соединение 2: метил-2-циано-2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетата.

В круглодонную колбу, оборудованную конденсатором, капельной воронкой и резиновой прокладкой со входом для азота, помещали раствор бромида п-фторфенилмагния (2,0 М в диэтиловом эфире, 1,99 мл, 3,97 ммоль) и CuI (63 мг, 0,331 ммоль) в 10 мл сухого диэтилового эфира (10 мл). По каплям добавляли метил-2-циано-2-(оксан-4-илиден)ацетат (600 мг, 3,31 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) в течение 30 мин при охлаждении реакционной колбы в ледяной бане. Затем смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в смесь 50 г льда/1н. HCl (25 мл). Продукт экстрагировали Et_2O (3×50 мл), промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO_2 (от 7 до 60% EtOAc /гексан) с получением метил-2-циано-2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетата в виде твердого белого вещества (730 мг, 80%, наблюд. m/z : 277,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Промежуточное соединение 3: 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетонитрил.

К предварительно приготовленному раствору КОН (441 мг, 7,87 ммоль) в этиленгликоле (20 мл) добавляли метил-2-циано-2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетат (1,09 г, 3,93 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч и затем охлаждали. Добавляли H₂O (50 мл), продукт экстрагировали Et₂O (3×50 мл), промывали H₂O (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO₂ (от 5 до 40% EtOAc/гексан) с получением 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетонитрила в виде бесцветного масла (450 мг, 78%, наблюд. m/z: 219,1 [M+H]⁺).

Промежуточное соединение 4: 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этан-1-амин.

К раствору 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетонитрила (450 мг, 2,05 ммоль) в безводном эфире (15 мл) при 0°C по каплям добавляли ЛАН (1,0 М в Et₂O, 4,1 мл, 4,11 ммоль). Спустя 2 ч реакционную смесь гасили 1 мл H₂O, 0,1 мл 15% NaOH и затем 1 мл H₂O. Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (3×20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этан-1-амина в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки (450 мг, 94%, наблюд. m/z: 223,1 [M+H]⁺).

Пример 2: бензил({2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил})амин (соединение 8).

К раствору 2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этан-1-амина (250 мг, 1,12 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (5 мл) и Na₂SO₄ (159 мг, 1,12 ммоль) при комнатной температуре добавляли бензальдегид (0,17 мл, 1,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в 5 мл MeOH при 0°C и добавляли NaBH₄ одной порцией (51 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем раствор гасили H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO₂ (от 0 до 10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением бензил({2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил})амина в виде бесцветного масла (200 мг, 60%, наблюд. m/z: 314,2 [M+H]⁺).

Промежуточное соединение 5: 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ол.

n-BuLi (26,3 мл, 1,6 М в гексане, 42 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-бромтолуола (7,70 г, 45 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и добавляли раствор тетрагидро-2,2-диметил-4Н-пиран-4-она (3,84 г, 30 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 20 мин и гасили добавлением MeOH (10 мл). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный осадок разбавляли EtOAc (500 мл) и промывали насыщ. NH₄Cl (250 мл), солевым раствором (250 мл), высушивали и концентрировали с получением 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ола в виде твердого белого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки (5,41 г, 82%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J=8,0, 2H), 4,10 (td, J=12,0, 2,2, 1H), 3,71 (ddd, J=11,8, 5,0, 2,1, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (ddd, J=13,7, 12,2, 5,0, 1H), 1,72 (dt, J=14,2, 8,3, 2H), 1,58 (dq, J=13,8, 2,2, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (s, 1H), 1,14 (s, 3H).

Промежуточное соединение 6: 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)-4-(проп-2-ен-1-ил)оксан.

Аллилтриметилсилан (4,34 мл, 27,2 ммоль) добавляли к раствору 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ола (3,0 г, 13,6 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (100 мл) при 0°C, после чего добавляли BF₃·OEt₂ (3,42 мл, 27,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл), разбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO₂ (от 5 до 40% EtOAc/гексан) с получением 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)-4-(проп-2-ен-1-ил)оксана в виде бесцветного масла, которое использовали неочищенным (2,49 г, 75%).

Промежуточное соединение 7: 2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]ацетальдегид.

Раствор 2,2-диметил-4-(4-метилфенил)-4-(проп-2-ен-1-ил)оксана (1,21 г, 5 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) продували O₃ при -78°C, пока раствор не становился светло-голубым (примерно 5 мин). Спустя еще 5 мин реакционную смесь продували кислородом в течение 15 мин перед добавлением трифенилфосфина (2,62 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO₂ (от 10 до 60% EtOAc/гексан) с получением 2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]ацетальдегида в виде бесцветного масла (641 мг, 52%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,42-9,27 (m, 1H), 7,26 (dd, J=9,9, 8,0, 2H), 7,20 (t, J=8,7, 2H), 3,94-3,75 (m, 2H), 2,69 (dd, J=14,6, 2,5, 1H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (dd, J=13,9, 2,3, 1H), 1,84 (ddd, J=14,3, 11,0, 4,6, 1H), 1,76 (d, J=13,9, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

Пример 3: {2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}{(3-метилфенил)метил}амин (соединение 32).

Смесь 2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]ацетальдегида (61,6 мг, 0,25 ммоль), 3-метилбензиламина (63 мкл, 0,5 ммоль) и уксусной кислоты (50 мкл, 8,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, перед этим добавляли триацетоксиборгидрид натрия

(106 мг, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали и растворяли в MeOH и очищали при помощи ВЭЖХ с получением {2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин в виде твердого белого вещества (35 мг, 40%, m/z : 352,3 наблюдаемый $[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 8: метил-2-циано-2-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетат.

В круглодонную колбу вместимостью 100 мл, оборудованную установкой Дина-Старка для дистилляции и конденсатором, помещали 6-оксаспиро[4.5]декан-9-он (6 г, 39 ммоль, полученный согласно Hap-schke, E. Chem. Ber. 1955, 88, 1053), метила цианоацетат (4,1 мл, 46,7 ммоль), ацетат аммония (780 мг, 10,1 ммоль), уксусную кислоту (0,44 мл, 7,8 ммоль) и бензол (40 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником до тех пор, пока в установке Дина-Старка не переставала собираться вода (2 часа), охлаждали, добавляли бензол (30 мл) и промывали органический слой водой (50 мл). Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщ. $NaHCO_3$ (100 мл), соевым раствором (100 мл), высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO_2 (от 7 до 60% EtOAc/гексан) с получением метил-2-циано-2-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетата в виде бесцветного масла (8,93 г, 97,5%, наблюд. m/z 235,1 $[M+H]^+$).

С применением способа получения промежуточного соединения 8 с замещением 2,2-диэтилоксан-4-она на 6-оксаспиро[4.5]декан-9-он, получали метил-2-циано-2-[(4Z)-2,2-диэтилоксан-4-илиден]ацетат (наблюд. m/z 237,1 $[M+H]^+$). С применением способа получения промежуточного соединения 8 с замещением 1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-она на 6-оксаспиро[4.5]декан-9-он, получали метил-2-циано-2-[(4Z)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-илиден]ацетат (наблюд. m/z 249,1 $[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 9: метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетат.

В круглодонную колбу, оборудованную конденсатором, капельной воронкой и резиновой прокладкой со входом для азота, помещали раствор бромид 4-фтормагния (2,0 М в диэтиловом эфире, 7,5 мл, 12,5 ммоль) и CuI (200 мг, 1,0 ммоль) в 35 мл сухого диэтилового эфира. По каплям добавляли метил-2-циано-2-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетат (2,5 г, 10,5 ммоль) в диэтиловом эфире (35 мл) в течение 30 мин при охлаждении реакционной колбы в ледяной бане. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в смесь 25 г льда/1н. HCl (20 мл). Продукт экстрагировали Et_2O (3×50 мл), промывали соевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO_2 (от 8 до 60% EtOAc/гексан) с получением метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетата в виде бесцветного масла (3,24 г, 93%, наблюд. m/z 331,2 $[M+H]^+$).

С применением способа получения промежуточного соединения 9 с заменой метил-2-циано-2-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетата на метил-2-циано-2-[(4Z)-2,2-диэтилоксан-4-илиден]ацетат, получали метил-2-циано-2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетат (наблюд. m/z 333,2 $[M+H]^+$). С применением способа получения промежуточного соединения 9 с заменой метил-2-циано-2-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетата на метил-2-циано-2-[(4Z)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-илиден]ацетат, получали метил-2-циано-2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]ацетат (наблюд. m/z 345,2 $[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 10: 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил.

К предварительно приготовленному раствору KOH (1,1 г, 19,5 ммоль) в этиленгликоле (50 мл) добавляли метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетат (3,24 г, 9,8 ммоль). Смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч и затем охлаждали. Добавляли H_2O (50 мл), продукт экстрагировали Et_2O (3×50 мл), промывали H_2O (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали.

Проводили очистку при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO_2 (от 7 до 60% EtOAc/гексан) с получением метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетата (1,96 г, 73%, наблюд. m/z 273,2 $[M+H]^+$). 1,96 г энантимеров разделяли при помощи СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) на колонке AD-3 с применением 15% MeOH (0,05% DEA) в качестве модификатора с получением 2-[(9S)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила в виде бесцветного масла (энантиомер с большей скоростью элюирования, 635 мг, 24%, наблюд. m/z 274,2 $[M+H]^+$) и 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила в виде бесцветного масла (энантиомер с меньшей скоростью элюирования, 703 мг, 26%, наблюд. m/z 273,2 $[M+H]^+$).

С применением способа, описанного для получения промежуточного соединения 10, с заменой метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетата на метил-2-циано-2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетат, получали 2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетонитрил (наблюд. m/z 275,2 $[M+H]^+$).

С применением способа, описанного для получения промежуточного соединения 10, с заменой метил-2-циано-2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетата на метил-2-циано-2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]ацетат, получали 2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]ацетонитрил (наблюд. m/z 287,2 $[M+H]^+$).

Промежуточное соединение 11: 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин.

К раствору 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (500 мг, 1,8 ммоль) в безводном эфире (30 мл) при 0°C по каплям добавляли ЛАН (1,0 М в Et₂O, 3,7 мл, 3,7 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Спустя 2 ч смесь гасили 1 мл H₂O, 0,2 мл 15% NaOH и затем 1 мл H₂O. Реакционную смесь экстрагировали Et₂O (3×30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амина в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки (500 мг, 100%, наблюд. m/z 277,2 [M+H]⁺).

С применением способа, описанного для получения промежуточного соединения 11, с заменой 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила на 2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]ацетонитрил, получали 2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этан-1-амин (наблюд. m/z 279,2 [M+H]⁺). С применением способа, описанного для получения промежуточного соединения 11, с заменой 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила на 2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]ацетонитрил, получали 2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этан-1-амин (наблюд. m/z 291,2 [M+H]⁺).

Пример 4: бензил({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин (соединение 81)

К раствору амин 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амина (100 мг, 0,361 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (6 мл) и Na₂SO₄ (256 мг, 1,80 ммоль) при комнатной температуре добавляли бензальдегид (0,055 мл; 0,541 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, после чего ее фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в 6 мл MeOH при 0°C и добавляли NaBH₄ одной порцией (16 мг, 0,433 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем раствор гасили H₂O (20 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×30 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Смесь очищали при помощи ВЭЖХ с получением бензил({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амина в виде твердого белого вещества (121 мг, 92%, наблюд. m/z 368,3 [M+H]⁺).

Промежуточное соединение 12: 2,2-диэтилоксан-4-ол.

К смеси 3-бутен-1-ола (19,8 мл; 233 ммоль) и 3-пентенона (12,3 мл; 116 ммоль) по каплям добавляли 75% серную кислоту (19,8; 334 ммоль; полученная путем разбавления 79 мл конц. серной кислоты 100 мл дистиллированной воды) при 0°C.

Смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К смеси добавляли воду (70 мл), после чего нейтрализовали при помощи NaOH (гранулы) до уровня pH 8 и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Эфирный экстракт промывали водным раствором бисульфита натрия (40 мл), высушивали над K₂CO₃ и эфир выпаривали под вакуумом. Осадок подвергали очистке под пониженным давлением с получением 2,2-диэтилоксан-4-ола (4,89 г, 27%, температура кипения 65-70°C при 1 мм рт. ст.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,04-3,86 (m, 1H), 3,84-3,66 (m, 1H), 3,65-3,38 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,51-1,31 (m, 3H), 1,28-1,10 (m, 1H), 0,92-0,68 (m, 6H).

Промежуточное соединение 13: 2,2-диэтилоксан-4-он.

К раствору неочищенного 2,2-диэтилоксан-4-ола (500 мг, 3,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли NMO (750 мг, 6,41 ммоль) и молекулярные сита 4A (2 г). Раствор перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли TPAP (34 мг, 0,096 ммоль) одной порцией. Реакцию оставляли для перемешивания в течение 10 ч. Проверка при помощи ТСХ показала, что спирт отсутствовал. Фильтровали через слой SiO₂ небольшой высоты. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи нормально-фазовой хроматографии на SiO₂ (от 0 до 50% EtOAc/гексан) с получением 2,2-диэтилоксан-4-она (365 мг, 73%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,75-3,66 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,51-2,31 (m, 4H), 1,25-1,4 (m, 4H), 0,75 (m, 6H).

Промежуточное соединение 14: 2-(броммагний)пиридин.

В колбу помещали 2,0 М хлорид изопропилмагния в ТГФ (6 мл, 12 ммоль), по каплям добавляли 2-бромпиридин (1,2 мл, 12 ммоль) в безводном Et₂O (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученную смесь применяли в неизменном виде как 1 М раствор Гриньяра.

Пример 5: дибензил({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин (соединение 225).

К раствору 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (30 мг, 0,13 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (3 мл) и Na₂SO₄ (92,3 мг, 0,65 ммоль) при комнатной температуре добавляли 2,3 экв. бензальдегида (0,032 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли NaBH(OAc)₃ (6,6 мг, 0,31 ммоль) одной порцией. Затем раствор гасили H₂O (10 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×20 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали под вакуумом и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением дибензил({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амина (37,4 мг, 50%, наблюд. m/z 458,3 [M+H]⁺).

Пример 6: {2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{(3-метилфенил)метил}амин (соединение 122).

С применением способа, аналогичной описанной для соединения 81, из соответствующего промежуточного соединения после разделения при помощи хиральной ВЭЖХ получали соединение 122 (фракция,двигающаяся более медленно на колонке AD-3. Абсолютную конфигурацию соединения 122 определяли при помощи рентгенокристаллографии.

Пример 7: {2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[2-(пиридин-3-ил)этил]амин (соединение 75).

1,0 М раствор DIBAL в толуоле (3,0 мл, 3 ммоль) по каплям добавляли к раствору 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (350 мг, 1,4 ммоль) в 7 мл толуола при -78°C. Полученную смесь перемешивали при -78°C до завершения реакции (1,5 ч). Затем смесь гасили 5 экв. MeOH (0,28 мл) и 0,1 мл воды, перемешивали при нагревании, добавляли 175 мг Na₂SO₄, перемешивали при комнатной температуре 2 ч с получением 310 мг (80%) 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетальдегида. ЖХМС наблюд. m/z 250,6 (M+1).

К раствору 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетальдегида (50 мг, 0,19 ммоль), 5 мл ДХМ и Na₂SO₄ (134 мг, 0,95 ммоль) добавляли 2-(пиридин-3-ил)этан-1-амин (31 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли NaBH₄ (9,5 мг, 0,25 ммоль), перемешивали 10 мин, добавляли 2 капли MeOH, перемешивали 1 ч, гасили водой, отделяли органическую фазу и выпаривали. Остаток пропускали через прибор Gilson для обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением {2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[2-(пиридин-3-ил)этил]амин, 65,3 мг (71%). ЖХМС наблюд. m/z 367,1 (M+1).

Пример 8: 2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил}этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин (соединение 82).

К перемешиваемому раствору 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин (0,030 г, 0,115 ммоль; полученный с использованием последовательности действий, описанной для соединения 81) в высушенном ацетонитриле (5,8 мл) добавляли 2,3-бис-(бромметил)тиофен (31,1 мг, 0,115 ммоль), после чего добавляли K₂CO₃ (79,62 мг, 0,576 ммоль). Спустя 30 мин ЖХМС показала, что реакция завершена и основной пик соответствовал массе требуемого продукта. Затем его подвергали очистке при помощи ВЭЖХ. Способ очистки при помощи ВЭЖХ: колонка Luna с кислой средой, 10-50% ацетонитрила в H₂O в течение 15 мин, затем промывание 100% ацетонитрилом, применяли модификатор 0,1% TFA. Объединяли фракции, содержащие требуемый продукт, ощелачивали 2н. NaOH и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии (10 г колонка с силикагелем, элюирование 0-10% MeOH в ДХМ, на основании измерения при помощи ТСХ: ДХМ/MeOH (10/1) R_f = 0,60) с получением 5 мг 2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил}этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридина в виде бесцветного масла с выходом 12%. ЖХМС наблюд. m/z 369 (M+1).

Пример 9: {2-[9-(1H-пиразол-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин (соединение 26).

Высушенную в сушильном шкафу колбу, оборудованную установкой Дина-Старка и конденсатором, охлаждали до комнатной температуры под потоком N₂, после чего в нее помещали 6-оксаспиро[4.5]декан-9-он (0,50 г, 3,24 ммоль), (трет-бутоксикарбогидразид (0,42 г, 3,24 ммоль) и гексан (10 мл). Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение ночи.

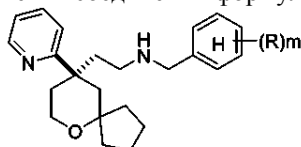
Раствор охлаждали до комнатной температуры, после чего твердую фазу собирали путем вакуумной фильтрации. Твердое вещество промывали гексаном и высушивали на воздухе с получением (трет-бутоксикарбогидразид)-N'-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]карбогидразида (0,84 г, выход 96%). ЖХМС наблюд. m/z 213 (M+1-трет-бутил).

В высушенную в сушильном шкафу колбу помещали (трет-бутоксикарбогидразид)-N'-[(9Z)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]карбогидразид (0,42 г, 1,56 ммоль) и ТГФ. Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли аллилмагния хлорид (2,0 М, 1,60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. ЖХ-МС показала, что реакция не завершена. При комнатной температуре добавляли еще 2 экв. аллилмагния хлорида. Раствор перемешивали в течение 1 ч, после чего его гасили MeOH. Раствор разбавляли ДХМ (60 мл) и H₂O (20 мл). Образовывалось множество осадков и твердую фазу фильтровали через целитовую подушку. Затем разделяли органические слои и водный слой экстрагировали 10 мл EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали, осадок очищали на колонке Snap 25 г (0-20% EtOAc в Hex, 12 CV) с получением (трет-бутоксикарбогидразид)-N'-[9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]карбогидразида (0,33 г, выход 68%). ЖХМС наблюд. m/z 333 (M+Na). К раствору (трет-бутоксикарбогидразид)-N'-[9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]карбогидразида (0,33 г, 1,06 ммоль) в 4 мл EtOAc добавляли 4 М HCl в диоксане при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции, за которым наблюдали при помощи ЖХ-МС (30 ч). Затем растворитель удаляли с получением [9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]гидразина (250 мг). ЖХМС наблюд. m/z 211,1 (M+1).

К раствору [9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]гидразина (250 мг, 1,0 ммоль) в 4 мл i-

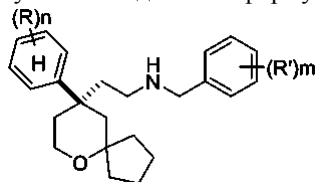
PrOH добавляли Et₃N и 3-диметиламиноакролеин. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и затем при 50°C в течение 2 дней. Растворитель удаляли и осадок очищали на колонке Biotage snap 25 г, элюируя 0-18% EtOAc в Hex (12CV) с получением 1-[9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]-1H-пиразола (80 мг, выход 31%). ЖХМС наблюд. m/z 247,1 (M+1). Раствор 1-[9-(проп-2-ен-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]-1H-пиразола (80 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -78°C газировали O₃, пока раствор не становился синим. Полученный раствор газировали N₂ в течение 5 мин. К нему добавляли PPh₃ (168 мг, 0,64 ммоль). Раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонках с получением 2-[9-(1H-пиразол-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетальдегида (15 мг, выход 23%). ЖХМС наблюд. m/z 249 (M+1). Смесь 2-[9-(1H-пиразол-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетальдегида (15 мг, 0,06 ммоль) и тиофен-2-илметанамина (19 мкл, 0,18 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением NaBH(OAc)₃ (25,4 мг, 12 ммоль). Раствор перемешивали в течение ночи. После удаления растворителя осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением {2-[9-(1H-пиразол-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин (17 мг, выход 61%) в виде соли TFA. ЖХМС наблюд. m/z 346 (M+1).

Пример 10: основной способ получения соединений формулы



Согласно схеме 8, 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин, который может быть получен согласно последовательности действий, описанной для соединения 81 (соединение 4), и последовательности действий, сходной с последовательностью для получения Промежуточного соединения 11, вступает в реакцию с подходящим образом замещенным гетероароматическим альдегидом или подходящим образом замещенным ароматическим альдегидом (1 экв.) в присутствии органического растворителя (т.е. ДХМ, MeOH, EtOH) с образованием соответствующего имина, который восстанавливают при помощи подходящего восстанавливающего агента с получением требуемого соединения. (R)_n и R_m относятся к возможным заместителям. Кроме того, фенильные группы могут быть замещены другими циклическими или арильными группами, описанными в настоящем изобретении.

Пример 11: основные способы получения соединений формулы:



Согласно схеме 9, 9-1, который может быть получен согласно последовательности действий, описанной для соединения 81 (соединение 4), и последовательности действий, сходной с последовательностью для получения Промежуточного соединения 11, вступает в реакцию с подходящим образом замещенным гетероароматическим альдегидом или подходящим образом замещенным ароматическим альдегидом (1 экв.) в присутствии органического растворителя (т.е. ДХМ, MeOH, EtOH и т.д.) с образованием соответствующего имина, который восстанавливают при помощи подходящего восстанавливающего агента (например, NaBH₄) с получением требуемого соединения. Кроме того, фенильные группы могут быть замещены другими циклическими или арильными группами, описанными в настоящем изобретении.

Пример 12: лиганды опиоидных рецепторов.

Лиганды опиоидных рецепторов и соединения, перечисленные в следующих таблицах, могут быть получены или были получены согласно способам, описанным выше, из подходящих исходных веществ и подходящих реагентов. Данные ЯМР указаны для полученных соединений и не указаны для предполагаемых примеров соединений.

Таблица 1

Соединения с химическим названием и характеристиками

Соединение	Название	МС (m/z) [M+H] ⁺	¹ H ЯМР
1	2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин	261,1	δ 8,58 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,4, 4,8, 1,0, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,55 (td, J = 11,6, 5,1, 1H), 2,46 (ddd, J = 13,7, 5,1, 2,7, 1H), 2,37 (dd, J = 13,7, 2,1, 1H), 2,14 (td, J = 11,6, 5,0, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H).
2	2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин	261,2	δ 8,58 (ddd, J = 4,8, 1,7, 0,7, 1H), 7,64 (td, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,4, 4,8, 0,9, 1H), 3,76 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,46 (ddd, J = 13,7, 5,1, 2,7, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,71 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).
3	2-[9-(2-аминоэтил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-4-ол	277,1	δ 7,60 (d, J = 6,8, 1H), 7,60 (d, J = 6,8, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,79 (d, J = 332,9, 3H), 6,54 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 6,29 (d, J = 6,5, 1H), 5,97 (m, 6H), 4,84 (d, J = 169,9, 3H), 3,69 (dt, J = 23,7, 11,7, 3H), 3,69 (dt, J = 23,7, 11,7, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,32 (d, J = 12,0, 1H), 2,26 (dd, J = 46,7, 13,0, 2H), 2,20 (d, J = 13,9, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 1,84 (t, J = 15,9, 2H), 1,60 (m, 15H), 1,55 (m, 11H), 0,89 (m, 2H), 0,89 (m, 1H).
4	6-[9-(2-аминоэтил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-3-ол	277,1	δ 8,05 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,6, 1H), 6,87 (dd, J = 8,6, 2,9, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,66 (dd, J = 13,7, 7,2, 2H), 2,60 (ddd, J = 12,3, 10,1, 5,6, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,88 (tt, J = 10,0, 7,9, 1H), 1,77 (d, J = 13,6, 1H), 1,58 (m, 4H), 1,37 (m, 5H), 1,08 (dd, J = 15,4, 4,9, 1H), 0,63 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H).
5	6-[9-(2-аминоэтил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-2-ол	277,1	δ 7,38 (dd, J = 9,0, 7,1, 1H), 6,40 (d, J = 9,0, 1H), 6,09 (d, J = 7,1, 1H), 5,28 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,66 (m, 12H), 0,97 (dt, J = 12,4, 7,6, 1H).
6	2-[(9R)-9-(2-аминоэтил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин	277,1	δ 8,23 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 5,8, 2,0, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,27 (d, J = 13,9, 1H), 2,95 (td, J = 12,8, 5,1, 1H), 2,65 (td, J = 11,8, 5,1, 1H), 2,25 (s, 2H), 1,65 (ddd, J = 38,7, 17,6,

	ил]-1- оксидопиридин-1-ий		11,7, 9H), 1,24 (s, 1H), 0,84 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).
7	бензил({ 2-[1-(4- фторфенил)циклогекс ил]этил})амин	312,2	δ 9,72 (t, J = 1,5, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,06 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6,9, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,09 (dd, J = 13,2, 5,3, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,46 (m, 1H), 1,33 (dd, J = 15,4, 6,7, 4H).
8	бензил({ 2-[4-(4- фторфенил)оксан-4- ил]этил})амин	314,2	δ 7,38 – 7,16 (m, 7H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 3,79 (ddd, J = 11,5, 5,7, 3,6, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,56 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,8, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,24 – 2,01 (m, 4H), 1,86 (ddd, J = 13,8, 7,9, 3,5, 2H).
9	[(2- метилфенил)метил]({ 2-[4-(4- метилфенил)оксан-4- ил]этил})амин	324,2	δ 7,16 (m, 8H), 3,79 (ddd, J = 11,5, 5,2, 3,8, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,41 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,86 (ddd, J = 12,3, 8,6, 4,6, 4H), 1,58 (s, 1H)
10	N-{2-[2,2-диметил-4- (4-метилфенил)оксан- 4- ил]этил}анилин	324,3	δ 7,25 (dt, J = 5,9, 2,9, 3H), 7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, J = 25,0, 8,2, 4H), 3,65 (dd, J = 8,9, 6,7, 2H), 2,95 (d, J = 4,6, 1H), 2,50 (d, J = 4,7, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).
11	2-[(2-[4-(4- метилфенил)оксан-4- ил]этил]амино)метил]фенол	326,2	δ 7,15 (m, 5H), 6,88 (dd, J = 7,4, 1,3, 1H), 6,79 (dd, J = 8,1, 1,0, 1H), 6,73 (td, J = 7,4, 1,1, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,54 (ddd, J = 11,7, 9,4, 2,5, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,13 (m, 2H), 1,82 (m, 4H)
12	2-[(2-[4-(4- фторфенил)оксан-4- ил]этил]амино)метил]фенол	330,2	δ 8,26 (s, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,95 (dd, J = 14,3, 5,8, 2H), 6,86 (d, J = 6,3, 1H), 6,78 (d, J = 8,1, 1H), 6,71 (t, J = 7,4, 1H), 3,96 (d, J = 7,0, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (dt, J = 8,8, 3,9, 2H), 3,41 (t, J = 9,3, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,95 (d, J = 14,7, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).
13	бензил({ 2-[3- (пиридин-2-ил)-1- оксаспиро[4.4]нонан- 3- ил]этил})амин	337,1	δ 9,76 (s, 2H), 8,59 (d, J = 4,7, 1H), 8,11 (t, J = 7,8, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,35 (s, 5H), 4,13 (d, J = 9,7, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,91 (d, J = 9,7, 1H), 2,92 (d, J = 26,5, 2H), 2,53 (ddd, J = 14,6, 9,5, 5,4, 1H), 2,38 (dd, J = 19,0, 8,5, 2H), 2,28 (d, J = 13,6, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 1H), 1,84 – 1,52 (m, 6H), 1,51 – 1,35 (m, 1H).
14	бензил({ 2-[2,2- диметил-4-(4- метилфенил)оксан-4- ил]этил})амин	338,3	δ 8,54 (d, J = 226,0, 2H), 7,22 (q, J = 6,7, 3H), 7,03 (dd, J = 19,0, 8,3, 6H), 6,23 (d, J = 186,3, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,10 (dd, J = 22,7, 13,3, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
15	{2-[2,2-диметил-4-(4- метилфенил)оксан-4- ил]этил}(пиридин-2- илметил)амин	339,3	δ 8,48 (dd, J = 5,2, 0,9, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,6, 1H), 7,59 (d, J = 7,9, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,07 (s, 4H), 4,17 (q, J = 13,9, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,8, 1H), 2,42 (d, J = 4,8, 1H), 2,21 (m, 4H), 2,10 (dd, J = 13,9, 2,1, 1H), 2,00 (d, J = 4,6, 1H), 1,78 (d, J = 4,6, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
16	{2-[2,2-диметил-4-(4- метилфенил)оксан-4- ил]этил}(пиридин-3-	339,3	δ 8,92 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,0, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 5,92 (s, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 12,0, 7,9, 1H), 2,34

	илметил)амин		(m, 1H), 2,23 (m, 4H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,5, 4,3, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
17	[(2-метоксифенил)метил]({2-[4-(метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	340,2	δ 7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 4H), 7,07 (dd, J = 7,4, 1,7, 1H), 6,84 (ddd, J = 12,1, 9,3, 4,6, 2H), 3,78 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 9,1, 2,7, 2H), 2,38 (d, J = 1,3, 1H), 2,32 (m, 5H), 2,10 (m, 2H), 1,84 (m, 4H)
18	(фуран-3-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	341,1	δ 8,72 (d, J = 4,6, 1H), 8,23 (t, J = 7,3, 1H), 7,84 – 7,57 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, J = 1,6, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,82 (dt, J = 12,4, 4,2, 1H), 3,72 (dd, J = 16,1, 6,2, 1H), 2,96 (d, J = 4,4, 1H), 2,40 (ddd, J = 36,0, 24,7, 12,8, 4H), 2,20 (dd, J = 12,7, 4,8, 1H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,69 (dd, J = 9,6, 4,4, 1H), 1,63 – 1,39 (m, 4H), 1,21 – 1,08 (m, 1H), 0,91 – 0,60 (m, 1H).
19	(1H-имидазол-2-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	341,1	δ 8,70 (d, J = 5,1, 1H), 8,40 (t, J = 7,9, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,87 – 7,74 (m, 1H), 7,31 (d, J = 18,0, 2H), 4,66 (d, J = 14,3, 1H), 4,49 (d, J = 14,3, 1H), 4,02 – 3,81 (m, 1H), 3,74 (d, J = 9,7, 1H), 3,10 (d, J = 4,9, 1H), 2,84 – 2,48 (m, 2H), 2,37 (t, J = 12,7, 3H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,65 – 1,41 (m, 4H), 1,21 (s, 1H), 0,82 (d, J = 13,1, 1H).
20	(1,3-оксазол-4-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	342,1	δ 8,77 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 – 7,60 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (d, J = 12,9, 1H), 3,81 – 3,66 (m, 1H), 3,13 (d, J = 5,6, 1H), 2,76 – 2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,42 – 2,25 (m, 3H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,89 (dd, J = 9,6, 4,0, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,35 (m, 4H), 1,19 (s, 1H), 0,80 (d, J = 13,2, 1H).
21	{2-[3-(пиридин-2-ил)-1-оксаспиро[4.4]нонан-3-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	343	δ 10,01 (s, 3H), 8,62 (d, J = 4,5, 1H), 8,11 (td, J = 8,0, 1,4, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 – 7,46 (m, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,16 (d, J = 2,8, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,14 (d, J = 9,7, 1H), 3,92 (d, J = 9,7, 1H), 2,97 (qd, J = 18,1, 12,2, 2H), 2,53 (ddd, J = 14,4, 9,0, 5,7, 1H), 2,45 – 2,21 (m, 3H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,67 (tt, J = 22,6, 8,0, 6H), 1,44 (dd, J = 14,3, 10,0, 1H).
22	{2-[3-(пиридин-2-ил)-1-оксаспиро[4.4]нонан-3-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	343	δ 11,15 (s, 2H), 9,70 (s, 2H), 8,64 (d, J = 4,4, 1H), 8,17 (td, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,74 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (dd, J = 6,7, 5,7, 1H), 7,40 (dd, J = 2,8, 1,1, 1H), 7,33 (dd, J = 5,0, 3,0, 1H), 7,10 (dd, J = 5,0, 1,2, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 3H), 3,94 (d, J = 9,8, 1H), 2,90 (d, J = 33,7, 2H), 2,67 – 2,50 (m, 1H), 2,50 – 2,24 (m, 3H), 1,91 (dd, J = 13,7, 4,9, 1H), 1,83 – 1,52 (m, 6H), 1,43 (td, J = 7,7, 3,9, 1H).
23	(циклопентилметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	343,3	δ 8,77 (d, J = 4,6, 2H), 8,26 (t, J = 7,6, 1H), 7,89 – 7,60 (m, 2H), 3,85 (dd, J = 8,5, 4,2, 1H), 3,73 (t, J = 10,1, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,42 (dt, J = 23,0, 9,5, 4H), 2,25 (t, J = 10,8, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 1,33 (m, 13H), 1,16 (s, 3H), 0,76 (dt, J =

			13,1, 8,9, 1H).
24	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	344,2	δ 8,87 (d, J = 194,4, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (m, 2H), 2,66 (d, J = 7,9, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,10 (ddd, J = 30,6, 14,0, 2,1, 2H), 1,84 (td, J = 12,5, 4,9, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,1, 3H), 0,57 (s, 3H).
25	{2-[4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}[(2-метоксифенил)метил]амин	344,2	δ 7,20 (ddd, J = 7,6, 4,8, 2,0, 3H), 7,03 (m, 3H), 6,84 (ddd, J = 11,7, 9,1, 4,5, 2H), 3,77 (m, 5H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 8,8, 2,8, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (ddd, J = 10,5, 8,4, 3,0, 4H), 1,58 (s, 1H)
26	{2-[9-(1H-пиразол-1-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	346	δ 9,87 (s, 1H), 9,00 (d, J = 145,4, 2H), 7,46 (dd, J = 12,7, 2,1, 2H), 7,28 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,01 (d, J = 0,8, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 6,34 – 6,24 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,10 (q, J = 14,2, 2H), 3,68 (d, J = 2,7, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 2,31 (s, 2H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 1,99 (dt, J = 14,7, 7,3, 1H), 1,93 – 1,76 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,57 (ddd, J = 23,2, 14,0, 8,1, 1H), 1,51 (s, 4H), 1,17 – 1,04 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,3, 8,7, 1H).
27	бензил({2-[(9S)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	351,1	δ 8,67 (d, J = 4,7, 1H), 8,17 (t, J = 7,7, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,51 (s, 4H), 4,72 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (dt, J = 13,4, 7,5, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (ddd, J = 20,8, 14,7, 7,2, 4H), 1,15 (s, 1H), 0,75 (m, 1H).
28	бензил({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	351,1	δ 8,61 (s, 1H), 8,18 (t, J = 7,7, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 6,90 (d, J = 26,0, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,7, 1H), 3,60 (t, J = 10,0, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,39 (d, J = 34,6, 2H), 2,20 (t, J = 13,3, 3H), 1,92 (d, J = 14,8, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (d, J = 4,9, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,08 (s, 1H), 0,68 (dt, J = 13,2, 9,0, 1H).
29	бензил({2-[3-(пиридин-2-ил)-1-оксаспиро[4.5]декан-3-ил]этил})амин	351,1	δ 9,67 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,19 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 5H), 4,22 (d, J = 10,0, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 (d, J = 10,0, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,39 (d, J = 8,7, 1H), 2,18 (d, J = 13,6, 1H), 2,09 (d, J = 13,6, 1H), 1,75 – 1,52 (m, 4H), 1,33 (dd, J = 28,9, 16,2, 7H).
30	бензил({2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	351,2	δ 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,0, 2H), 7,18 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,53 (dd, J = 23,8, 13,7, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,27 (d, J = 7,4, 1H), 2,13 (d, J = 14,1, 3H), 1,84 (d, J = 14,2, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (d, J = 5,0, 1H), 1,32 (m, 4H), 1,01 (s, 1H), 0,61 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
31	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(2-метилфенил)метил]амин	352,2	δ 7,09 (d, J = 8,3, 2H), 7,02 (ddd, J = 8,1, 6,1, 3,3, 6H), 3,69 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,41 (td, J = 10,8, 5,4, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,11 (m, 5H), 1,75 (ddd, J = 13,2, 10,4, 5,2, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
32	{2-[2,2-диметил-4-(4-	352,3	δ 9,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,04 (m, 6H), 6,86 (m,

	метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин		2H), 3,65 (m, 6H), 2,59 (s, 1H), 2,12 (m, 9H), 1,83 (td, J = 12,4, 4,5, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
33	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(4-метилфенил)метил]амин	352,3	δ 8,68 (d, J = 205,9, 2H), 7,02 (dd, J = 16,8, 9,0, 6H), 6,93 (d, J = 8,1, 2H), 3,67 (dd, J = 6,6, 2,7, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,25 (d, J = 11,2, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,08 (dd, J = 20,3, 14,0, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,67 (d, J = 7,6, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
34	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(1R)-1-фенилэтил]амин	352,3	δ 9,07 (dd, J = 228,2, 166,6, 2H), 7,24 (ddd, J = 9,3, 6,4, 3,4, 3H), 7,15 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 3,91 (s, 1H), 3,61 (dd, J = 7,0, 4,0, 2H), 2,42 (d, J = 33,9, 1H), 2,21 (d, J = 11,7, 6H), 2,00 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,62 (dd, J = 8,6, 4,1, 1H), 1,42 (m, 5H), 1,05 (s, 3H), 0,53 (d, J = 3,4, 3H).
35	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(1S)-1-фенилэтил]амин	352,3	δ 8,92 (dd, J = 238,8, 174,0, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,14 (td, J = 7,5, 2,2, 2H), 6,95 (m, 4H), 3,89 (d, J = 19,3, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,21 (d, J = 11,6, 3H), 2,00 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,40 (m, 5H), 1,06 (s, 3H), 0,53 (d, J = 3,6, 3H).
36	бензил({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})метиламин	352,3	δ 11,09 (s, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (m, 5H), 4,19 (dd, J = 25,7, 12,6, 1H), 3,91 (dd, J = 17,4, 8,4, 1H), 3,78 (m, 2H), 2,91 (d, J = 127,4, 1H), 2,56 (dd, J = 17,7, 7,2, 3H), 2,37 (d, J = 4,8, 3H), 2,24 (ddd, J = 22,0, 12,2, 2,2, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,88 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 382,30,67 (d, J = 1,2, 3H).
37	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}(2-фенилэтил)амин	352,3	δ 9,06 (d, J = 128,6, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,02 (m, 6H), 3,68 (dd, J = 11,8, 10,1, 2H), 2,77 (dt, J = 36,5, 30,4, 7H), 2,19 (m, 5H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (td, J = 12,5, 4,6, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,00 (s, 3H), 0,52 (s, 3H).
38	(пиразин-2-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	353,1	δ 8,79 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,68 – 8,54 (m, 2H), 8,51 (dd, J = 2,3, 1,6, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,93 – 7,66 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,85 (dt, J = 12,3, 4,2, 1H), 3,72 (t, J = 9,9, 1H), 3,19 (td, J = 11,7, 5,2, 1H), 2,72 (td, J = 11,8, 4,0, 1H), 2,62 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,2, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 9,9, 6,6, 1H), 1,63 – 1,41 (m, 4H), 1,19 (dd, J = 12,6, 6,5, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
39	бензил({2-[2,2-диэтил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил})амин	353,3	δ 8,71 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (d, J = 10,8, 1H), 3,01 (d, J = 5,2, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,10 (s, 1H), 1,73 (t, J = 16,5, 2H), 1,55 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,39 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,56 (t, J = 7,3, 3H).
40	бензил({2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-	353,3	δ 8,74 – 8,62 (m, 1H), 8,24 (td, J = 8,1, 1,5, 1H), 7,87 (d, J = 8,2, 1H), 7,76 – 7,65 (m, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 7H), 3,96 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,50 (d, J =

	ил)оксан-4-ил]этил)амин		14,7, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 1,89 (d, J = 14,8, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,97 (s, 6H).
41	4-[(2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амино]метилфенол	354,2	δ 8,58 (d, J = 187,3, 2H), 7,05 (q, J = 8,3, 4H), 6,91 (d, J = 8,3, 2H), 6,58 (d, J = 8,4, 2H), 3,67 (d, J = 10,4, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,63 (d, J = 18,2, 1H), 2,26 (s, 4H), 2,07 (d, J = 14,3, 4H), 1,84 (t, J = 10,2, 1H), 1,49 (d, J = 13,9, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
42	2-[(2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амино]метилфенол	354,3	δ 8,15 (d, J = 107,7, 2H), 7,03 (dt, J = 26,2, 8,3, 5H), 6,82 (m, 2H), 6,64 (t, J = 7,4, 1H), 3,68 (m, 6H), 2,58 (s, 1H), 2,24 (d, J = 6,8, 4H), 2,05 (dd, J = 21,0, 14,9, 2H), 1,78 (d, J = 4,4, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,44 (dd, J = 21,2, 9,8, 2H), 1,10 (d, J = 18,7, 3H), 0,57 (d, J = 24,3, 3H).
43	3-[(2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амино]метилфенол	354,3	δ 8,50 (d, J = 165,4, 2H), 7,02 (m, 5H), 6,68 (d, J = 7,5, 2H), 6,47 (d, J = 7,4, 1H), 3,67 (d, J = 9,4, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,09 (dd, J = 27,3, 13,5, 2H), 1,84 (d, J = 7,8, 1H), 1,66 (d, J = 8,6, 1H), 1,52 (d, J = 13,9, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
44	[(5-метилфуран-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	355,1	δ 8,73 (d, J = 4,2, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,80 – 7,53 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,00 (d, J = 1,4, 2H), 3,83 (dt, J = 12,4, 4,3, 1H), 3,79 – 3,63 (m, 1H), 3,10 – 2,86 (m, 1H), 2,64 – 2,44 (m, 1H), 2,45 – 2,27 (m, 3H), 2,27 – 2,11 (m, 4H), 2,02 (d, J = 14,2, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 9,5, 4,1, 1H), 1,62 – 1,39 (m, 4H), 1,26 – 1,05 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
45	[(5-метилфуран-2-ил)метил]({2-[(9-пиразин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	356,1	δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,27 (d, J = 3,2, 1H), 6,05 – 5,83 (m, 1H), 3,94 (d, J = 1,9, 2H), 3,85 – 3,59 (m, 2H), 2,89 (d, J = 5,0, 1H), 2,49 (d, J = 5,1, 1H), 2,38 (t, J = 16,0, 2H), 2,24 (s, 4H), 2,02 (dd, J = 18,2, 6,8, 2H), 1,96 – 1,88 (m, 2H), 1,59 – 1,37 (m, 5H), 1,09 (s, 1H), 0,66 (d, J = 13,4, 1H).
46	бензил({2-[(9-(тиофен-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	356,2	δ 9,56 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,74 (d, J = 3,5, 1H), 3,72 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,01 (d, J = 13,9, 2H), 1,95 (dd, J = 11,7, 5,0, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,73 (s, 5H), 1,66 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,00 (dd, J = 13,6, 8,5, 1H).
47	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(2-фторфенил)метил]амин	356,3	δ 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 5H), 6,94 (dt, J = 18,3, 8,1, 2H), 3,69 (t, J = 7,7, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,44 (dd, J = 11,0, 5,2, 1H), 2,22 (d, J = 20,4, 4H), 2,11 (m, 2H), 1,77 (dd, J = 6,6, 4,0, 1H), 1,57 (qd, J = 10,9, 5,5, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
48	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(3-фторфенил)метил]амин	356,3	δ 8,79 (d, J = 198,9, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,2, 2H), 7,00 (d, J = 8,4, 2H), 6,94 (td, J = 8,4, 2,2, 1H), 6,86 (d, J = 7,6, 1H), 6,79 (d, J = 8,9, 1H), 6,36 (s, 2H), 3,69 (m, 4H), 2,65 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (ddd, J = 18,3, 15,7, 11,3, 3H), 1,81 (dt, J = 12,3, 6,2, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).

49	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(4-фторфенил)метил]амин	356,3	δ 8,73 (d, J = 173,6, 2H), 7,03 (m, 6H), 6,88 (t, J = 8,5, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,61 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,78 (dt, J = 12,3, 6,2, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
50	бензил(2-{9-циклогексил-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил}этил)амин	356,3	δ 9,09 (d, J = 38,9, 2H), 7,35 (m, 5H), 6,43 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,63 (m, 16H), 1,10 (m, 7H), 0,84 (q, J = 11,8, 2H).
51	{2-[3-(пиридин-2-ил)-1-оксаспиро[4.5]декан-3-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	357	δ 9,79 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,33 (d, J = 5,0, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (d, J = 9,9, 1H), 3,99 (d, J = 10,0, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,63 (t, J = 9,5, 1H), 2,39 (d, J = 8,6, 1H), 2,20 (d, J = 13,5, 1H), 2,10 (d, J = 13,6, 1H), 1,77 – 1,49 (m, 4H), 1,47 – 1,19 (m, 6H).
52	{2-[3-(пиридин-2-ил)-1-оксаспиро[4.5]декан-3-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	357	δ 9,72 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (d, J = 8,1, 1H), 7,66 (t, J = 5,9, 1H), 7,44 – 7,31 (m, 2H), 7,09 (d, J = 4,8, 1H), 4,23 (d, J = 9,9, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (d, J = 10,0, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,39 (d, J = 8,7, 1H), 2,21 (d, J = 13,7, 1H), 2,10 (d, J = 13,6, 1H), 1,77 – 1,50 (m, 4H), 1,49 – 1,22 (m, 6H).
53	{2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	357,1	δ 8,67 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,72 (t, J = 9,8, 1H), 3,33 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,50 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,0, 3H), 2,19 (dd, J = 18,0, 7,1, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 4,6, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 20,1, 13,3, 5H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,1, 1H).
54	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	357,2	δ 8,67 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,72 (t, J = 9,8, 1H), 3,33 – 2,70 (m, 1H), 2,70 – 2,50 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,0, 3H), 2,19 (dd, J = 18,0, 7,1, 1H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 4,6, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,50 (dd, J = 20,1, 13,3, 5H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,1, 1H).
55	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	357,2	δ 8,73 (d, J = 5,0, 1H), 8,27 (t, J = 7,5, 2H), 7,88 – 7,62 (m, 2H), 7,48 – 7,23 (m, 1H), 7,04 (dd, J = 4,9, 1,0, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,69 (t, J = 10,0, 1H), 2,95 (s, 1H), 2,62 – 2,12 (m, 4H), 2,13 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,76 (m, 2H), 1,68 (dt, J = 13,5, 7,9, 1H), 1,62 – 1,30 (m, 5H), 1,16 (dd, J = 13,2, 6,6, 1H), 0,76 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
56	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-	358	δ 8,77 (d, J = 4,3, 1H), 8,27 (t, J = 7,3, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 2H), 7,43 (d, J = 3,1, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,56 – 4,39 (m, 2H), 3,79 (dddd, J = 21,9, 19,5, 10,8, 7,1,

	9-ил]этил}(1,3-тиазол-2-илметил)амин		2H), 3,19 (td, J = 11,5, 5,3, 1H), 2,81 – 2,63 (m, 1H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,43 – 2,26 (m, 3H), 2,14 – 1,99 (m, 1H), 2,00 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,38 (m, 4H), 1,20 (dd, J = 13,0, 6,5, 1H), 0,79 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
57	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(1,3-тиазол-5-илметил)амин	358	δ 8,76 (d, J = 4,7, 1H), 8,37 (td, J = 8,1, 1,4, 1H), 8,12 – 7,72 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,93 – 3,58 (m, 2H), 3,05 (td, J = 11,7, 5,1, 1H), 2,66 – 2,43 (m, 2H), 2,42 – 2,22 (m, 3H), 2,18 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,39 (m, 5H), 1,18 (dd, J = 12,1, 5,5, 1H), 0,77 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).
58	{2-[9-(пиразин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	358	δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,3, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,08 (d, J = 2,6, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 3,73 (d, J = 36,7, 2H), 3,17 – 2,73 (m, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,35 (d, J = 13,0, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 4H), 1,51 (s, 5H), 1,14 – 1,01 (m, 1H), 0,66 (s, 1H).
59	{2-[2,2-диэтил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	359,2	δ 8,72 (dd, J = 5,5, 1,4, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 2,9, 1,2, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 6,3, 1H), 3,68 (d, J = 10,8, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,08 (d, J = 4,4, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,71 (d, J = 14,5, 1H), 1,56 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,40 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,57 (t, J = 7,3, 3H).
60	{2-[2,2-диэтил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	359,2	δ 8,70 (dd, J = 5,4, 1,4, 1H), 8,15 (d, J = 1,6, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (dd, J = 6,7, 5,5, 1H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,2, 1H), 7,11 (d, J = 2,6, 1H), 6,99 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 3,73 (d, J = 44,0, 4H), 4,02 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 10,0, 6,3, 1H), 3,68 (d, J = 10,8, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,08 (d, J = 4,4, 1H), 1,78 (s, 1H), 1,71 (d, J = 14,5, 1H), 1,56 (dd, J = 14,1, 7,5, 1H), 1,40 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 0,81 (m, 5H), 0,57 (t, J = 7,3, 3H).
61	{2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	359,2	δ 8,63 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,18 (td, J = 8,1, 1,6, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (dd, J = 6,8, 5,8, 1H), 7,36 – 7,16 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,6, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,80 – 2,60 (m, 2H), 2,43 (d, J = 14,7, 2H), 2,33 – 2,17 (m, 2H), 1,81 (d, J = 14,8, 2H), 1,21 (d, J = 12,2, 6H), 0,89 (s, 6H).
62	{2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	359,2	δ 8,62 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 2H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 2,9, 1,2, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 6,95 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,62 (d, J = 8,1, 2H), 2,41 (d, J = 14,7, 2H), 2,34 – 2,08 (m, 2H), 1,82 (d, J = 14,8, 2H), 1,21 (d, J = 13,1, 6H), 0,89 (s, 6H).
63	{2-[9-(тиофен-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	362,2	δ 9,60 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,1, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,03 (d, J = 2,6, 1H), 6,94 (ddd, J = 9,9, 5,1, 3,6, 2H), 6,77 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,80 (td, J = 11,9, 4,9, 1H), 2,50 (td, J = 11,8, 5,0, 1H), 1,96 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,48 (m, 6H), 1,00 (dt, J = 12,7,

			8,1, 1H).
64	{2-[9-(тиофен-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	362,2	δ 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 7,00 (dt, J = 7,5, 4,4, 1H), 6,93 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 6,75 (dd, J = 3,6, 1,1, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,96 (dd, J = 12,4, 7,6, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,48 (m, 5H), 1,00 (dt, J = 12,8, 8,1, 1H).
65	(циклопентилметил){2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}амин	362,3	δ 9,23 (m, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,07 (t, J = 8,6, 2H), 3,73 (d, J = 10,9, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,78 (d, J = 18,1, 3H), 1,64 (m, 7H), 1,38 (s, 2H), 1,28 (s, 1H), 1,10 (d, J = 16,3, 3H), 0,84 (s, 4H), 0,53 (s, 3H).
66	(циклопентилметил){2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил}амин	362,3	δ 8,64 (s, 2H), 7,22 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,95 (t, J = 8,6, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,24 (d, J = 14,3, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,60 (d, J = 14,3, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,18 (s, 6H), 1,03 (dd, J = 12,4, 7,3, 2H), 0,93 (s, 6H).
67	(2-{9-циклогексил-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	362,3	δ 9,21 (d, J = 25,7, 2H), 7,33 (dd, J = 5,1, 1,1, 2H), 7,14 (d, J = 2,7, 1H), 7,00 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,65 (m, 17H), 1,12 (m, 7H), 0,87 (dd, J = 23,8, 11,9, 2H).
68	(2-{9-циклогексил-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	362,3	δ 9,07 (d, J = 31,8, 2H), 7,37 (ddd, J = 7,9, 3,9, 2,1, 2H), 7,10 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 6,37 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,64 (m, 16H), 1,12 (m, 7H), 0,85 (q, J = 11,8, 2H).
69	2-{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}-2,3-дигидро-1H-изоиндол	363,1	δ 8,77 (d, J = 4,0, 1H), 8,09 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 1H), 7,55 (dd, J = 7,1, 5,8, 1H), 7,35 (dd, J = 5,6, 3,2, 2H), 7,24 (d, J = 3,6, 2H), 4,76 (m, 4H), 4,21 (brs, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,80 (td, J = 12,3, 4,4, 1H), 2,49 (td, J = 12,9, 4,5, 1H), 2,38 (t, J = 15,1, 2H), 2,23 (td, J = 12,9, 4,2, 1H), 2,07 (d, J = 14,0, 1H), 1,87 (ddd, J = 24,1, 11,9, 7,1, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,51 (dt, J = 24,2, 10,9, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H).
70	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}дипропиламин	364,4	δ 11,44 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,88 (m, 5H), 2,27 (m, 3H), 1,97 (td, J = 12,7, 3,9, 1H), 1,80 (td, J = 12,6, 4,9, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,46 (m, 6H), 1,04 (m, 1H), 0,88 (m, 10H), 0,55 (m, 3H).
71	(2-фенилэтил){2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	365,1	δ 8,51 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,04 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,56 (d, J = 8,1, 1H), 7,49 (dd, J = 7,1, 5,8, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 6H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 3,88 – 3,47 (m, 3H), 3,01 (d, J = 7,5, 2H), 2,85 (t, J = 7,8, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 1H), 1,92 (d, J = 14,1, 1H), 1,84 – 1,66 (m, 3H), 1,58 (d, J = 5,1, 1H), 1,40 (ddd, J = 15,2, 12,1, 8,9, 4H), 1,05 (d, J = 6,5, 1H), 0,65 (d, J = 13,4, 1H).
72	(2-фенилэтил){2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	365,3	δ 8,58 (d, J = 4,8, 1H), 8,07 (t, J = 7,9, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 12,0, 6,3, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,20

	окспиро[4.5]декан-9-ил)этил)амин		(m, 2H), 4,04 (d, J = 3,2, 2H), 3,76 (ddd, J = 19,4, 12,6, 8,9, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,29 (d, J = 43,6, 5H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,50 (ddd, J = 20,5, 13,1, 7,0, 4H), 1,17 (s, 1H), 0,75 (m, 1H).
73	бензил({2-[9-(6-метилпиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил)этил)амин	365,7	δ 9,49 (s, 2H), 8,18 (t, J = 7,9, 1H), 7,55 (dd, J = 23,1, 7,8, 2H), 7,35 (s, 5H), 5,87 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,88 – 3,66 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,65 (d, J = 12,5, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,3, 2H), 2,20 (d, J = 13,5, 1H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,80 (m, 2H), 1,70 (d, J = 5,3, 1H), 1,52 (ddd, J = 29,7, 17,1, 7,4, 4H), 1,28 (t, J = 7,1, 1H), 0,95 – 0,79 (m, 1H), (ddd, J = 29,7, 17,1, 7,4, 4H), 1,28 (t, J = 7,1, 1H), 0,92 – 0,77 (m, 1H).
74	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил)этил](2-фенилпропан-2-ил)амин	366,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,50 (d, J = 223,4, 2H), 7,25 (s, 5H), 6,95 (d, 338,3 J = 8,1, 2H), 6,87 (d, J = 8,3, 2H), 5,69 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 6,8, 2,5, 2H), 2,38 (dd, J = 15,7, 13,2, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,47 (d, J = 14,1, 1H), 1,39 (dd, J = 10,5, 4,0, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).
75	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил)этил][2-(пиридин-3-ил)этил]амин	367,1	δ 8,90 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,4, 1H), 8,61 (d, J = 5,2, 1H), 8,41 – 8,28 (m, 2H), 7,87 – 7,70 (m, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,29 (t, J = 10,5, 3H), 2,97 (d, J = 7,3, 1H), 2,44 (s, 2H), 2,33 (t, J = 11,9, 2H), 2,21 (dt, J = 24,1, 11,9, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,88 (d, J = 10,3, 2H), 1,65 (dd, J = 16,4, 9,9, 1H), 1,60 – 1,44 (m, 5H), 1,19 (s, 1H), 0,81 (d, J = 13,1, 1H).
76	[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил)этил)амин	367,1	δ 8,57 (s, 2H), 7,83 – 7,66 (m, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,21 (dt, J = 10,8, 2,9, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,40 – 2,20 (m, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,76 – 1,50 (m, 3H), 1,42 (ddd, J = 33,3, 13,0, 3,9, 2H), 1,22 (td, J = 7,3, 1,9, 1H), 1,02 (s, 1H), 0,71 – 0,54 (m, 1H).
77	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил)этил] [(2-метоксифенил)метил]амин	368,3	δ 7,16 (m, 6H), 6,85 (dd, J = 18,0, 7,8, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,61 (d, J = 1,9, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,45 (d, J = 5,2, 1H), 2,35 (s, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,66 (s, 4H), 1,20 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).
78	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил)этил] [(3-метоксифенил)метил]амин	368,3	δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,01 (q, J = 8,4, 4H), 6,74 (dd, J = 8,2, 2,0, 1H), 6,65 (dd, J = 15,6, 4,8, 2H), 3,66 (m, 7H), 2,64 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 13,4, 9,8, 8,8, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
79	бензил({2-[9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил)этил)амин	368,3	δ 8,82 (d, J = 134,2, 2H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 10,7, 6,5, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,70 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,92 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
80	бензил({2-[(9S)-9-(4-	368,3	δ 9,09 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,16 (m,

	фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил)этил)амин		4H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 3,73 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,02 (s, 2H), 1,94 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,85 (d, J = 13,9, 3H), 1,62 (s, 2H), 1,46 (dd, J = 7,8, 4,0, 4H), 1,24 (d, J = 12,7, 1H), 0,77 (dt, J = 13,6, 8,7, 1H).
81	бензил({ 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил)этил))амин	368,3	δ 7,24 – 7,17 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 3H), 7,01 (d, J = 7,8, 2H), 6,89 (d, J = 8,0, 2H), 3,68 (ddd, J = 11,8, 5,0, 1,3, 1H), 3,62 – 3,49 (m, 3H), 2,32 (t, J = 7,3, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,93 (dtd, J = 15,7, 7,7, 3,8, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,56 (m, 1H), 1,37 (d, J = 20,2, 1H), 1,20 – 1,05 (m, 2H), 1,01-1,02 (m, 2H), 0,86 (t, J = 12,7, 1H).
82	2-[(9R)-9-(2-{4H,5H,6H-тиено[2,3-с]пиррол-5-ил}этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин	369	δ 8,59 (ddd, J = 4,8, 1,9, 0,9, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,32 (t, J = 5,9, 1H), 7,15 (d, J = 4,9, 1H), 7,12 (ddd, J = 7,5, 4,8, 1,0, 1H), 6,74 (d, J = 4,9, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,68 (m, 2H), 2,63 (td, J = 11,6, 5,1, 1H), 2,49 (dd, J = 13,8, 2,2, 1H), 2,37 (dd, J = 13,7, 2,0, 1H), 2,16 (td, J = 11,6, 4,4, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,62 (d, J = 7,8, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,14 (ddd, J = 9,7, 7,6, 3,2, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 8,9, 1H).
83	[(4,5-диметилфуран-2-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил)этил))амин	369,1	δ 10,28 (brs, 1H), 9,39 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 4,6, 1H), 8,12 (t, J = 7,5, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,91 (q, J = 14,4, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 10,9, 5,9, 1H), 2,51 (t, J = 9,7, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (m, 5H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
84	{ 2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил)этил] (пиридин-4-илметил)амин	369,2	δ 8,53 (s, 2H), 7,78 (s, 3H), 7,29 – 7,05 (m, 6H), 6,96 (t, J = 8,4, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,66 (d, J = 12,5, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,11 (d, J = 13,7, 1H), 2,01 (d, J = 13,3, 2H), 1,83 (d, J = 14,0, 2H), 1,49 (t, J = 61,9, 9H), 1,17 (s, 2H), 0,70 (dt, J = 17,4, 8,9, 1H).
85	2-[({ 2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил)амино)метил]фенол	370,3	δ 8,05 (d, J = 152,9, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,9, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, J = 8,8, 2H), 6,69 (t, J = 7,3, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (dd, J = 6,9, 2,6, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 23,7, 13,9, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,81 (td, J = 12,5, 4,9, 1H), 1,60 (td, J = 12,7, 4,8, 1H), 1,48 (d, J = 13,9, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
86	бензил({ 2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил))амин	370,3	δ 7,26 – 7,14 (m, 3H), 7,13 – 7,02 (m, 4H), 6,91 (t, J = 8,6, 2H), 3,69 – 3,47 (m, 4H), 2,51 (td, J = 12,2, 4,7, 1H), 2,14 – 1,94 (m, 3H), 1,83 (td, J = 12,7, 4,3, 1H), 1,64 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,56 – 1,35 (m, 3H), 1,27 (tt, J = 27,2, 13,7, 1H), 0,95 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,84 – 0,58 (m, 4H), 0,43 (t, J = 7,4, 3H).
87	бензил({ 2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил))амин	370,3	δ 9,15 (s, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,3, 2,1, 2H), 6,99 (dd, J = 12,0, 5,3, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,34 (dd, J = 53,2, 23,4, 2H), 1,91 (dd, J = 10,4, 6,5, 2H), 1,68 (d, J = 14,3, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,02 (s,

			6H).
88	[(2,3-диметоксифенил)метил]({2-[4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	370,3	δ 7,13 (s, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (dd, J = 8,2, 1,4, 1H), 6,72 (dd, J = 7,6, 1,4, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,63 (s, 2H), 3,54 (ddd, J = 11,6, 9,1, 2,7, 2H), 2,31 (m, 5H), 2,10 (m, 3H), 1,82 (ddd, J = 13,3, 8,3, 3,7, 4H)
89	[(3-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	371,1	δ 9,68 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,74 (d, J = 27,0, 2H), 7,27 (d, J = 1,5, 1H), 6,85 (d, J = 5,1, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,84 (d, J = 12,7, 1H), 3,66 (d, J = 10,3, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,11 (d, J = 14,0, 1H), 1,87 (d, J = 10,3, 3H), 1,57 (m, 5H), 1,06 (m, 1H), 0,78 (d, J = 12,8, 1H).
90	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[2-(тиофен-2-ил)этил]амин	371,1	δ 8,80 – 8,66 (m, 1H), 8,45 – 8,25 (m, 1H), 7,84 – 7,63 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 6,91 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 6,83 (dd, J = 3,4, 0,9, 1H), 3,83 (tt, J = 13,7, 6,9, 1H), 3,69 (dd, J = 20,1, 10,1, 1H), 3,16 (s, 4H), 3,02 (s, 1H), 2,61 – 2,22 (m, 5H), 2,20 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,77 (m, 2H), 1,76 – 1,63 (m, 1H), 1,50 (tdd, J = 12,3, 10,9, 5,3, 4H), 1,17 (dd, J = 7,9, 5,2, 1H), 0,76 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
91	[(2-метилтиофен-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	371,1	δ 8,68 (d, J = 5,4, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 – 7,63 (m, 2H), 7,05 (t, J = 10,0, 1H), 6,94 (d, J = 5,3, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,50 (d, J = 15,9, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (dd, J = 12,6, 7,5, 3H), 2,02 (d, J = 14,2, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 2H), 1,70 (dt, J = 14,5, 10,2, 1H), 1,64 – 1,38 (m, 4H), 1,25 – 1,13 (m, 1H), 0,79 (d, J = 13,2, 1H).
92	[(5-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	371,2	δ 8,71 (d, J = 4,7, 1H), 8,14 (t, J = 7,6, 1H), 7,78 – 7,48 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,4, 1H), 6,78 – 6,53 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 40,6, 14,3, 7,2, 2H), 3,17 – 2,85 (m, 1H), 2,64 – 2,23 (m, 4H), 2,16 (dd, J = 16,4, 8,6, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,35 (m, 4H), 1,24 – 1,05 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
93	{2-[9-(6-метилпиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	371,2	δ 9,47 (d, J = 86,3, 2H), 8,17 (t, J = 8,0, 1H), 7,58 (d, J = 8,0, 1H), 7,52 (d, J = 7,8, 1H), 7,39 (d, J = 1,9, 1H), 7,31 – 7,29 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 6,43 (s, 3H), 4,11 – 3,95 (m, 2H), 3,91 – 3,67 (m, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,61 (t, J = 12,6, 1H), 2,47 (t, J = 10,1, 1H), 2,43 – 2,15 (m, 3H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,2, 6,8, 2H), 1,70 (dt, J = 12,7, 6,2, 1H), 1,63 – 1,40 (m, 4H), 1,28 – 1,20 (m, 1H), 0,84 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
94	{2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}(1H-пиррол-2-илметил)амин	371,3	δ 7,09 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,93 (dd, J = 11,7, 5,5, 2H), 6,71 (d, J = 2,3, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,08 (t, J = 12,1, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,48 (d, J = 14,6, 2H), 1,40 (d, J = 14,1, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,05 (m, 3H), 0,58 (s, 1H).
95	{2-[9-(6-метилпиридин-2-ил)-	371,3	δ 9,48 (s, 1H), 8,08 (t, J = 7,9, 1H), 7,48 (d, J = 8,0, 1H), 7,42 (d, J = 7,8, 1H), 7,22 (dd, J = 5,1, 0,8, 1H),

	6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин		7,04 (d, J = 2,9, 1H), 6,88 (dd, J = 5,1, 3,5, 1H), 5,95 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,66 (ddd, J = 18,7, 12,8, 9,1, 2H), 2,91 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,60 – 2,40 (m, 2H), 2,18 (dd, J = 48,6, 14,1, 3H), 1,96 (d, J = 14,2, 1H), 1,88 – 1,68 (m, 2H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,56 – 1,31 (m, 4H), 1,20 – 1,05 (m, 1H), 0,83 – 0,63 (m, 1H).
96	[(4-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	371,3	δ 9,63 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,1, 1H), 8,08 (t, J = 7,8, 1H), 7,61 (d, J = 8,1, 1H), 7,53 (dd, J = 7,0, 5,6, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,75 (dt, J = 19,0, 11,1, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,40 (brs, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,19 (d, J = 0,8, 3H), 1,95 (d, J = 14,0, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 12,1, 5,9, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
97	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(5-метилфуран-2-ил)метил]амин	372	δ 7,12 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,10 (d, J = 3,1, 1H), 5,79 (dd, J = 3,1, 0,9, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,72 – 3,49 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,19 (s, 1H), 2,13 – 2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 1H), 1,98 (dd, J = 13,8, 1,3, 1H), 1,89 (td, J = 12,7, 4,5, 1H), 1,80 (dd, J = 13,1, 7,1, 2H), 1,71 (dd, J = 13,2, 6,0, 1H), 1,59 (ddd, J = 14,2, 9,4, 5,4, 2H), 1,50 – 1,28 (m, 4H), 1,25 – 1,09 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
98	[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	372,1	δ 8,68 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,63 (d, J = 8,1, 1H), 7,54 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 6,94 (d, J = 0,9, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,14 (td, J = 11,2, 5,9, 1H), 2,73 (td, J = 11,4, 4,7, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,27 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,8, 9,3, 4,4, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
99	[(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	372,1	δ 8,71 (d, J = 4,3, 1H), 8,33 (d, J = 8,0, 1,5, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,04 (td, J = 11,4, 5,4, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,30 (t, J = 15,3, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 19,6, 11,5, 7,0, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).
100	[(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	372,1	δ 13,17 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9, 1H), 8,31 (t, J = 7,4, 1H), 7,75 (t, J = 7,9, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,04 (td, J = 11,5, 5,0, 1H), 2,57 (dt, J = 10,7, 7,9, 1H), 2,34 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,86 (ddd, J = 26,5, 13,3, 8,2, 2H), 1,66 (dt, J = 13,6, 8,4, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,15 (dd, J = 13,2, 6,6, 1H), 0,73 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
101	[(2-хлорфенил)метил]({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	372,2	δ 7,21 (m, 1H), 7,07 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,2, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,58 (d, J = 1,0, 2H), 2,37 (td, J = 10,9, 5,3, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,07 (ddd, J = 14,2, 9,9, 3,8, 2H), 1,74 (ddd, J = 13,2, 10,5, 5,1, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,43 (s, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).
102	[(3-хлорфенил)метил]({2-	372,2	δ 9,27 (d, J = 168,2, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,2, 2H), 6,99 (d, J = 8,2, 3H), 3,67

	-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амин		(m, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,57 (s, 1H), 2,33 (d, J = 12,1, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (m, 3H), 1,80 (td, J = 12,5, 4,6, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,56 (s, 3H).
103	[(4-хлорфенил)метил]({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	372,2	δ 8,80 (d, J = 192,6, 2H), 7,19 (t, J = 4,2, 3H), 7,02 (m, 6H), 4,06 (s, 3H), 3,68 (dd, J = 12,4, 10,2, 4H), 2,62 (s, 1H), 2,24 (d, J = 13,6, 3H), 2,11 (ddd, J = 21,2, 15,6, 7,6, 3H), 1,80 (dt, J = 12,3, 6,3, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
104	6-[9-{2-[(тиофен-2-илметил)амино]этил}-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-3-ол	373	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,18 (t, J = 1,7, 1H), 8,11 (brs, 1H), 7,49 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,34 (d, J = 1,7, 2H), 7,18 (d, J = 2,7, 1H), 7,06 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,73 (brs, 1H), 2,51 (d, J = 4,3, 1H), 2,29 (t, J = 11,0, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (t, J = 8,5, 1H), 1,62 (dd, J = 14,4, 6,5, 2H), 1,48 (dt, J = 23,5, 7,0, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 12,7, 8,7, 1H).
105	6-[9-{2-[(тиофен-2-илметил)амино]этил}-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-2-ол	373	δ 7,52 (d, J = 16,2, 1H), 7,29 (d, J = 1,1, 1H), 7,12 (d, J = 2,7, 1H), 6,97 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,51 (d, J = 8,9, 1H), 6,27 (d, J = 7,2, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,85 (dd, J = 13,9, 7,6, 1H), 2,68 (dd, J = 18,4, 9,5, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,94 (d, J = 13,6, 2H), 1,59 (m, 10H), 0,90 (m, 1H).
106	[(5-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил})амин	373,2	δ 8,73 (dd, J = 5,5, 1,4, 2H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,87 (d, J = 8,2, 1H), 7,69 (dd, J = 7,0, 6,1, 1H), 6,83 (dd, J = 20,2, 3,4, 1H), 6,67 – 6,48 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,83 – 2,69 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 19,1, 11,7, 3H), 2,41 (d, J = 0,5, 3H), 2,37 – 2,21 (m, 2H), 1,89 (d, J = 14,8, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).
107	2-(9-{2-[(тиофен-2-илметил)амино]этил}-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-4-ол	373,2	δ 9,46 (m, 2H), 7,95 (d, J = 6,6, 1H), 7,25 (d, J = 5,1, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,03 (t, J = 5,8, 2H), 6,90 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,49 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,06 (dd, J = 44,3, 14,1, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,35 (ddd, J = 72,6, 39,8, 18,9, 6H), 0,68 (s, 1H).
108	[(4-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил})амин	373,3	δ 8,75 (d, J = 4,6, 1H), 8,35 (td, J = 8,1, 1,3, 1H), 7,96 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,52 (d, J = 14,8, 2H), 2,45 – 2,29 (m, 2H), 2,18 (d, J = 0,7, 3H), 1,93 (d, J = 14,9, 2H), 1,31 (s, 6H), 0,98 (s, 6H).
109	дибутил({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	373,4	δ 8,78 (d, J = 4,6, 1H), 8,05 (t, J = 7,5, 1H), 7,62 (d, J = 8,0, 1H), 7,50 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,06 (t, J = 10,5, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,42 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (tt, J = 13,3, 6,8, 1H), 1,43 (m, 12H), 1,15 (dd, J = 13,2, 5,7, 1H), 0,91 (dt, J = 11,8, 7,1, 6H), 0,72 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
110	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-	374,2	δ 7,33 – 7,23 (m, 7H), 7,19 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,98 (dd, J = 5,0, 1,3, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,19 – 1,74 (m, 22H), 1,66 (ddd, J = 14,0, 9,3, 4,6, 3H), 1,48 (ddd, J = 23,7, 15,2, 8,6, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,99

	илметил)амин		– 0,64 (m, 1H).
111	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	374,2	δ 9,04 (d, J = 106,1, 2H), 7,21 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,64 (m, 3H), 2,63 (d, J = 7,9, 1H), 2,22 (t, J = 9,7, 1H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,97 (d, J = 13,9, 1H), 1,88 (td, J = 12,7, 4,6, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (m, 3H), 1,17 (dd, J = 14,1, 6,1, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
112	(циклопентилметил){2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}амин	374,3	δ 7,15 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,64 (d, J = 13,0, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,11 (m, 3H), 1,94 (dd, J = 10,4, 5,7, 2H), 1,68 (dd, J = 12,4, 4,8, 2H), 1,53 (m, 8H), 1,31 (d, J = 19,9, 4H), 1,03 (s, 7H), 0,65 (m, 1H).
113	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	376,2	δ 7,20 – 7,13 (m, 8H), 7,09 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,87 (dd, J = 4,9, 1,3, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (d, J = 2,3, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,02 (d, J = 14,1, 3H), 1,75 (s, 11H), 1,44 (d, J = 14,2, 5H), 0,95 (dd, J = 14,5, 7,4, 1H), 0,73 (t, J = 7,5, 5H), 0,43 (t, J = 7,4, 4H).
114	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	376,2	δ 7,25 – 7,15 (m, 3H), 7,15 – 7,02 (m, 4H), 6,91 (t, J = 8,6, 2H), 3,82 – 3,36 (m, 4H), 2,51 (td, J = 12,2, 4,7, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 3H), 1,83 (td, J = 12,7, 4,3, 1H), 1,64 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 3H), 1,28 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,95 (dq, J = 14,7, 7,4, 1H), 0,80 – 0,64 (m, 4H), 0,43 (t, J = 7,4, 3H).
115	{2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	376,2	δ 7,28 (m, 4H), 7,00 (ddd, J = 6,7, 6,3, 3,2, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,46 (s, 1H), 2,28 (d, J = 14,3, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,69 (d, J = 14,4, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).
116	{2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	376,2	δ 7,29 (m, 3H), 7,01 (s, 4H), 3,98 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,30 (d, J = 14,2, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,69 (d, J = 14,4, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,03 (s, 6H).
117	бензил({2-[9-(2-метоксифенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	380,3	δ 8,86 (d, J = 149,6, 2H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 7,4, 2,0, 2H), 6,96 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,85 – 6,75 (m, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 7H), 2,55 (dd, J = 15,6, 7,9, 3H), 2,11 (d, J = 14,8, 2H), 1,75 – 1,46 (m, 5H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 4,1, 1H), 0,74 – 0,60 (m, 1H).
118	бензил({2-[9-(6-метоксипиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	381,3	δ 9,43 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,8, 3H), 7,21 (m, 2H), 6,78 (d, J = 7,3, 1H), 6,57 (d, J = 8,1, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (dd, J = 7,8, 2,7, 2H), 2,77 (s, 1H), 2,32 (d, J = 13,6, 2H), 2,25 (d, J = 11,5, 1H), 2,06 (td, J = 11,9, 4,8, 1H), 1,76 (m, 3H), 1,59 (m, 3H), 1,47 (m, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,70 (m, 1H).
119	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(2-	382,3	δ 10,17 (m, 3H), 7,41 (tdd, J = 8,3, 4,8, 1,6, 1H), 7,13 (m, 5H), 6,93 (m, 2H), 4,20 (dd, J = 14,9, 5,8, 1H), 3,98 (ddd, J = 32,2, 12,9, 4,8, 1H), 3,80 (dd, J =

	метоксифенил)метил] метиламин		7,4, 2,6, 5H), 2,94 (d, J = 114,3, 1H), 2,35 (m, 9H), 2,05 (ddd, J = 17,1, 12,7, 6,5, 1H), 1,89 (dt, J = 12,8, 6,2, 1H), 1,67 (ddd, J = 22,2, 14,2, 5,0, 2H), 1,23 (d, J = 10,7, 3H), 0,69 (t, J = 9,5, 3H).
120	{2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин	382,3	δ 8,90 (d, J = 138,8, 2H), 7,15 (tt, J = 13,7, 7,6, 4H), 6,97 (m, 4H), 3,70 (m, 4H), 2,67 (s, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,00 (m, 3H), 1,82 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,24 (d, J = 9,6, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H)
121	{2-[(9S)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин	382,3	δ 8,73 (d, J = 138,2, 2H), 7,16 (m, 4H), 7,00 (dd, J = 10,5, 6,7, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,27 (s, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (td, J = 12,6, 4,7, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,63 (ddd, J = 14,1, 9,6, 4,6, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,9, 8,9, 1H)
122	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин	382,3	δ 8,96 (d, J = 123,7, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,98 (m, 4H), 3,71 (m, 4H), 2,66 (s, 1H), 2,25 (d, J = 14,0, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,94 (td, J = 12,7, 4,6, 1H), 1,81 (m, 3H), 1,63 (ddd, J = 14,2, 7,7, 3,4, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H)
123	бензил({2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил})амин	382,3	δ 7,23 (m, 3H), 7,10 (dd, J = 4,6, 2,6, 4H), 6,92 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,07 (t, J = 13,9, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,48 (d, J = 8,3, 3H), 1,40 (d, J = 14,0, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,06 (m, 4H), 0,57 (m, 1H).
124	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(1R)-1-фенилэтил]амин	382,3	δ 7,47 – 7,32 (m, 3H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,98 (t, J = 8,6, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,79 – 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,5, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H), 1,89 – 1,71 (m, 3H), 1,72 – 1,32 (m, 9H), 1,32 – 1,10 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
125	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(1S)-1-фенилэтил]амин	382,3	δ 7,47 – 7,32 (m, 3H), 7,31 – 7,22 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,98 (t, J = 8,6, 2H), 6,28 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,79 – 3,58 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,19 (d, J = 14,5, 1H), 2,07 – 1,90 (m, 3H), 1,89 – 1,71 (m, 3H), 1,72 – 1,32 (m, 9H), 1,32 – 1,10 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
126	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(2-нитрофенил)метил]амин	383,3	δ 7,94 (dd, J = 8,1, 1,2, 1H), 7,53 (td, J = 7,6, 1,3, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 3,80 (m, 4H), 2,48 (td, J = 10,9, 5,4, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,18 (ddd, J = 12,7, 7,8, 3,7, 2H), 1,84 (ddd, J = 13,2, 10,4, 5,1, 1H), 1,63 (m, 4H), 1,21 (s, 3H), 0,69 (s, 3H).
127	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}[(3-нитрофенил)метил]амин	383,3	δ 9,09 (d, J = 219,1, 2H), 8,12 (dd, J = 8,2, 1,6, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 15,6, 7,7, 2H), 7,03 (q, J = 8,5, 4H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,73 (d, J = 4,5, 1H), 2,24 (d, J = 8,2, 4H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,69 (dd, J = 12,1, 4,5, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).

128	2-[(2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]фенол	384,2	δ 8,36 (d, J = 129,4, 2H), 7,20 (dd, J = 11,0, 4,6, 1H), 7,14 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,79 (t, J = 7,1, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,68 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,79 (m, 3H), 1,51 (m, 6H), 1,20 (s, 1H), 0,74 (dt, J = 13,8, 8,9, 1H)
129	{2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил}{(2-метоксифенил)метил}амин	384,3	δ 8,47 (d, J = 196,5, 2H), 7,36 (td, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,12 (dd, J = 9,5, 2,6, 2H), 7,08 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 6,91 (td, J = 7,5, 0,8, 1H), 6,86 (d, J = 8,8, 3H), 5,77 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 2,76 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,96 (d, J = 4,6, 1H), 1,77 (d, J = 4,7, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 0,66 (s, 3H).
130	[(5-этилтиофен-2-ил)метил]{(2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)}амин	385,1	δ 8,73 (d, J = 4,6, 1H), 8,20 (t, J = 7,7, 2H), 7,80 – 7,55 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,4, 1H), 6,64 (d, J = 3,4, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,81 (dd, J = 8,4, 4,3, 1H), 3,70 (t, J = 10,0, 1H), 3,00 (d, J = 4,6, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 2H), 2,53 (t, J = 10,1, 1H), 2,45 – 2,25 (m, 3H), 2,18 (t, J = 10,0, 1H), 2,00 (d, J = 14,2, 1H), 1,93 – 1,75 (m, 2H), 1,68 (dd, J = 9,5, 4,4, 1H), 1,62 – 1,38 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,5, 3H), 1,20 – 1,07 (m, 1H), 0,75 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
131	[(3,5-диметилтиофен-2-ил)метил]{(2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)}амин	385,1	δ 9,45 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 5,0, 1H), 8,26 (t, J = 7,7, 1H), 7,75 (d, J = 8,1, 1H), 7,70 (m, 1H), 6,46 (d, J = 0,8, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 44,9, 13,9, 7,2, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,43 (t, J = 10,6, 1H), 2,36 (d, J = 0,7, 3H), 2,24 (dd, J = 31,9, 17,7, 3H), 2,03 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (dd, J = 13,8, 8,8, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,15 (d, J = 7,9, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
132	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}{(6-метилпиридин-3-ил)метил}амин	385,3	δ 8,84 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,53 (d, J = 8,2, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 4,08 (d, J = 13,9, 2H), 3,63 (d, J = 10,5, 2H), 2,84 (dd, J = 12,0, 8,2, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 2,07 (d, J = 14,1, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,74 (dd, J = 12,5, 8,6, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,48 (d, J = 14,2, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 14,0, 7,4, 1H), 0,96 (dd, J = 14,5, 7,4, 1H), 0,73 (td, J = 7,3, 3,9, 4H), 0,44 (t, J = 7,4, 3H).
133	{2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил}{(6-метилпиридин-3-ил)метил}амин	385,3	δ 8,85 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2, 1H), 7,54 (d, J = 8,3, 2H), 7,24 (dd, J = 8,9, 5,1, 1H), 6,92 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,61 (m, 5H), 2,25 (d, J = 14,3, 2H), 1,91 (dd, J = 10,4, 6,2, 2H), 1,65 (d, J = 14,4, 2H), 1,19 (d, J = 8,9, 6H), 0,94 (s, 6H).
134	[(4,5-диметилтиофен-2-ил)метил]{(2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)}амин	385,3	δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (d, J = 4,2, 1H), 8,07 (t, J = 7,3, 1H), 7,60 (d, J = 8,1, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,06 (q, J = 13,9, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,29 (m, 7H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (d, J = 14,0, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (d, J = 8,2, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,15 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).
135	[(2,4-диметил-1,3-	386,1	δ 9,59 (s, 1H), 8,68 (dd, J = 5,6, 1,4, 1H), 8,35 (td, J

	тиазол-5-ил)метил){(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин		= 8,0, 1,6, 1H), 7,80 (dd, J = 12,0, 7,0, 2H), 4,22 (m, 2H), 3,83 (dt, J = 12,5, 4,4, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,05 (dt, J = 11,2, 5,6, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,31 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 19,2, 11,4, 6,9, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,19 (dd, J = 12,2, 5,9, 1H), 0,76 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
136	{2-[9-(пиразин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	386,1	δ 8,90 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,88 (d, J = 12,3, 2H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 16,8, 6,5, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,40 (s, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 4H), 1,85 (t, J = 9,1, 1H), 1,75 – 1,49 (m, 3H), 1,49 – 1,27 (m, 4H), 0,98 (d, J = 11,4, 1H), 0,55 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
137	[(4,5-диметилфуран-2-ил)метил){(2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	386,1	δ 9,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,24 (ddd, J = 11,5, 6,2, 3,3, 2H), 7,05 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,89 – 3,66 (m, 4H), 2,72 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 2,11 (s, 4H), 1,85 (s, 7H), 1,76 – 1,62 (m, 2H), 1,60 – 1,36 (m, 4H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
138	{2-[9-(2-метоксифенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	386,2	δ 8,90 (d, J = 150,1, 2H), 7,19 (dd, J = 3,7, 1,4, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 4H), 4,66 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,80 – 3,63 (m, 5H), 2,73 – 2,45 (m, 3H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 1,76 – 1,48 (m, 5H), 1,39 (dt, J = 7,0, 6,3, 3H), 1,30 (d, J = 5,2, 1H), 1,18 (d, J = 4,1, 1H), 0,68 (dd, J = 8,7, 5,0, 1H).
139	{2-[9-(2-метоксифенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	386,2	δ 9,28 (d, J = 95,5, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 7,8, 1,5, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 2H), 3,80 – 3,61 (m, 7H), 2,55 (dd, J = 19,5, 5,1, 3H), 2,12 (d, J = 12,8, 2H), 1,85 (s, 2H), 1,76 – 1,47 (m, 5H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 4,2, 1H), 0,74 – 0,60 (m, 1H).
140	[(3-метокситиофен-2-ил)метил){(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	387	δ 11,70 (brs, 1H), 9,14 (d, J = 66,6, 2H), 8,72 (d, J = 4,3, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,4, 1H), 7,70 (d, J = 8,1, 1H), 7,63 (dd, J = 7,0, 5,8, 1H), 7,22 (d, J = 5,5, 1H), 6,78 (d, J = 5,6, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,69 (dd, J = 11,2, 8,7, 1H), 2,99 (d, J = 4,8, 1H), 2,51 (t, J = 9,9, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,18 (td, J = 13,5, 5,4, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
141	[(3-метокситиофен-2-ил)метил){(2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	387	δ 9,03 (d, J = 80,0, 2H), 8,75 (d, J = 5,3, 1H), 8,31 (t, J = 7,9, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,26 (t, J = 4,0, 1H), 6,81 (d, J = 5,6, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (s, 4H), 3,69 (dd, J = 24,9, 14,9, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,45 (dd, J = 17,7, 7,6, 1H), 2,29 (ddd, J = 17,8, 13,5, 5,8, 3H), 2,05 (d, J = 14,3, 1H), 1,87 (dt, J = 14,4, 6,7, 2H), 1,67 (ddd, J = 27,6, 16,0, 6,9, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).

142	{2-[9-(6-метоксипиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин	387,2	δ 9,37 (s, 1H), 9,11 (s, 0H), 7,55 (dd, J = 8,2, 7,5, 1H), 7,30 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 7,03 (d, J = 2,6, 1H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,6, 1H), 6,81 (d, J = 7,3, 1H), 6,60 (d, J = 8,0, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 7,7, 2,7, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,75 (brs, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 24,5, 13,6, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,63 (dt, J = 15,1, 7,4, 2H), 1,49 (m, 3H), 1,39 (d, J = 4,5, 1H), 1,16 (m, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H).
143	{2-[9-(6-метоксипиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	387,2	δ 9,40 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,28 (d, J = 3,0, 2H), 6,99 (dd, J = 4,8, 1,4, 1H), 6,80 (d, J = 7,4, 1H), 6,59 (d, J = 8,2, 1H), 3,86 (d, J = 6,4, 5H), 3,72 (dd, J = 7,7, 2,7, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 28,1, 12,5, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,02 (brs, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).
144	{2-[4-(4-хлорфенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил}[(2-метоксифенил)метил]амин	388,2	δ 8,48 (d, J = 152,7, 2H), 7,28 (td, J = 8,3, 1,7, 1H), 7,22 (dd, J = 6,6, 4,8, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 6,81 (ddd, J = 19,8, 13,2, 4,6, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,66 (m, 5H), 2,64 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,05 (ddd, J = 22,5, 14,1, 2,1, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,72 (dd, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
145	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(5-метилтиофен-2-ил)метил]амин	388,2	δ 7,28 (s, 4H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,77 (d, J = 3,5, 1H), 6,59 (dd, J = 3,4, 1,1, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,85 – 3,64 (m, 2H), 2,73 (t, J = 9,7, 1H), 2,41 (d, J = 0,7, 3H), 2,37 – 1,75 (m, 18H), 1,67 (dd, J = 11,7, 7,1, 2H), 1,59 – 1,34 (m, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,81 (dt, J = 14,0, 8,9, 1H).
146	{2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	388,2	δ 7,18 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,92 (dd, J = 10,8, 6,4, 2H), 6,87 (m, 1H), 3,67 (d, J = 35,8, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,41 (d, J = 13,9, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,02 (m, 4H), 0,58 (m, 1H).
147	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилтиофен-2-ил)метил]амин	388,2	δ 9,01 (d, J = 137,9, 2H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,77 – 6,63 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,83 (d, J = 19,1, 2H), 3,73 – 3,54 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,18 (d, J = 10,4, 1H), 2,12 – 1,64 (m, 9H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,27 (m, 4H), 1,27 – 1,08 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
148	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(4-метилтиофен-2-ил)метил]амин	388,2	δ 9,31 (d, J = 89,1, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,80 – 6,65 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,73 – 3,57 (m, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 2,04 (dd, J = 16,0, 3,3, 4H), 1,91 (ddd, J = 17,5, 16,7, 9,1, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 3H), 1,57 (ddd, J = 13,2, 9,0, 4,4, 2H), 1,50 – 1,25 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 14,9, 5,0, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
149	{2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}(тиофен-3-илметил)амин	388,3	δ 7,28 (s, 3H), 7,22 (dd, J = 8,6, 4,9, 2H), 7,01 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,73

	оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}(тиофен-2-илметил)амин		(m, 1H), 1,52 (d, J = 14,1, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,13 (s, 2H), 0,69 (m, 1H).
150	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)метил]амин	389	δ 7,22 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,02 (dd, J = 14,0, 5,4, 2H), 6,92 (d, J = 0,9, 1H), 4,25 (q, J = 14,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,89 (td, J = 11,8, 4,8, 1H), 2,50 (td, J = 11,7, 5,0, 1H), 2,38 (d, J = 0,8, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 1H), 1,79 (d, J = 9,3, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,48 (m, 5H), 1,25 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 13,3, 8,7, 1H).
151	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}[(5-метилтиофен-2-ил)метил]амин	390,2	δ 7,15 – 7,02 (m, 2H), 6,94 (t, J = 8,6, 2H), 6,67 (d, J = 3,5, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,62 (dd, J = 10,4, 8,1, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,30 (s, 4H), 2,08 (dd, J = 31,6, 14,0, 4H), 1,88 (d, J = 4,6, 1H), 1,79 – 1,34 (m, 19H), 1,29 (dd, J = 14,0, 7,4, 2H), 0,96 (dd, J = 14,5, 7,3, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 5H), 0,44 (t, J = 7,4, 4H).
152	[(5-хлортиофен-2-ил)метил}{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	391	δ 8,75 (d, J = 4,8, 1H), 8,24 (t, J = 7,7, 1H), 7,86 – 7,58 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,3, 1H), 6,28 (d, J = 3,3, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 – 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 10,1, 1H), 3,01 (dd, J = 11,1, 6,0, 1H), 2,56 (t, J = 9,9, 1H), 2,49 – 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,88 (ddd, J = 18,8, 11,0, 6,5, 2H), 1,78 – 1,31 (m, 5H), 1,31 – 1,07 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
153	дибутил{2-[4-(4-фторфенил)-2,2,6,6-тетраметилоксан-4-ил]этил}амин	392,4	δ 7,37 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 16,3, 9,4, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (d, J = 14,3, 2H), 2,09 (s, 4H), 1,93 (m, 2H), 1,77 (d, J = 14,3, 2H), 1,33 (m, 10H), 1,05 (d, J = 8,6, 6H), 0,91 (t, J = 7,2, 6H).
154	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(2-фенилпропан-2-ил)амин	396,3	δ 7,37 (s, 5H), 7,28 (s, 0H), 7,17 – 6,99 (m, 3H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 3,81 – 3,57 (m, 2H), 2,45 (d, J = 9,0, 1H), 2,04 – 1,72 (m, 7H), 1,66 (t, J = 10,7, 6H), 1,62 – 1,53 (m, 2H), 1,52 – 1,34 (m, 4H), 1,23 (s, 1H), 0,78 (d, J = 13,8, 1H).
155	{4H,5H,6H-циклопента[b]тиофен-2-илметил}{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	397,1	δ 9,57 (brs, 1H), 8,62 (d, J = 3,9, 1H), 8,02 (t, J = 7,1, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,48 (dd, J = 6,9, 5,5, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,30 (brs, 1H), 4,06 (q, J = 14,1, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,82 (t, J = 7,2, 2H), 2,65 (t, J = 7,2, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,34 (ddd, J = 33,3, 21,0, 10,4, 5H), 2,16 (dd, J = 9,9, 5,6, 1H), 1,94 (d, J = 13,9, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,66 (d, J = 8,0, 1H), 1,46 (ddd, J = 16,6, 12,7, 5,7, 4H), 1,14 (m, 1H), 0,72 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H).
156	{2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}[(6-метилпиридин-3-ил)метил]амин	397,3	δ 8,22 (d, J = 8,0, 1H), 7,49 (t, J = 16,4, 1H), 7,17 (m, 8H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,66 (s, 4H), 2,84 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,29 (s, 1H), 2,20 (d, J = 13,2, 1H), 2,10 (d, J = 14,1, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (d, J = 14,0, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,10 (m, 3H), 0,62 (d, J = 11,1, 1H).

157	[(2,3-диметоксифенил)метил]({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	398,3	δ 7,05 (dd, J = 19,6, 8,3, 4H), 6,88 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 8,2, 1,4, 1H), 6,62 (dd, J = 7,6, 1,4, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (m, 5H), 3,55 (d, J = 2,3, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,22 (m, 4H), 2,06 (ddd, J = 13,8, 8,6, 4,1, 2H), 1,73 (dd, J = 6,6, 4,3, 1H), 1,56 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,58 (s, 3H).
158	[(2,4-диметоксифенил)метил]({2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил})амин	398,3	δ 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 33,5, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,02 (q, J = 8,4, 4H), 6,86 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 6,6, 2,2, 2H), 3,77 (d, J = 10,4, 2H), 3,69 (m, 8H), 2,67 (s, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,10 (m, 2H), 1,87 (d, J = 4,5, 1H), 1,67 (d, J = 4,4, 1H), 1,51 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
159	{2-[9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(4-метоксифенил)метил]амин	398,3	δ 9,06 (d, J = 131,9, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,7, 2H), 7,00 (t, J = 8,6, 2H), 6,79 (d, J = 8,7, 2H), 3,69 (m, 7H), 2,62 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,99 (m, 3H), 1,81 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,24 (d, J = 9,5, 1H), 0,77 (dt, J = 13,4, 8,8, 1H)
160	[(5-пропилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	399,1	δ 9,43 (s, 2H), 8,72 (d, J = 4,6, 1H), 8,21 (t, J = 7,3, 1H), 7,72 (d, J = 8,1, 2H), 6,88 (d, J = 3,5, 1H), 6,63 (d, J = 3,5, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,87 – 3,65 (m, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,5, 2H), 2,54 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 – 2,11 (m, 1H), 2,02 (s, 1H), 1,84 (dd, J = 16,6, 7,3, 2H), 1,64 (dd, J = 15,0, 7,4, 7H), 1,22 – 1,10 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 0,83 – 0,72 (m, 1H).
161	1-{5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]тиофен-2-ил}этан-1-ол	401,1	δ 9,38 (s, 2H), 8,76 (d, J = 4,6, 1H), 8,29 (t, J = 7,9, 1H), 7,84 – 7,69 (m, 2H), 6,92 – 6,74 (m, 4H), 5,02 (d, J = 6,4, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,87 – 3,60 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,34 (t, J = 15,7, 3H), 2,20 (t, J = 12,6, 1H), 2,03 (dd, J = 14,2, 4,7, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 2H), 1,81 – 1,65 (m, 1H), 1,65 – 1,43 (m, 7H), 1,15 (s, 1H), 0,77 (s, 1H).
162	6-[9-(2-[(4,5-диметилтиофен-2-ил)метил]амино)этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-3-ол	401,1	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,18 (dd, J = 2,3, 1,2, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,3, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,67 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (d, J = 13,9, 2H), 2,09 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,83 (t, J = 9,2, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,48 (ddd, J = 16,6, 12,3, 7,6, 4H), 1,13 (dd, J = 11,7, 5,4, 1H), 0,72 (dt, J = 13,7, 9,0, 1H).
163	6-[9-(2-[(4,5-диметилтиофен-2-ил)метил]амино)этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-2-ол	401,1	δ 7,49 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (d, J = 8,9, 1H), 6,25 (d, J = 7,0, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,83 (dd, J = 16,5, 11,3, 1H), 2,61 (dd, J = 17,0, 5,8, 1H), 2,27 (d, J = 21,1, 5H), 1,99 (m, 6H), 1,65 (m, 10H), 0,98 (dd, J = 18,1, 5,5, 1H).
164	2-[9-(2-[(4,5-диметилтиофен-2-ил)метил]амино)этил)-6-	401,2	δ 9,21 (d, J = 64,7, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,44 (s, 1H), 2,27 (d, J = 12,2, 1H), 2,16 (s, 4H), 2,03 (d, J = 13,5, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,83 (d, J = 13,9,

	оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-4-ол		¹ H), 1,65 (m, 3H), 1,37 (m, 5H), 0,75 (s, 1H).
165	[(5-нитротиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	402	δ 8,59 (d, J = 4,0, 1H), 8,15 (t, J = 7,0, 1H), 7,79 (d, J = 4,1, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,16 (d, J = 4,2, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,04 (d, J = 6,0, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,43 (d, J = 9,8, 1H), 2,29 (m, 3H), 1,98 (d, J = 14,1, 1H), 1,83 (d, J = 5,4, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (m, 1H), 0,75 (d, J = 13,2, 1H).
166	[(3,5-диметилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	402,1	δ 7,19 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,01 (dd, J = 13,7, 5,0, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,72 (dd, J = 14,6, 8,9, 1H), 2,31 (dd, J = 31,1, 10,4, 4H), 2,15 (d, J = 13,8, 1H), 2,05 (d, J = 14,0, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,77 (d, J = 9,7, 1H), 1,67 (ddd, J = 15,6, 10,3, 5,4, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,1, 1H), 0,79 (dt, J = 13,7, 8,9, 1H).
167	[(5-этилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	402,1	δ 7,21 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 6,79 (d, J = 3,5, 1H), 6,62 (d, J = 3,5, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,80 – 3,67 (m, 3H), 2,82 – 2,67 (m, 2H), 2,32 (s, 1H), 2,16 (d, J = 14,3, 1H), 2,06 (s, 1H), 2,00 (td, J = 12,8, 4,9, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,69 (s, 2H), 1,50 (d, J = 3,7, 4H), 1,25 (t, J = 7,5, 4H), 0,81 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).
168	{2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}[(5-метилтиофен-2-ил)метил]амин	402,3	δ 7,12 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 6,66 (d, J = 3,4, 1H), 6,49 (d, J = 2,5, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (d, J = 14,0, 2H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (s, 4H), 0,59 (m, 1H).
169	[(4,5-диметилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	402,3	δ 8,92 (d, J = 108,6, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,6, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,69 – 3,54 (m, 2H), 2,63 (s, 1H), 2,27 – 2,10 (m, 4H), 2,06 (d, J = 14,0, 1H), 1,98 (d, J = 13,9, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 4H), 1,84 – 1,65 (m, 3H), 1,58 (ddd, J = 17,0, 8,4, 3,8, 2H), 1,51 – 1,27 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 13,9, 6,2, 1H), 0,71 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
170	{[5-(метилсульфанил)тиофен-2-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	403	δ 9,54 (s, 1H), 8,71 (d, J = 4,5, 1H), 8,26 (t, J = 7,2, 2H), 7,80 – 7,67 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 21,5, 3,6, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (d, J = 40,3, 2H), 3,02 (td, J = 11,4, 5,3, 1H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,31 (t, J = 13,3, 3H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,63 (m, 1H), 1,64 – 1,36 (m, 4H), 1,25 – 1,12 (m, 1H), 0,79 (s, 1H).
171	6-[9-(2-{[(3-метокситиофен-2-ил)метил]амино}этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-	403	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,15 (d, J = 1,5, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,6, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,97 (d, J = 5,6, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 7,8, 2,9, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 1,80 (d, J = 13,5, 2H), 1,70 (d, J = 9,8, 1H), 1,61 (dd, J =

	ил]пиридин-3-ол		13,8, 7,1, 2H), 1,49 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 0,71 (d, J = 13,5, 1H).
172	6-[9-(2-[[3-метокситиофен-2-ил]метил]амино)этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-2-ол	403	δ 9,47 (brs, 1H), 7,51 (dd, J = 9,0, 7,2, 1H), 7,23 (d, J = 5,6, 1H), 6,80 (d, J = 5,5, 1H), 6,52 (d, J = 8,9, 1H), 6,27 (d, J = 7,1, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,73 (dd, J = 6,8, 3,4, 2H), 2,83 (dd, J = 11,9, 5,7, 1H), 2,60 (t, J = 10,0, 1H), 2,27 (t, J = 15,0, 2H), 2,00 (t, J = 12,3, 2H), 1,65 (m, 10H), 0,97 (d, J = 13,4, 1H).
173	2-[(9R)-9-(2-[[3-метокситиофен-2-ил]метил]амино)этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]-1-оксидопиридин-1-ий	403,2	δ 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, J = 5,3, 1H), 7,60 (t, J = 7,7, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, J = 5,5, 1H), 6,81 (d, J = 5,5, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 3,05 (d, J = 13,4, 2H), 2,85 (d, J = 9,1, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,27 (d, J = 14,3, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,99 (t, J = 11,3, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,66 (ddd, J = 18,0, 10,0, 5,8, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,22 (dd, J = 12,3, 6,0, 1H), 0,90 (dt, J = 13,0, 8,7, 1H).
174	2-[9-(2-[[3-метокситиофен-2-ил]метил]амино)этил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]пиридин-4-ол	403,2	δ 9,17 (d, J = 50,2, 2H), 8,00 (d, J = 6,5, 1H), 7,16 (d, J = 5,6, 3H), 6,72 (d, J = 5,6, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,73 (s, 5H), 2,82 (s, 1H), 2,34 (d, J = 39,9, 2H), 2,11 (dd, J = 51,0, 13,1, 3H), 1,84 (d, J = 13,9, 1H), 1,43 (m, 9H), 0,75 (s, 1H).
175	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метокситиофен-2-ил)метил]амин	404	δ 7,24 (s, 3H), 7,03 (dd, J = 11,7, 5,6, 2H), 6,80 (d, J = 5,5, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,81 (m, 5H), 2,78 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,26 (m, 2H), 0,80 (m, 1H).
176	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}([3-(трифторметил)фенил]метил)амин	406,3	δ 9,43 (d, J = 141,7, 2H), 7,47 (d, J = 7,2, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,99 (q, J = 8,3, 4H), 3,67 (m, 4H), 2,54 (d, J = 8,4, 1H), 2,20 (d, J = 7,1, 3H), 2,06 (m, 3H), 1,92 (s, 2H), 1,60 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
177	(1-бензотиофен-2-илметил){2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	407,1	δ 8,51 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,02 (d, J = 1,4, 1H), 7,73 – 7,52 (m, 3H), 7,43 (d, J = 1,0, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,96 (td, J = 11,5, 5,7, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,43 – 2,28 (m, 1H), 2,16 (d, J = 13,6, 3H), 1,89 (d, J = 14,2, 1H), 1,73 (ddd, J = 19,7, 11,9, 7,2, 2H), 1,55 (dt, J = 15,0, 5,7, 1H), 1,48 – 1,22 (m, 4H), 1,06 (s, 1H), 0,66 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
178	(1-бензотиофен-3-илметил){2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	407,1	δ 11,71 (s, 2H), 9,34 (d, J = 85,8, 1H), 8,48 (d, J = 5,0, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 6,2, 2,8, 1H), 7,58 (ddd, J = 22,1, 9,6, 4,3, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,51 – 2,23 (m, 2H), 2,13 (t, J = 14,3, 3H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,64 (m, 2H), 1,62 – 1,49 (m, 1H), 1,37 (dd, J = 39,4, 7,2, 4H), 1,06 (d, J = 13,0,

			1H), 0,64 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).
179	[(5-хлортиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	408,2	δ 7,11 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,94 (dd, J = 15,9, 7,2, 2H), 6,75 – 6,56 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,71 – 3,52 (m, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,84 (dddd, J = 31,4, 25,9, 23,7, 13,1, 12H), 1,58 (td, J = 9,4, 4,6, 2H), 1,39 (ddd, J = 23,7, 14,8, 9,2, 5H), 1,17 (s, 2H), 0,69 (dd, J = 8,7, 5,1, 1H).
180	2-[(2-[(2,2-диметил-4-[4-(трифторметил)фенил]оксан-4-ил]этил)амино]метил]фенол	408,3	δ 8,34 (d, J = 45,4, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 2H), 7,24 (d, J = 8,2, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,77 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,66 (d, J = 12,3, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,09 (dd, J = 26,1, 13,9, 3H), 1,87 (t, J = 10,4, 1H), 1,71 (t, J = 10,4, 1H), 1,58 (d, J = 14,0, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,53 (s, 3H).
181	[(5-хлортиофен-2-ил)метил]({2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил})амин	410,1	δ 7,12 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 6,69 (q, J = 3,8, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,63 (dd, J = 12,2, 7,1, 2H), 2,63 (dd, J = 12,2, 7,5, 1H), 2,29 – 1,77 (m, 8H), 1,67 (td, J = 12,5, 4,7, 1H), 1,44 (dd, J = 24,5, 10,8, 3H), 1,31 (d, J = 7,5, 1H), 0,95 (s, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 4H), 0,44 (t, J = 7,4, 3H).
182	{[5-(2-метилпропил)тиофен-2-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	413,1	δ 9,56 (brs, 1H), 8,66 (d, J = 4,7, 1H), 8,09 (t, J = 7,5, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,55 (m, 1H), 6,87 (d, J = 3,4, 1H), 6,59 (d, J = 3,4, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,8, 1H), 2,57 (d, J = 7,0, 2H), 2,50 (t, J = 9,6, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,14 (td, J = 13,5, 5,4, 1H), 1,96 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (d, J = 13,0, 1H), 0,89 (d, J = 6,6, 6H), 0,73 (dt, J = 13,6, 9,0, 1H).
183	[(5-бутилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	413,1	δ 10,87 (brs, 1H), 9,42 (brs, 1H), 8,70 (d, J = 4,8, 1H), 8,17 (t, J = 7,7, 1H), 7,68 (d, J = 8,1, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,85 (d, J = 3,5, 1H), 6,60 (d, J = 3,4, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (t, J = 10,0, 1H), 2,97 (d, J = 4,3, 1H), 2,70 (t, J = 7,6, 2H), 2,50 (t, J = 9,9, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,16 (td, J = 13,1, 5,0, 1H), 1,98 (t, J = 9,4, 1H), 1,80 (t, J = 9,6, 2H), 1,54 (m, 7H), 1,33 (dq, J = 14,5, 7,3, 2H), 1,14 (m, 1H), 0,90 (t, J = 7,3, 3H), 0,73 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
184	{4H,5H,6H-циклопента[b]тиофен-2-илметил}({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	414	δ 7,20 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 13,5, 4,7, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (m, 3H), 2,78 (t, J = 7,2, 3H), 2,61 (t, J = 7,2, 2H), 2,34 (dt, J = 14,5, 7,3, 3H), 2,15 (d, J = 14,1, 1H), 2,06 (d, J = 13,9, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 18,6, 11,9, 7,0, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,4, 8,7, 1H).
185	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2H,3H-тиено[3,4-b][1,4]диоксин-5-	415	δ 9,37 (s, 1H), 8,65 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,12 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,65 (d, J = 8,2, 1H), 7,56 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,16 (dt, J = 8,2, 6,0, 4H), 4,05 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 17,1, 11,1, 1H), 2,61 (t, J = 8,9, 1H), 2,29 (m, 4H), 1,99 (t, J = 8,8, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,6, 9,4, 4,3, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (ddd, J = 14,5, 12,7, 6,9,

	илметил)амин		4H), 1,19 (m, 1H), 0,74 (dt, J = 13,3, 9,0, 1H).
186	{2-[2,2-диметил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил}{(2-метансульфонилфенил)метил}амин	416,3	δ 8,66 (d, J = 167,7, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,05 (s, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 1H), 2,47 (d, J = 4,8, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,09 (dd, J = 13,9, 2,1, 1H), 1,94 (d, J = 4,6, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,57 (s, 3H).
187	[(4-бромфуран-2-ил)метил]{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	419	δ 9,52 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,6, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,78 (d, J = 48,0, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,63 – 2,41 (m, 2H), 2,33 (dd, J = 28,3, 13,9, 3H), 2,09 (d, J = 14,2, 1H), 1,90 (s, 2H), 1,82 – 1,63 (m, 1H), 1,53 (ddd, J = 12,9, 10,9, 4,5, 4H), 1,19 (s, 1H), 0,79 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
188	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(метилсульфанил)тиофен-2-ил]метил}амин	420	δ 7,22 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 7,05 (t, J = 8,6, 2H), 6,85 (dd, J = 10,8, 3,7, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,75 (d, J = 4,6, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 1H), 2,17 (d, J = 14,4, 1H), 2,09 (d, J = 13,8, 1H), 1,99 (dt, J = 12,3, 6,4, 1H), 1,91 (d, J = 13,9, 2H), 1,80 (d, J = 10,5, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 18,7, 11,7, 4H), 1,26 (s, 1H), 0,89 – 0,75 (m, 1H).
189	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	420,3	δ 8,83 – 8,56 (m, 2H), 8,35 (t, J = 7,6, 1H), 7,96 (dd, J = 19,3, 8,7, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (t, J = 9,2, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,84 (dd, J = 8,5, 4,4, 1H), 3,71 (t, J = 10,0, 1H), 3,07 (dd, J = 11,7, 6,8, 1H), 2,55 (dt, J = 25,6, 11,9, 2H), 2,43 – 2,21 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,2, 1H), 1,90 (ddd, J = 26,1, 14,9, 6,7, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 1H), 1,60 – 1,34 (m, 4H), 1,33 – 1,09 (m, 1H), 0,76 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
190	[(5-бромфуран-2-ил)метил]{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	421	δ 8,75 (d, J = 4,8, 1H), 8,24 (t, J = 7,7, 1H), 7,86 – 7,58 (m, 2H), 6,44 (d, J = 3,3, 1H), 6,28 (d, J = 3,3, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,94 – 3,79 (m, 1H), 3,72 (t, J = 10,1, 1H), 3,01 (dd, J = 11,1, 6,0, 1H), 2,56 (t, J = 9,9, 1H), 2,49 – 2,11 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,88 (ddd, J = 18,8, 11,0, 6,5, 2H), 1,78 – 1,31 (m, 5H), 1,31 – 1,07 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
191	(2-{2,2-диметил-4-[4-(трифторметил)фенил]оксан-4-ил}этил){(2-метоксифенил)метил}амин	422,3	δ 8,49 (d, J = 118,7, 2H), 7,50 (d, J = 8,3, 2H), 7,25 (dd, J = 10,3, 4,6, 3H), 6,96 (dd, J = 7,5, 1,5, 1H), 6,79 (ddd, J = 22,1, 14,4, 4,4, 2H), 6,08 (s, 1H), 3,84 (d, J = 9,2, 2H), 3,68 (m, 5H), 2,64 (s, 1H), 2,09 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 12,7, 4,5, 1H), 1,58 (ddd, J = 14,0, 10,8, 10,1, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).
192	{2-[2,2,6,6-тетраметил-4-(пиридин-2-ил)оксан-4-ил]этил}{[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	422,3	δ 8,79 – 8,63 (m, 2H), 8,31 (t, J = 7,9, 1H), 8,05 – 7,90 (m, 2H), 7,87 – 7,61 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,82 (dd, J = 10,0, 6,6, 2H), 2,54 (d, J = 14,7, 2H), 2,46 – 2,30 (m, 2H), 1,95 (d, J = 14,8, 2H), 1,32 (s, 5H), 0,98 (s, 5H).

193	{[5-(фуран-2-ил)тиофен-2-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	423,1	δ 9,59 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,7, 1H), 8,05 (t, J = 7,4, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,46 (dd, J = 12,2, 6,3, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 19,9, 3,7, 2H), 6,46 – 6,30 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 – 3,54 (m, 2H), 3,00 – 2,81 (m, 1H), 2,46 (t, J = 9,7, 1H), 2,30 (t, J = 10,6, 1H), 2,13 (ddd, J = 17,3, 16,1, 9,3, 3H), 1,89 (d, J = 14,2, 1H), 1,72 (ddd, J = 13,9, 9,5, 4,3, 2H), 1,54 (dd, J = 21,6, 14,5, 1H), 1,48 – 1,23 (m, 4H), 1,06 (d, J = 13,2, 1H), 0,65 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
194	[(5-хлортиофен-2-ил)метил]({2-[4-(4-фторфенил)-1-оксаспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил})амин	423,2	δ 7,13 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 6,95 (dd, J = 15,5, 6,8, 2H), 6,69 (q, J = 3,9, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,62 (d, J = 13,8, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 22,2, 13,8, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,30 (m, 4H), 1,05 (d, J = 11,4, 4H), 0,63 (m, 1H).
195	(1-бензотиофен-2-илметил)({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	424	δ 9,53 (d, J = 105,8, 2H), 7,77 – 7,66 (m, 2H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,8, 5,2, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,19 – 2,16 (m, 0H), 2,15 – 1,71 (m, 6H), 1,71 – 1,29 (m, 6H), 1,22 (s, 1H), 0,77 (dt, J = 13,5, 9,0, 1H).
196	(1-бензотиофен-3-илметил)({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	424	δ 8,67 (d, J = 139,8, 2H), 7,76 – 7,61 (m, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,8, 5,1, 2H), 6,84 (t, J = 8,6, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,89 – 1,60 (m, 4H), 1,60 – 1,45 (m, 2H), 1,44 – 1,24 (m, 4H), 1,19 – 1,07 (m, 1H), 0,67 (dt, J = 13,8, 8,9, 1H).
197	[(5-фтор-1-бензотиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	425	δ 8,47 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,42 (d, J = 9,2, 1H), 7,30 (dd, J = 10,5, 9,5, 3H), 7,13 (s, 2H), 4,21 (d, J = 13,3, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,16 – 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,52 (m, 1H), 2,27 (d, J = 14,8, 2H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,85 (d, J = 13,6, 1H), 1,65 (s, 4H), 1,43 (d, J = 38,4, 3H), 1,18 – 1,02 (m, 1H), 0,75 – 0,60 (m, 1H).
198	[(5-циклопентилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	425,1	δ 12,19 – 12,13 (m, 0H), 8,69 (d, J = 4,7, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 – 7,59 (m, 2H), 6,90 (d, J = 3,5, 1H), 6,67 (d, J = 2,9, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 (d, J = 12,7, 2H), 3,73 (d, J = 9,7, 1H), 3,17 (t, J = 8,3, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,1, 4H), 2,05 (dd, J = 33,0, 10,0, 3H), 1,90 – 1,74 (m, 4H), 1,68 (dt, J = 12,1, 9,1, 3H), 1,51 (ddd, J = 13,4, 10,8, 5,9, 6H), 1,18 (s, 1H), 0,79 (s, 1H).
199	[(4-фенилфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	427,3	δ 8,59 (d, J = 4,9, 1H), 8,18 (t, J = 7,4, 1H), 7,75 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,38 (m, 4H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 3H), 3,91 (s, 2H), 3,70 (dt, J = 12,3, 4,2, 1H), 3,57 (t, J = 9,7, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 26,0, 12,7, 2H), 2,30 – 2,04 (m, 3H), 2,04 – 1,84 (m, 1H), 1,76 (ddd, J = 27,2, 15,3, 6,8, 2H), 1,65 – 1,21 (m, 5H), 1,07 (dd, J = 14,4, 5,6, 1H), 0,67 (dt, J = 13,0, 9,0, 1H).

200	[(3-фенилфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	427,3	δ 8,44 (d, J = 4,1, 1H), 7,96 (t, J = 7,1, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 5H), 7,42 – 7,26 (m, 3H), 7,19 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 3,82 – 3,45 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,31 (d, J = 10,6, 1H), 2,15 (d, J = 13,2, 3H), 1,86 (d, J = 14,1, 1H), 1,70 (t, J = 9,7, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,50 – 1,22 (m, 5H), 1,06 (s, 1H), 0,66 (dd, J = 13,3, 9,0, 1H).
201	бензил({2-[9-(4-бромфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	428,2	δ 9,51 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,6, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 7,3, 2,1, 2H), 7,06 (d, J = 8,7, 2H), 3,68 (m, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (dd, J = 22,4, 13,9, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (ddd, J = 21,1, 16,1, 8,8, 5H), 1,25 (m, 2H), 0,77 (dt, J = 13,2, 8,7, 1H).
202	2-амино-4-хлор-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил]амино)метил]тиофен-3-карбонитрил	431	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,57 (dd, J = 4,9, 1,0, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,5, 4,9, 0,9, 1H), 6,13 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,87 (d, J = 13,5, 1H), 1,57 (m, 8H), 1,10 (m, 1H), 0,71 (m, 1H).
203	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2H,3H-тиено[3,4-b][1,4]диоксин-5-илметил})амин	432	δ 7,21 (dd, J = 9,0, 5,1, 2H), 7,03 (t, J = 8,6, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,13 (s, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,01 (brs, 1H), 2,77 (t, J = 13,7, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (d, J = 14,0, 1H), 2,02 (dt, J = 14,7, 9,5, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,78 (d, J = 10,1, 1H), 1,68 (ddd, J = 16,9, 10,6, 5,8, 2H), 1,46 (ddd, J = 17,8, 10,0, 5,9, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
204	[(4-фенилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	433,1	δ 9,71 (s, 4H), 8,53 (d, J = 5,0, 1H), 8,09 (t, J = 7,6, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 2H), 7,32 – 7,19 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 3,77 – 3,52 (m, 2H), 3,00 – 2,76 (m, 1H), 2,41 (dt, J = 25,0, 11,5, 2H), 2,18 (t, J = 17,1, 3H), 1,90 (d, J = 14,1, 1H), 1,73 (ddd, J = 19,6, 11,4, 6,9, 2H), 1,55 (dd, J = 10,0, 4,9, 1H), 1,48 – 1,26 (m, 4H), 1,04 (s, 1H), 0,72 – 0,56 (m, 1H).
205	[(5-фенилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	433,1	δ 9,74 (brs, 1H), 7,62 (d, J = 8,1, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,7, 1H), 7,04 (d, J = 3,7, 1H), 5,23 (brs, 1H), 4,19 (mz, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (d, J = 6,5, 1H), 2,59 (t, J = 9,1, 1H), 2,39 (t, J = 10,1, 1H), 2,22 (dd, J = 29,2, 10,0, 3H), 1,96 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (t, J = 11,0, 2H), 1,62 (dd, J = 14,1, 7,4, 1H), 1,44 (ddd, J = 16,8, 16,4, 7,5, 4H), 1,13 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 12,7, 8,8, 1H).
206	[(5-метансульфонилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-	435	δ 8,67 (d, J = 5,0, 1H), 8,32 (t, J = 8,0, 1H), 7,79 (d, J = 7,9, 2H), 7,59 (d, J = 3,8, 1H), 7,22 (d, J = 3,8, 1H), 4,31 (d, J = 6,2, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,54 (t, J = 10,3, 2H), 2,31 (d, J = 13,3, 2H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 1,89 (d, J = 13,8, 3H), 1,81 – 1,64 (m, 1H), 1,64 – 1,37 (m, 3H),

	9- ил]этил) амин		1,28 (s, 2H), 0,81 (d, J = 13,2, 1H).
207	[(4-бромтиофен-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	435	δ 11,51 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,69 – 8,58 (m, 1H), 8,14 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 3,4, 1H), 7,21 (d, J = 3,3, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,82 – 3,54 (m, 2H), 2,97 (td, J = 11,5, 5,7, 1H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,41 – 2,12 (m, 4H), 2,02 – 1,89 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 18,6, 11,9, 6,5, 2H), 1,60 (dt, J = 13,5, 7,7, 1H), 1,55 – 1,30 (m, 4H), 1,10 (d, J = 4,1, 0H), 0,67 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
208	[(4-бромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	435,1	δ 8,59 (d, J = 4,0, 1H), 8,13 (t, J = 7,1, 1H), 7,65 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,23 (d, J = 1,4, 1H), 7,04 (d, J = 1,2, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25 (d, J = 13,0, 3H), 1,97 (d, J = 14,0, 1H), 1,83 (d, J = 9,4, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 24,0, 15,8, 4H), 1,17 (brs, 1H), 0,77 (m, 1H).
209	[(5-бромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	435,1	δ 8,61 (d, J = 4,3, 1H), 8,14 (t, J = 7,9, 1H), 7,65 (d, J = 8,1, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,94 (d, J = 3,8, 1H), 6,89 (d, J = 3,8, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,76 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,38 (d, J = 9,8, 1H), 2,26 (d, J = 13,9, 3H), 1,97 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (t, J = 9,7, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,16 (s, 1H), 0,75 (dt, J = 13,4, 9,2, 1H).
210	[(2-бромтиофен-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	436	δ 8,66 (d, J = 5,3, 1H), 8,21 (d, J = 7,2, 1H), 7,85 – 7,58 (m, 2H), 7,33 (d, J = 5,7, 1H), 7,09 (d, J = 5,7, 1H), 4,02 – 3,63 (m, 3H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,61 (t, J = 9,1, 1H), 2,43 (d, J = 11,0, 1H), 2,30 (d, J = 13,6, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,64 – 1,40 (m, 4H), 1,20 (s, 1H), 0,86 – 0,68 (m, 1H).
211	[(5-бромфуран-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	436	δ 9,07 (d, J = 116,7, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 7,01 – 6,89 (m, 2H), 6,25 (d, J = 3,4, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,76 – 3,58 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,23 (s, 1H), 2,09 (d, J = 14,0, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,95 – 1,66 (m, 4H), 1,66 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,28 (m, 4H), 1,28 – 1,13 (m, 1H), 0,71 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
212	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)амин	437,2	δ 8,63 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,3, 1H), 7,68 (d, J = 8,0, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,9, 5,1, 3H), 7,05 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 11,3, 7,3, 2H), 2,84 – 2,58 (m, 1H), 2,44 – 2,04 (m, 10H), 2,02 – 1,75 (m, 5H), 1,74 – 1,56 (m, 3H), 1,59 – 1,33 (m, 5H), 1,33 – 1,19 (m, 1H), 0,78 (d, J = 13,6, 1H).
213	[(4-бромфуран-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	437,9	δ 7,38 (d, J = 0,6, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, J = 5,2, 2H), 7,08 (d, J = 8,5, 2H), 3,75 (dd, J = 11,7, 7,1, 2H), 2,73 (s, 1H), 2,30 (d, J = 4,5, 2H), 2,17 (d, J = 13,5, 1H), 2,10 (d, J = 13,9, 1H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,94 (s, 2H), 1,79 (d, J = 9,8, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 16,4, 10,6, 4H), 1,28 (s, 2H),

			0,80 (d, J = 13,7, 1H).
214	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[5-(тиофен-2-ил)тиофен-2-ил]метил})амин	439	δ 8,52 (d, J = 5,3, 1H), 7,96 (t, J = 7,9, 1H), 7,50 (d, J = 8,1, 1H), 7,40 (dd, J = 16,2, 10,4, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 3,6, 1,0, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,80 – 3,49 (m, 2H), 2,90 (d, J = 11,1, 2H), 2,16 (s, 5H), 1,87 (d, J = 14,0, 1H), 1,71 (dd, J = 11,5, 7,2, 2H), 1,54 (d, J = 6,1, 1H), 1,36 (ddd, J = 16,8, 12,9, 6,1, 5H), 1,05 (s, 1H), 0,82 – 0,54 (m, 1H).
215	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}({[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	439,3	δ 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (d, J = 8,2, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (d, J = 12,1, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,19 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,68 (M, 3H), 1,40 (d, J = 7,6, 2H), 1,04 (s, 1H), 0,83 (t, J = 7,5, 4H), 0,54 (d, J = 7,3, 3H).
216	[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	442	δ 8,61 (d, J = 4,9, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,5, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 16,8, 10,9, 1H), 2,75 (t, J = 8,9, 1H), 2,47 (t, J = 9,7, 1H), 2,32 (d, J = 13,9, 3H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,87 (dd, J = 12,1, 7,1, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 1H), 1,48 (dd, J = 23,5, 18,9, 5H), 1,18 (s, 1H), 0,77 (dt, J = 13,2, 9,0, 1H).
217	[(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	449	δ 10,10 – 9,21 (m, 1H), 8,53 (d, J = 3,9, 1H), 7,90 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,45 (d, J = 8,1, 1H), 7,38 (dd, J = 7,0, 5,4, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,02 – 3,86 (m, 2H), 3,74 – 3,55 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 11,4, 5,9, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 3H), 2,09 – 1,93 (m, 4H), 1,87 (d, J = 14,0, 1H), 1,69 (dt, J = 14,4, 6,1, 2H), 1,57 (d, J = 5,4, 1H), 1,38 (ddd, J = 26,7, 14,6, 8,4, 4H), 1,04 (s, 1H), 0,73 – 0,56 (m, 1H).
218	[(4-бром-5-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	449	δ 8,72 (d, J = 4,9, 1H), 8,26 (d, J = 7,7, 1H), 7,74 (dd, J = 16,7, 7,1, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 2H), 3,74 (d, J = 9,6, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,51 (dd, J = 52,4, 11,0, 2H), 2,39 – 2,16 (m, 6H), 2,05 (d, J = 13,8, 1H), 1,87 (d, J = 9,5, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,63 – 1,41 (m, 4H), 1,24 (d, J = 30,9, 1H), 0,81 (s, 1H).
219	[(3-бром-5-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	449	δ 8,61 (d, J = 4,9, 1H), 8,02 (d, J = 7,9, 1H), 7,69 – 7,41 (m, 2H), 6,68 (d, J = 1,0, 1H), 4,23 (q, J = 14,2, 2H), 3,90 – 3,59 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,36 – 2,13 (m, 5H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,82 (d, J = 9,9, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,62 – 1,38 (m, 4H), 1,24 – 1,05 (m, 1H), 0,74 (d, J = 13,2, 1H).
220	[(4-бром-3-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	449	δ 8,61 (d, J = 5,2, 1H), 8,09 (t, J = 7,7, 1H), 7,71 – 7,49 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,21 (d, J = 4,3, 2H), 4,00 – 3,59 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,64 (s, 1H), 2,31 (d, J = 14,5, 2H), 2,25 (d, J = 13,7, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,96 (d, J = 13,9, 1H), 1,82 (dd, J = 12,0, 7,2, 2H), 1,68 (s, 1H), 1,61 – 1,40 (m, 4H), 1,17 (s, 1H), 0,92 –

	ил]этил)амин		0,64 (m, 1H).
221	{2-[4-(4-фторфенил)-1-окспиро[5.5]ундекан-4-ил]этил}([6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)амин	451,2	δ 8,52 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,6, 1H), 7,57 (d, J = 8,0, 1H), 7,11 (dd, J = 9,0, 5,2, 2H), 6,94 (t, J = 8,4, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (d, J = 18,0, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,12 (t, J = 13,9, 3H), 1,70 (m, 5H), 1,31 (d, J = 18,3, 4H), 1,03 (s, 4H), 0,57 (m, 1H).
222	[(4-бромтиофен-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	451,9	δ 9,26 (d, J = 136,7, 2H), 7,39 (dd, J = 22,6, 19,3, 2H), 7,10 (dd, J = 8,8, 5,2, 2H), 6,92 (dd, J = 10,6, 6,6, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,71 – 3,53 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,97 (d, J = 13,9, 1H), 1,89 (td, J = 12,6, 4,6, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 3H), 1,57 (ddd, J = 14,0, 9,6, 4,7, 2H), 1,49 – 1,25 (m, 4H), 1,17 (d, J = 13,2, 1H), 0,69 (dt, J = 13,8, 8,8, 1H).
223	[(4-бромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	452,1	δ 9,38 (d, J = 89,0, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 3H), 6,96 (t, J = 8,6, 2H), 6,84 (d, J = 1,3, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 2,62 (dd, J = 12,1, 7,7, 1H), 2,18 (dd, J = 11,9, 7,8, 1H), 2,02 (dd, J = 32,5, 14,0, 2H), 1,91 – 1,63 (m, 4H), 1,64 – 1,50 (m, 2H), 1,49 – 1,25 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,0, 6,1, 1H), 0,69 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
224	[(5-бромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	452,1	δ 9,31 (d, J = 92,6, 2H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,95 (t, J = 8,6, 2H), 6,82 (d, J = 3,8, 1H), 6,67 (d, J = 3,8, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,70 – 3,53 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 2,62 (dd, J = 12,0, 7,6, 1H), 2,18 (dd, J = 11,8, 7,9, 1H), 2,02 (dd, J = 31,6, 14,0, 2H), 1,93 – 1,64 (m, 4H), 1,57 (ddd, J = 12,1, 8,5, 3,8, 2H), 1,52 – 1,25 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,9, 5,1, 1H), 0,69 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
225	дибензил({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	458,3	δ 7,27 (m, 17H), 7,00 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,86 (t, J = 8,6, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (d, J = 3,4, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,22 (m, 12H), 1,86 (dd, J = 75,2, 14,8, 7H), 1,59 (dd, J = 44,5, 9,1, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,18 (s, 1H), 1,11 (s, 1H), 0,68 (m, 1H).
226	дибензил({2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил})амин	460,3	δ 7,27 (d, J = 34,4, 7H), 7,18 (s, 4H), 6,98 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,84 (t, J = 8,6, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (d, J = 46,4, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,57 (d, J = 4,7, 2H), 2,12 (d, J = 4,0, 2H), 1,97 (m, 3H), 1,73 (d, J = 4,8, 1H), 1,44 (s, 1H), 1,38 (dd, J = 13,8, 7,5, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,70 (dt, J = 10,8, 7,4, 4H), 0,40 (t, J = 7,4, 3H).
227	[(4-бром-3-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	465,9	δ 7,19 (dd, J = 8,9, 5,1, 2H), 7,04 (t, J = 8,6, 2H), 3,94 (d, J = 16,3, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,72 (dd, J = 13,8, 6,5, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (d, J = 12,1, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (m, 5H), 1,65 (m, 2H), 1,47 (m, 4H), 1,25 (s, 1H), 0,78 (m, 1H).
228	[(4-бром-5-	465,9	δ 9,06 (d, J = 100,4, 2H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,95

	метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин		(s, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 – 3,57 (m, 2H), 2,64 (s, 1H), 2,21 (s, 4H), 2,07 (d, J = 14,1, 1H), 1,99 (d, J = 13,9, 1H), 1,94 – 1,64 (m, 4H), 1,64 – 1,51 (m, 2H), 1,51 – 1,26 (m, 4H), 1,17 (dd, J = 13,9, 6,3, 1H), 0,70 (dt, J = 13,7, 8,8, 1H).
229	[(3-бром-5-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	466	δ 7,20 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 11,1, 6,1, 2H), 6,61 (d, J = 1,1, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (brs, 1H), 2,41 (d, J = 0,9, 3H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (d, J = 14,2, 1H), 2,07 (d, J = 13,9, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,67 (ddd, J = 17,0, 10,6, 5,6, 2H), 1,46 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,9, 8,9, 1H).
230	[(5-бром-4-метилтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	466,9	δ 7,20 (d, J = 5,2, 2H), 7,06 (d, J = 8,5, 2H), 6,85 (t, J = 3,6, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 – 3,62 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,91 (d, J = 13,8, 2H), 1,79 (d, J = 10,3, 1H), 1,69 (ddd, J = 14,1, 9,4, 4,7, 2H), 1,59 – 1,37 (m, 4H), 1,28 (s, 1H), 0,80 (dd, J = 8,8, 4,9, 1H).
231	{2-[2,2-диэтил-4-(4-фторфенил)оксан-4-ил]этил}бис(тиофен-2-илметил)амин	472,2	δ 7,31 (d, J = 4,9, 2H), 7,07 (dd, J = 8,9, 5,2, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,95 (d, J = 4,5, 2H), 6,89 (t, J = 8,6, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,58 (dt, J = 23,8, 6,6, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,06 (d, J = 14,0, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,51 (d, J = 14,3, 3H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (dd, J = 14,6, 7,4, 1H), 0,74 (t, J = 7,5, 4H), 0,42 (t, J = 7,4, 3H).
232	[(4,5-дибромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	514,8	δ 8,61 (dd, J = 5,3, 1,3, 1H), 8,13 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,64 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (brs, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (ddd, J = 36,9, 13,7, 7,2, 2H), 2,98 (td, J = 11,3, 6,0, 1H), 2,54 (td, J = 11,2, 4,3, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,98 (d, J = 14,0, 1H), 1,83 (dt, J = 18,5, 9,2, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,21 (d, J = 37,1, 1H), 0,75 (dt, J = 13,1, 9,0, 1H).
233	[(3,4-дибромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	514,8	δ 8,39 (d, J = 4,0, 1H), 7,67 (t, J = 7,0, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,1, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,22 (d, J = 18,2, 2H), 3,65 (dd, J = 11,2, 7,1, 2H), 3,09 – 2,85 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,22 (dd, J = 25,9, 13,8, 2H), 2,10 – 1,83 (m, 2H), 1,87 – 1,50 (m, 4H), 1,36 (dd, J = 18,7, 10,7, 3H), 1,02 (s, 2H), 0,68 – 0,50 (m, 1H).
234	[(4,5-дибромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	531,8	δ 7,20 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,6, 2H), 6,81 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (brs, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (td, J = 12,1, 4,7, 1H), 2,15 (d, J = 14,1, 1H), 2,08 (d, J = 13,9, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,67 (ddd, J = 15,1, 10,2, 5,0, 2H), 1,46 (ddd, J = 27,4, 14,5, 7,2, 4H), 1,24 (dd, J = 10,5, 5,6, 1H), 0,78 (dt, J = 13,5, 8,8, 1H).
235	[(3,4-дибромтиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-	531,8	δ 7,35 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 14,3, 5,7, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,75 – 3,56 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 11,9, 7,4, 1H), 2,25 (dd, J = 11,7, 7,3, 1H), 2,08 (d, J = 14,7, 1H), 1,99 (d, J = 13,9, 1H),

	оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин		1,95 – 1,65 (m, 4H), 1,65 – 1,50 (m, 2H), 1,50 – 1,29 (m, 4H), 1,16 (dd, J = 14,8, 7,3, 1H), 0,70 (dt, J = 13,6, 8,8, 1H).
236	[(2-фторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	369	δ 8,82 (s, 2H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,2, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,8, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 5,22 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,3, 2H), 3,66 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,5, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,08 (td, J = 12,8, 4,4, 1H), 1,54 (m, 7H), 1,02 (dd, J = 12,3, 5,8, 1H), 0,68 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
237	[(2-бромфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	429	δ 8,93 (s, 2H), 8,60 (dd, J = 4,8, 1,2, 1H), 7,83 (td, J = 7,8, 1,9, 1H), 7,71 (dd, J = 8,0, 1,1, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,94 (s, 1H), 2,43 (t, J = 12,2, 3H), 2,11 (td, J = 12,8, 4,4, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,55 (m, 7H), 1,01 (m, 1H), 0,67 (dt, J = 13,3, 8,9, 1H).
238	[(2-хлорфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	385	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,52 (s, 3H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,9, 1H), 7,42 (m, 4H), 4,20 (d, J = 14,0, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,53 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (ddd, J = 9,3, 6,7, 3,4, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
239	[(2-метилфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амин	365,1	δ 8,81 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,4, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,25 (dd, J = 13,5, 5,4, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
240	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2-(трифторметил)фенил]метил)амин	419,1	δ 8,71 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,79 (d, J = 7,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,62 (ddd, J = 13,7, 6,8, 1,2, 2H), 6,71 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (ddd, J = 17,6, 8,8, 3,7, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,79 (dq, J = 7,2, 4,7, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (m, 1H).
241	2-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]фенол	367	δ 8,74 (m, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 1,0, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,6, 1,6, 1H), 6,90 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 3,72 (ddd, J = 12,4, 11,1, 5,4, 2H), 2,96 (d, J = 5,2, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 5H), 1,15 (dd, J = 4,0, 2,0, 1H), 0,78 (m, 1H).
242	[(2-	381,1	δ 9,66 (s, 3H), 8,80 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,31

	метоксифенил)метил {2-[(9R)-9- (пиридин-2- ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9-ил]этил})амин		(td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,42 (ddd, J = 15,9, 8,0, 1,6, 1H), 7,25 (dd, J = 7,5, 1,6, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,96 (td, J = 7,5, 1,0, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 2,97 (d, J = 4,9, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,19 (dd, J = 13,2, 5,2, 1H), 2,04 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,5, 4,5, 2H), 1,81 (ddd, J = 14,0, 9,5, 4,5, 2H), 1,54 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,80 (m, 1H).
243	[(3- фторфенил)метил]({2-[(9R)-9- (пиридин-2-ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9-ил]этил})амин	369	δ 8,77 (dd, J = 5,4, 1,5, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,82 (d, J = 8,2, 1H), 7,74 (dd, J = 7,1, 6,1, 1H), 7,43 (ddd, J = 13,8, 7,5, 1,4, 1H), 7,19 (m, 3H), 6,90 (s, 3H), 4,03 (d, J = 2,0, 2H), 3,74 (m, 2H), 2,98 (dt, J = 11,4, 5,6, 1H), 2,42 (ddd, J = 29,2, 13,0, 3,8, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (ddd, J = 13,9, 9,4, 4,5, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,20 (ddd, J = 9,9, 6,9, 2,4, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
244	[(3- бромфенил)метил]({2-[(9R)-9- (пиридин-2-ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9-ил]этил})амин	431	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,79 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (ddd, J = 22,8, 10,9, 4,6, 2H), 6,76 (s, 3H), 4,01 (d, J = 2,3, 2H), 3,74 (ddd, J = 12,3, 11,0, 5,4, 2H), 2,97 (d, J = 5,0, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 8,6, 7,8, 4,7, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (m, 1H).
245	[(3- хлорфенил)метил]({2-[(9R)-9- (пиридин-2-ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9-ил]этил})амин	385	δ 8,72 (dd, J = 5,4, 1,1, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,64 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,37 (m, 5H), 3,99 (d, J = 2,3, 2H), 3,70 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,12 (td, J = 12,9, 5,1, 1H), 1,76 (ddd, J = 14,2, 9,3, 5,1, 2H), 1,50 (m, 5H), 0,77 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).
246	[(3- метилфенил)метил] ({2-[(9R)-9- (пиридин-2-ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9-ил]этил})амин	365	δ 8,81 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,24 (dq, J = 19,8, 7,4, 4H), 3,98 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 2,98 (d, J = 4,4, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,25 (dd, J = 13,5, 5,4, 1H), 2,07 (d, J = 14,3, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (m, 5H), 1,23 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H).
247	метил 3-[({2-[(9R)- 9-(пиридин-2-ил)-6- оксаспиро[4.5]декан -9- ил]этил} амино)мет ил]бензоат	409,1	δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,33 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 8,2, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,7, 1H), 4,10 (d, J = 2,0, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 12,2, 11,0, 5,4, 2H), 3,00 (dd, J = 11,5, 7,1, 1H), 2,40 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,9, 9,2, 4,3,

			2H), 1,51 (dddd, J = 17,6, 10,1, 8,1, 3,0, 5H), 1,21 (s, 1H), 0,82 (dd, J = 15,6, 6,6, 1H).
248	3-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]фенол	367	δ 8,77 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,30 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,23 (t, J = 8,1, 1H), 6,85 (dt, J = 3,2, 2,1, 3H), 6,65 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 13,8, 7,3, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,15 (ddd, J = 9,9, 8,5, 4,7, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (dt, J = 11,2, 4,8, 2H), 1,52 (ddd, J = 21,7, 12,8, 7,4, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (d, J = 13,3, 1H).
249	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[3-(трифтометил)фенил]метил}амин	419,1	δ 8,66 (m, 1H), 8,07 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,08 (d, J = 3,1, 2H), 3,71 (m, 2H), 2,97 (d, J = 5,0, 1H), 2,34 (dddd, J = 25,4, 19,6, 16,7, 4,4, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,49 (m, 5H), 0,76 (m, 1H).
250	N-метил-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]тиофен-2-карбоксамид	414,1	δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,36 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,38 (d, J = 3,8, 1H), 7,14 (d, J = 3,8, 1H), 7,06 (d, J = 3,9, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,97 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,84 (d, J = 4,7, 3H), 2,34 (m, 4H), 2,16 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (dd, J = 12,2, 3,0, 2H), 1,50 (m, 5H), 1,20 (m, 1H), 0,82 (s, 1H).
251	N-этил-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]тиофен-2-карбоксамид	428,1	δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,2, 1H), 8,35 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 0,9, 1H), 7,40 (d, J = 3,8, 1H), 7,14 (t, J = 10,7, 2H), 6,20 (s, 4H), 4,21 (d, J = 1,2, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,19 (m, 4H), 0,80 (m, 1H).
252	N-метил-3-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]бензамид	408,1	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,69 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,49 (ddd, J = 18,3, 10,6, 4,6, 2H), 7,33 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,88 (d, J = 4,6, 3H), 2,47 (t, J = 10,7, 1H), 2,36 (dd, J = 12,8, 7,5, 3H), 2,16 (d, J = 4,8, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,50 (ddd, J = 18,7, 13,3, 6,9, 5H), 1,19 (ddd, J = 8,3, 7,0, 1,8, 1H), 0,80 (d, J = 13,3, 1H).
253	N-этил-3-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]бензамид	422,1	δ 8,70 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,89 (d, J = 1,4, 1H), 7,76 (dt, J = 7,3, 1,6, 1H), 7,71 (d, J = 8,2, 1H), 7,59 (ddd, J = 7,6, 5,3, 0,9, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,55 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,70 (m, 2H).

	ил]бензамид		3,36 (qd, J = 7,2, 5,7, 2H), 2,96 (d, J = 7,9, 1H), 2,45 (t, J = 10,2, 1H), 2,32 (dd, J = 21,2, 8,7, 3H), 2,11 (d, J = 5,2, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,47 (m, 5H), 1,19 (m, 4H), 0,76 (d, J = 13,3, 1H).
254	[(4-метоксифенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	381,1	δ 9,09 (d, J = 86,1, 2H), 8,69 (d, J = 5,0, 1H), 8,29 (t, J = 7,7, 1H), 8,06 (s, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,6, 2H), 6,81 (d, J = 8,6, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,43 (dd, J = 23,4, 11,5, 2H), 2,27 (t, J = 16,0, 3H), 2,01 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (dd, J = 19,3, 9,5, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,47 (m, 4H), 1,14 (d, J = 7,0, 1H), 0,75 (m, 1H).
255	4-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]фенол	367	δ 8,76 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,72 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,73 (dd, J = 10,7, 7,6, 2H), 2,94 (dd, J = 11,1, 5,9, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,80 (d, J = 3,6, 2H), 1,51 (dd, J = 9,7, 5,6, 5H), 1,19 (m, 1H), 0,81 (s, 1H).
256	[(2,3-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	387	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,3, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (ddd, J = 7,5, 5,5, 0,9, 1H), 7,34 (dtd, J = 10,0, 7,9, 1,9, 1H), 7,21 (m, 4H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,49 (td, J = 12,1, 4,3, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,79 (ddd, J = 11,2, 9,4, 4,1, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
257	[(2,4-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	387	δ 8,79 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,76 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,50 (dd, J = 14,8, 8,3, 1H), 7,03 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,0, 1H), 2,42 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (ddd, J = 14,2, 9,6, 4,5, 2H), 1,56 (m, 5H), 1,19 (ddd, J = 7,0, 6,2, 2,8, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
258	[(2,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	387	δ 8,74 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,21 (dddd, J = 8,4, 7,0, 4,8, 1,8, 3H), 6,45 (s, 3H), 4,07 (s, 2H), 3,73 (ddd, J = 12,2, 11,1, 5,5, 2H), 3,02 (d, J = 5,2, 1H), 2,49 (d, J = 4,3, 1H), 2,36 (dt, J = 11,8, 4,5, 3H), 2,18 (dd, J = 12,3, 5,2, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 13,9, 9,3, 4,4, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (d, J = 13,3, 1H).
259	[(2,6-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-	387,1	δ 8,79 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,20 (s, 4H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,79 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,50 (tt, J = 8,5, 6,6, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,05 (td, J =

	ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил))амин		12,0, 5,1, 1H), 2,52 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
260	[(3,4-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил))амин	387,1	δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,41 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (ddd, J = 13,3, 7,6, 7,0, 2H), 7,30 (m, 3H), 3,99 (d, J = 1,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 12,1, 7,4, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (ddd, J = 12,6, 9,0, 4,2, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,21 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H).
261	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил))амин	387	δ 8,77 (d, J = 5,4, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,7, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 27,7, 13,8, 7,4, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,23 (dd, J = 13,3, 5,1, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,52 (m, 5H), 1,21 (dd, J = 9,4, 5,3, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).
262	[(2,3-диметоксифенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил))амин	411,1	δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 5,6, 2H), 6,87 (dd, J = 6,2, 3,0, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,86 (d, J = 6,3, 6H), 3,73 (ddd, J = 12,5, 11,1, 5,4, 2H), 2,97 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 14,2, 6,0, 3,9, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,16 (m, 1H), 0,77 (d, J = 13,3, 1H).
263	[(3,4-диметоксифенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил))амин	411,1	δ 8,73 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,24 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,5, 5,5, 0,8, 1H), 6,96 (d, J = 1,0, 1H), 6,88 (d, J = 1,7, 2H), 6,55 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (t, J = 7,5, 6H), 3,72 (m, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,49 (m, 5H), 1,18 (s, 1H), 0,79 (dd, J = 15,6, 6,6, 1H).
264	2-метокси-4-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]фенол	397,1	δ 8,62 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 7,94 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,57 (d, J = 8,1, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 (d, J = 0,8, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,93 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,90 (d, J = 13,7, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,51 (s, 5H), 1,13 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
265	[(5-фторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан	370	δ 8,82 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 34,5, 26,7, 3H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (t, J = 9,7, 1H), 4,12 (d, J = 10,8, 2H), 3,76 (dd, J = 25,7, 11,8, 2H), 3,03 (d, J = 7,9, 1H), 2,39 (m, 5H), 2,09 (t, J = 13,0, 1H), 1,85 (d, J = 9,0, 2H), 1,60 (d, J = 44,8, 5H), 1,24

	-9-ил]этил})амин		(s, 1H), 0,86 (d, J = 9,1, 1H).
266	[(5-бромпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	430	δ 8,64 (m, 5H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,2, 1H), 7,95 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,4, 5,0, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,12 (t, J = 10,2, 1H), 1,88 (ddd, J = 25,8, 12,8, 8,1, 2H), 1,57 (m, 5H), 1,26 (m, 1H), 0,86 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H).
267	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	386	δ 8,80 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 17,4, 10,6, 3H), 7,93 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 3,75 (dd, J = 29,6, 6,9, 2H), 2,99 (d, J = 11,6, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,28 (m, 3H), 2,08 (d, J = 14,3, 1H), 1,85 (d, J = 7,5, 2H), 1,60 (m, 5H), 1,23 (s, 1H), 0,84 (d, J = 5,6, 1H).
268	[(5-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	382,1	δ 8,81 (d, J = 5,5, 1H), 8,48 (m, 3H), 7,95 (m, 3H), 4,22 (d, J = 13,4, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,75 (ddd, J = 19,2, 12,7, 9,3, 2H), 3,04 (td, J = 11,6, 4,8, 1H), 2,42 (m, 7H), 2,09 (d, J = 14,3, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,57 (m, 6H), 1,26 (d, J = 10,9, 1H), 0,85 (dt, J = 12,4, 8,7, 1H).
269	5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-3-карбонитрил	377,1	δ 8,96 (d, J = 15,0, 1H), 8,83 (t, J = 10,5, 2H), 8,53 (dt, J = 15,9, 8,0, 2H), 8,23 (d, J = 15,0, 1H), 7,97 (ddd, J = 13,4, 11,9, 7,5, 2H), 4,13 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,50 (ddd, J = 26,3, 14,4, 3,7, 2H), 2,31 (m, 3H), 2,13 (dd, J = 19,3, 11,3, 1H), 1,88 (ddd, J = 17,2, 11,0, 7,0, 2H), 1,58 (m, 5H), 1,27 (m, 1H), 0,85 (dt, J = 12,8, 8,7, 1H).
270	[(5-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	366	δ 8,71 (dd, J = 50,6, 19,3, 3H), 8,37 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 4,20 (d, J = 13,3, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,9, 11,1, 5,6, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,44 (m, 7H), 2,25 (dd, J = 12,5, 5,0, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,57 (tdd, J = 24,6, 15,7, 8,5, 5H), 1,22 (d, J = 9,3, 1H), 0,83 (m, 1H).
271	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	420,1	δ 8,96 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,45 (td, J = 8,1, 1,6, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,77 (dtd, J = 12,7, 9,5, 5,3, 2H), 3,04 (td, J = 12,2, 5,1, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,31 (ddd, J = 21,7, 14,1, 7,0, 3H), 2,12 (d, J = 12,6, 1H), 1,87 (ddd, J = 20,7, 12,7, 7,7, 2H), 1,58 (m, 5H), 1,26 (m, 1H), 0,85 (m, 1H).
272	{[6-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-	454,1	δ 8,70 (m, 1H), 8,60 (d, J = 2,1, 1H), 8,28 (d, J = 2,2, 1H), 8,16 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,6, 5,3, 1,0, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,18 (brs, 1H), 2,99 (td, J = 12,0, 5,1, 2H), 2,49 (td, J = 12,0, 4,4, 1H),

	оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин		2,35 (dd, J = 14,1, 1,9, 3H), 2,13 (ddd, J = 14,2, 12,1, 5,2, 1H), 1,79 (dd, J = 5,6, 3,7, 2H), 1,62 (dd, J = 7,8, 2,8, 1H), 1,51 (dd, J = 7,9, 4,1, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H).
273	{[2-фтор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({[2-(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	438,1	δ 8,73 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 (dd, J = 8,5, 2,3, 1H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,78 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (dd, J = 6,9, 5,8, 1H), 4,25 (brs, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,74 (ddd, J = 12,3, 11,0, 5,5, 2H), 3,05 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,54 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,35 (dt, J = 9,7, 5,3, 3H), 2,16 (ddd, J = 9,9, 8,8, 3,8, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).
274	{[6-фтор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({[2-(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	438,1	δ 8,58 (d, J = 4,0, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,35 (d, J = 9,0, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1, 1H), 7,33 (dd, J = 7,4, 4,9, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 8,8, 2,9, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,47 (dd, J = 12,1, 7,4, 2H), 2,38 (t, J = 11,7, 2H), 2,18 (dd, J = 12,9, 4,8, 1H), 1,90 (d, J = 13,7, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (dt, J = 39,4, 20,7, 4H), 1,11 (m, 1H), 0,73 (dt, J = 13,5, 9,1, 1H).
275	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил})амин	420,1	δ 9,29 (brs, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,1, 1H), 8,80 (dd, J = 5,7, 1,2, 1H), 8,49 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,98 (d, J = 8,2, 1H), 7,91 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 7,74 (d, J = 5,1, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,81 (dt, J = 12,8, 4,6, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,13 (td, J = 12,1, 5,1, 1H), 2,60 (td, J = 12,3, 4,1, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,10 (d, J = 14,3, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,52 (m, 4H), 1,25 (m, 1H), 0,84 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
276	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	420,1	δ 8,81 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,75 (d, J = 4,4, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,16 (dd, J = 8,0, 0,7, 1H), 7,86 (d, J = 8,2, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,59 (dd, J = 7,5, 5,0, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,13 (td, J = 12,0, 5,3, 1H), 2,66 (td, J = 12,1, 4,5, 1H), 2,49 (ddd, J = 13,7, 11,9, 4,5, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,07 (d, J = 14,0, 1H), 1,85 (ddd, J = 9,3, 7,7, 4,5, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,51 (m, 4H), 1,22 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H).
277	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пир	420,1	δ 8,80 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,75 (d, J = 5,0, 1H), 8,31 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,65 (M, 2H), 4,31 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,09 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,60 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,05 (d, J = 14,1, 1H), 1,82 (m, 2H),

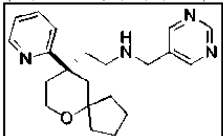
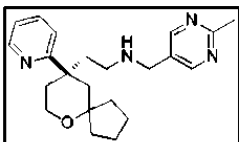
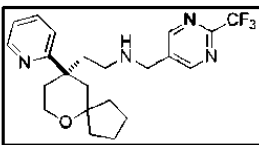
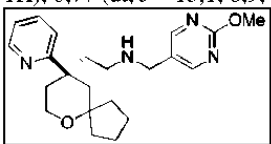
	идин-2-ил]метил})амин		1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H).
500	[(4-хлорфенил)метил]({2-[4-(4-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил})амин		
501	[(3,4-диметоксифенил)метил][2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил]амин		
502	2-[(2-[2-этил-2-метил-4-(4-метилфенил)оксан-4-ил]этил)амино]метил]фенол		
503	[2-(2,2-диметил-4-фенилоксан-4-ил)этил]({2-фторфенил)метил]амин		
504	4-[(2-[4-(2-метоксифенил)-2,2-диметилоксан-4-ил]этил)амино]метил]-N,N-диметиланилин		
505	2-[(2-[2-этил-4-(4-фторфенил)-2-метилоксан-4-ил]этил)амино]метил]фенол		

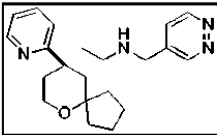
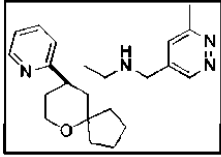
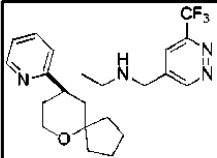
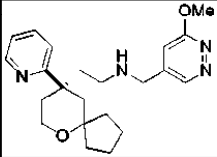
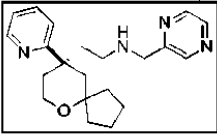
Пример 13: лиганды опиоидных рецепторов.

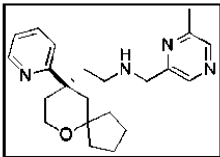
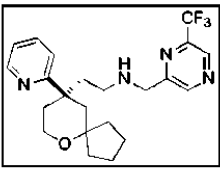
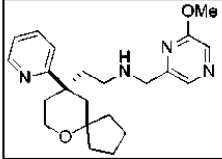
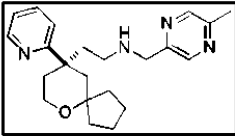
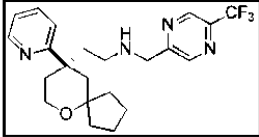
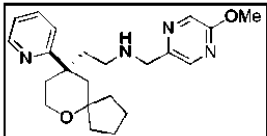
Следующие соединения в табл. 2 также могут быть получены согласно способам, описанным выше, из подходящих исходных веществ и подходящих реагентов; ожидается, что они также будут иметь сходные свойства и терапевтические эффекты, как у соединений, описанных в настоящем изобретении. Кроме показанной конкретной структуры, в настоящее описание также включены другие изомеры и энантиомеры. Данные ЯМР указаны для полученных соединений и не указаны для предполагаемых примеров соединений.

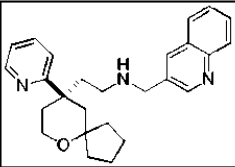
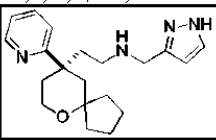
Таблица 2

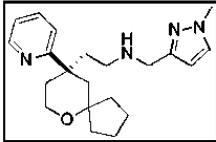
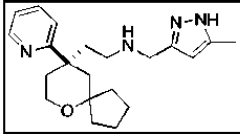
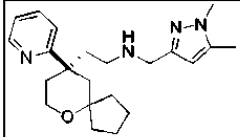
Примеры с химическим названием и/или характеристиками

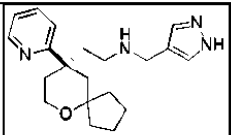
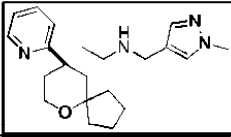
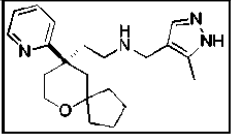
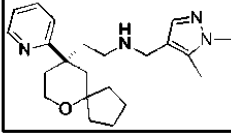
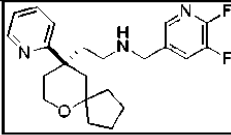
Соединение	Название	Структура и/или спектр ЯМР
506.	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(пиримидин-5-илметил)амин	МС: 353,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,16 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 8,70 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,16 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,74 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 4,27 (brs, 1H), 4,04 (t, J = 7,7, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,01 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,50 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,12 (ddd, J = 19,0, 11,7, 5,2, 1H), 1,99 (d, J = 10,1, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
507.	[(2-метилпиримидин-5-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
508.	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метил})амин	
509.	[(2-метоксипиримидин-5-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 383,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,69 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,10 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,69 (d, J = 8,1, 1H), 7,56 (dd, J = 6,7, 5,3, 1H), 3,98 (s, 5H), 3,71 (m, 3H), 3,50 (brs, 1H), 2,98 (td, J = 12,0, 5,0, 1H), 2,47 (td, J = 12,0, 4,3, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,47 (dddd, J = 14,1, 12,4, 8,4, 4,9, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

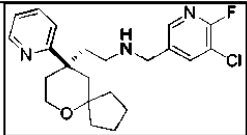
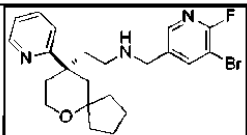
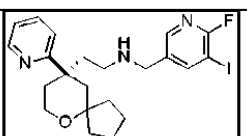
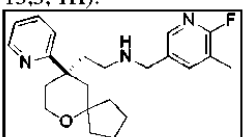
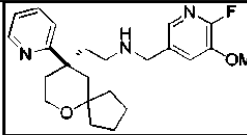
510.	(пиридазин-4-илметил)({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	
511.	[(6-метилпиридазин-4-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	
512.	{ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил } ({ [6-(трифторметил)пиридазин-4-ил]метил })амин	
513.	[(6-метоксипиридазин-4-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	
514.	(пиразин-2-илметил)({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	МС: 353,3 ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,74 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,60 (d, J = 1,6, 2H), 8,55 (m, 1H), 8,16 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,61 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,8, 1H), 7,13 (brs, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,8, 5,4, 1H), 2,61 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,18 (ddd, J = 13,7, 11,6, 5,5, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 9,6, 4,4, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 

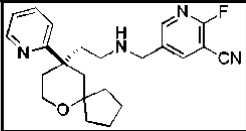
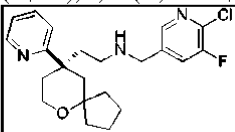
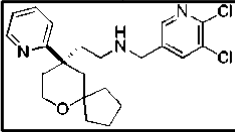
515.	[(6-метилпиразин-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
516.	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([6-(трифторметил)пиразин-2-ил]метил)амин	
517.	[(6-метоксипиразин-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
518.	[(5-метилпиразин-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
519.	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([5-(трифторметил)пиразин-2-ил]метил)амин	
520.	[(5-метоксипиразин-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

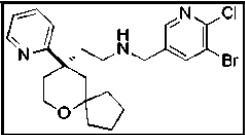
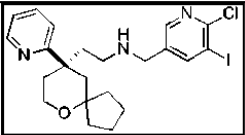
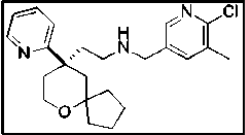
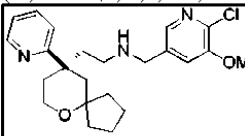
521.	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(хинолин-3-илметил)амин	МС: 402,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,90 (brs, 1H), 9,15 (d, J = 1,7, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,77 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,40 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 8,30 (d, J = 8,6, 1H), 8,16 (d, J = 8,2, 1H), 8,08 (ddd, J = 8,5, 7,0, 1,3, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,06 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,57 (td, J = 12,2, 4,1, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,5, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,64 (ddd, J = 11,6, 8,7, 3,4, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,23 (ddd, J = 10,4, 4,4, 2,4, 1H), 0,82 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
522.	(1H-пиразол-3-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 341,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,76 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,28 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,73 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,61 (d, J = 2,3, 1H), 6,32 (d, J = 2,3, 1H), 5,78 (brs, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,47 (td, J = 12,1, 4,3, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
523.	[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 355,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,98 (brs, 1H), 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,2, 1H), 7,72 (d, J = 8,2, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,8, 1H), 7,62 (ddd, J = 7,5, 5,4, 0,8, 1H), 7,47 (d, J = 2,2, 1H), 7,47 (d, J = 2,2, 1H), 6,25 (d, J = 2,2, 1H), 6,25 (d, J = 2,2, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,8, 5,2, 1H), 2,48 (td, J = 11,9, 4,2, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,12 (ddd, J = 13,5, 11,9, 5,4, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,78 (dt, J =

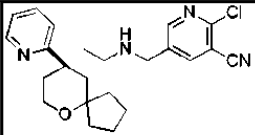
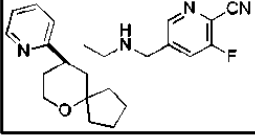
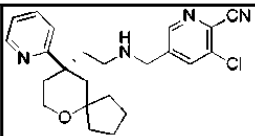
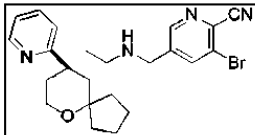
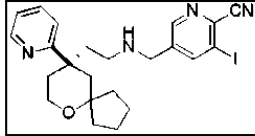
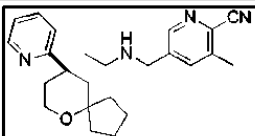
		13,1, 8,9, 1H). 
524.	[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 355,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,34 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,97 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,44 (ddd, J = 12,1, 10,0, 4,2, 1H), 2,34 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (td, J = 13,1, 5,2, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,81 (ddd, J = 8,7, 7,4, 3,8, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,6, 10,4, 4,6, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 
525.	[(1,5-диметил-1H-пиразол-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 369,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 12,13 (brs, 1H), 8,77 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,28 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,74 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,73 (m, 5H), 2,96 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,47 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 8,4, 7,6, 3,3, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (ddd, J = 10,1, 6,6, 1,8, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 
526.	(1H-пиразол-4-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 341,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,73 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,21 (td, J = 8,0, 1,7, 2H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,32 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H).

		
527.	[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 355,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,78 (dd, J = 5,5, 1,3, 1H), 8,32 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,84 (d, J = 8,2, 1H), 7,77 (ddd, J = 7,6, 5,5, 0,9, 1H), 7,71 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (d, J = 11,7, 3H), 3,73 (m, 2H), 2,90 (dt, J = 11,7, 5,8, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,14 (ddd, J = 10,8, 10,2, 5,2, 1H), 2,03 (d, J = 14,2, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (tdd, J = 8,7, 6,8, 2,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
528.	[(5-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
529.	[(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
530.	[(5,6-дифторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

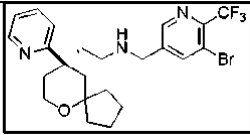
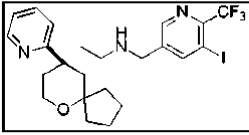
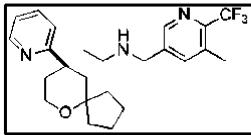
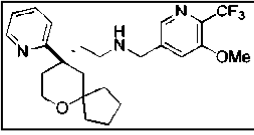
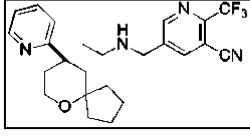
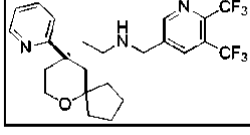
531.	[(5-хлор-6-фторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
532.	[(5-бром-6-фторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
533.	[(6-фтор-5-йодпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
534.	[(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 384,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,73 (d, J = 4,4, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,1, 2H), 7,66 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (dd, J = 11,6, 6,9, 1H), 2,36 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (dd, J = 13,2, 5,1, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,51 (m, 6H), 1,20 (dd, J = 8,7, 4,7, 1H), 0,79 (d, J = 13,3, 1H). 
535.	[(6-фтор-5-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

536.	2-фтор-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил]амино)метил]пиридин-3-карбонитрил	
537.	[(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 404,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,68 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,24 (d, J = 1,9, 1H), 8,10 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,0, 1H), 7,69 (d, J = 8,2, 1H), 7,56 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,9, 1H), 4,75 (brs, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,99 (td, J = 11,9, 5,2, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,5, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
538.	[(5,6-дихлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 422,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,51 (m, 1H), 8,33 (d, J = 2,1, 1H), 8,12 (d, J = 2,1, 1H), 7,76 (t, J = 7,9, 1H), 7,49 (d, J = 8,1, 1H), 7,23 (dd, J = 7,4, 4,9, 1H), 4,26 (d, J = 1,5, 2H), 3,57 (dd, J = 7,7, 3,0, 2H), 3,09 (td, J = 12,2, 4,6, 1H), 2,55 (td, J = 12,1, 4,6, 1H), 2,27 (dddd, J = 25,5, 17,3, 14,3, 3,4, 4H), 1,77 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,34 (m, 6H), 0,98 (dd, J = 11,4, 5,0, 1H), 0,60 (dt, J = 13,4, 9,0, 1H). 
539.	[(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 466,1 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,64 (d, J = 5,1, 1H), 8,36 (d, J = 2,1, 1H), 8,24 (d, J = 2,1, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0, 1H), 7,47 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,17 (d, J = 4,7, 1H), 2,63 (d, J = 4,5, 1H), 2,34 (m, 4H), 2,12 (d, J = 4,8, 1H), 1,85 (d, J = 13,8, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,35 (m, 6H), 1,02 (m, 1H), 0,66 (s, 1H).

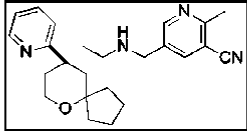
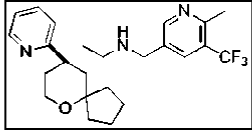
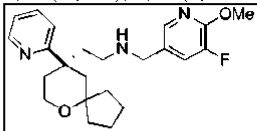
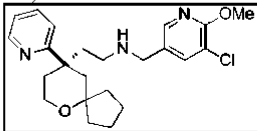
		
540.	[(6-хлор-5-йодпиридин-3-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	
541.	[(6-хлор-5-метилпиридин-3-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	МС: 400,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,70 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,20 (t, J = 2,4, 1H), 8,17 (dd, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,74 (t, J = 5,2, 2H), 7,63 (ddd, J = 7,5, 5,3, 0,9, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,46 (td, J = 12,0, 4,2, 1H), 2,33 (m, 6H), 2,12 (ddd, J = 14,7, 10,5, 5,3, 1H), 1,99 (d, J = 6,9, 1H), 1,78 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,18 (m, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
542.	[(6-хлор-5-метоксипиридин-3-ил)метил]({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил })амин	МС: 416,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,73 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,26 (td, J = 7,9, 1,6, 1H), 7,93 (d, J = 1,9, 1H), 7,80 (d, J = 8,2, 1H), 7,70 (dd, J = 7,1, 5,9, 1H), 7,52 (d, J = 1,9, 1H), 5,05 (brs, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 2,98 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,40 (dddd, J = 19,5, 12,3, 9,6, 4,7, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,5, 7,2, 3,0, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,20 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 

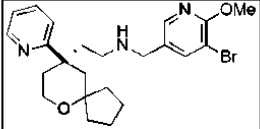
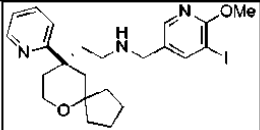
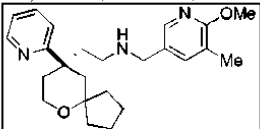
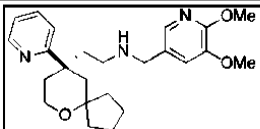
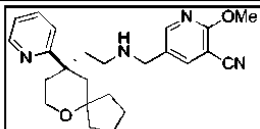
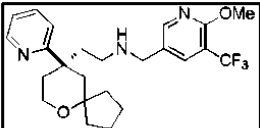
543.	2-хлор-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-3-карбонитрил	
544.	3-фтор-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	
545.	3-хлор-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	
546.	3-бром-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	
547.	3-йод-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	
548.	3-метил-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	

549.	3-метил-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2-карбонитрил	
550.	5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]пиридин-2,3-дикарбонитрил	
551.	5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино)метил]-3-(трифторметил)пиридин-2-карбонитрил	
552.	{[5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
553.	{[5-хлор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
554.	{[5-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 498,1 ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ CN) δ 8,74 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,64 (d, J = 1,6, 1H), 8,32 (d, J = 1,2, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,81 (d, J = 8,2, 1H), 7,71 (dd, J = 7,1, 6,0, 1H), 4,12 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,00 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,49 (td, J = 12,1, 4,2, 1H), 2,37 (ddd, J = 14,0, 11,9, 5,0, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,4, 8,7, 4,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,21 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,0, 8,9, 1H).

		
555.	{[5-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
556.	{[5-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
557.	{[5-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
558.	5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино]метил-2-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил	
559.	{[5,6-бис(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

560.	[(5-фтор-6-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
561.	[(5-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
562.	[(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
563.	[(5-йод-6-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
564.	[(5,6-диметилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
565.	[(5-метокс-6-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

566.	2-метил-5-[(2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил)амино]метил]пиридин-3-карбонитрил	
567.	{[6-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
568.	[(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 400,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,63 (dd, J = 5,3, 1,2, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,83 (d, J = 1,9, 1H), 7,67 (d, J = 8,2, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 5,7, 1H), 7,44 (dd, J = 11,1, 2,0, 1H), 3,88 (d, J = 6,7, 5H), 3,62 (m, 2H), 2,86 (dd, J = 11,5, 7,1, 1H), 2,26 (m, 4H), 2,05 (dd, J = 12,7, 5,0, 1H), 1,69 (ddd, J = 9,5, 8,0, 4,4, 2H), 1,69 (ddd, J = 9,5, 8,0, 4,4, 2H), 1,39 (m, 5H), 0,68 (d, J = 13,3, 1H). 
569.	[(5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 416,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,65 (d, J = 5,4, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,0, 1H), 7,96 (d, J = 2,1, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (t, J = 6,4, 1H), 3,87 (m, 5H), 3,62 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 11,5, 7,2, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,07 (d, J = 4,9, 1H), 1,91 (d, J = 14,1, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,39 (m, 5H), 1,10 (m, 1H), 0,69 (d, J = 13,2, 1H). 

570.	[(5-бром-6-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 460,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (dd, J = 5,7, 1,3, 1H), 8,43 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 8,11 (d, J = 2,1, 1H), 7,98 (d, J = 2,1, 1H), 7,92 (d, J = 8,2, 1H), 7,86 (ddd, J = 7,6, 5,7, 1,0, 1H), 5,63 (brs, 1H), 3,97 (m, 5H), 3,75 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,42 (dq, J = 12,2, 4,1, 2H), 2,33 (d, J = 14,1, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,06 (d, J = 14,2, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,64 (ddd, J = 19,4, 10,1, 4,4, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,23 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 12,9, 8,9, 1H). 
571.	[(5-йод-6-метоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
572.	[(6-метокси-5-метилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 396,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,38 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,96 (d, J = 2,2, 1H), 7,88 (d, J = 8,2, 1H), 7,81 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,0, 1H), 7,49 (d, J = 1,5, 1H), 5,36 (brs, 1H), 3,93 (m, 5H), 3,74 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 11,4, 7,7, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,21 (dd, J = 13,2, 5,4, 1H), 2,14 (m, 3H), 2,05 (d, J = 14,2, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,21 (ddd, J = 10,5, 6,1, 2,5, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
573.	[(5,6-диметоксипиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
574.	2-метокси-5-[({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амино)метил]пиридин-3-карбонитрил	
575.	{[6-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

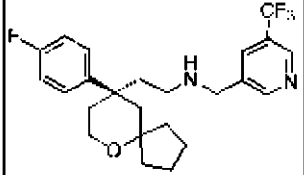
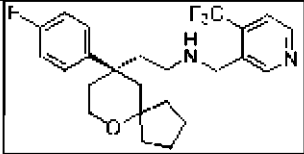
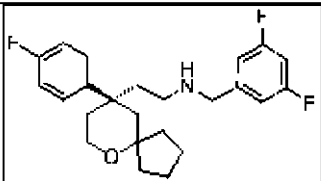
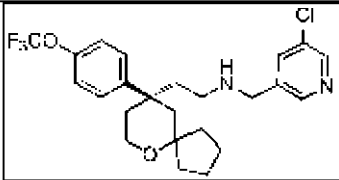
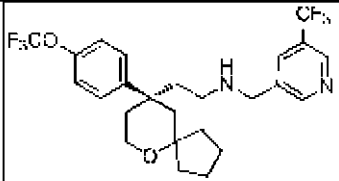
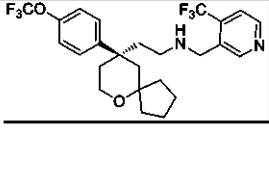
Пример 14: лиганды опиоидных рецепторов.

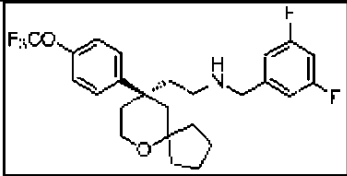
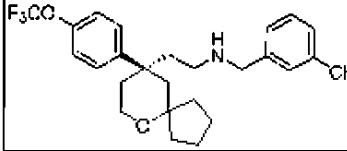
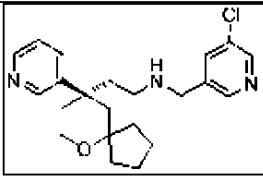
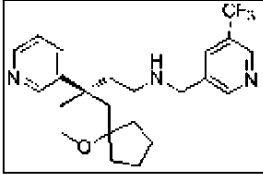
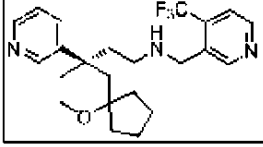
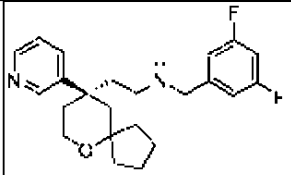
Следующие соединения в табл. 2 также могут быть получены согласно способам, описанным выше, из подходящих исходных веществ и подходящих реагентов; ожидается, что они также будут иметь сходные свойства и терапевтические эффекты, как у соединений, описанных в настоящем изобретении. Кроме показанной конкретной структуры, в настоящее описание также включены другие изомеры и энантиомеры. Данные ЯМР указаны для полученных соединений и не указаны для предполагаемых примеров соединений.

Таблица 3

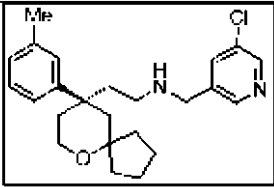
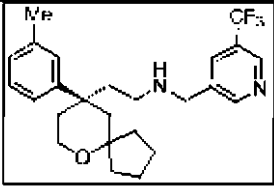
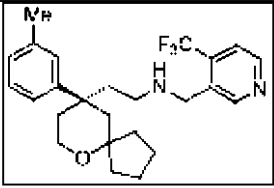
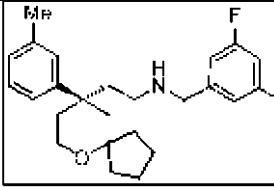
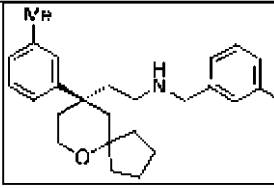
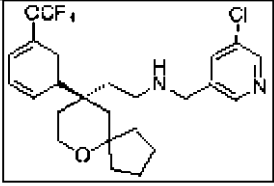
Лиганды опиоидных рецепторов

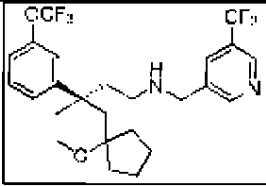
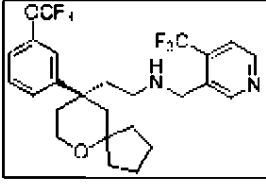
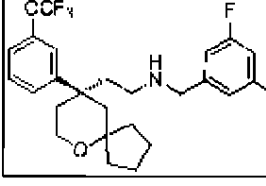
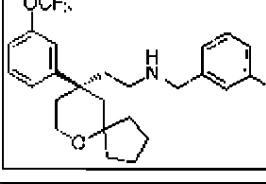
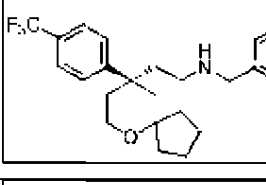
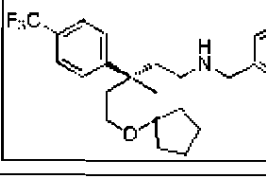
Соединение	Название	Структура
576	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-фенил-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
577	{2-[(9R)-9-фенил-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
578	{2-[(9R)-9-фенил-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
579	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-фенил-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
580	[(3-метилфенил)метил]({2-[(9R)-9-фенил-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
581	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

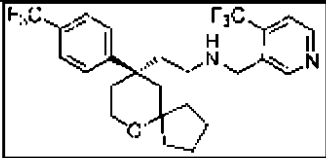
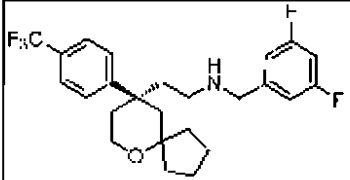
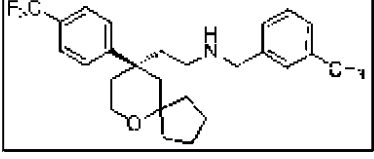
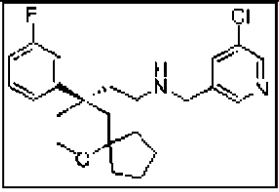
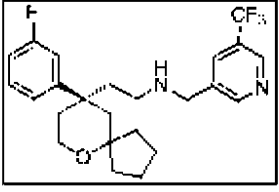
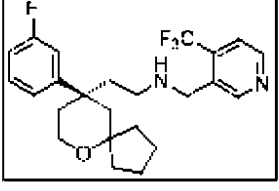
582	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
583	{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
584	[(3,5-дифторфенил)метил]{2-[(9R)-9-(4-фторфенил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
585	[5-хлорпиридин-3-ил]метил){2-[(9R)-9-[4-(трифторметокси)фенил]-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
586	{2-[(9R)-9-[4-(трифторметокси)фенил]-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
587	{2-[(9R)-9-[4-(трифторметокси)фенил]-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	

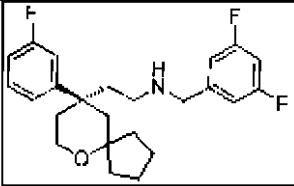
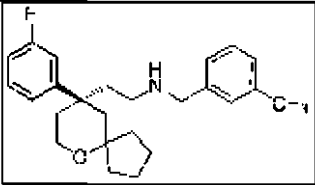
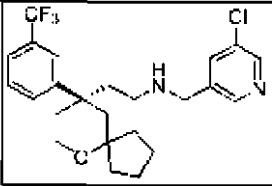
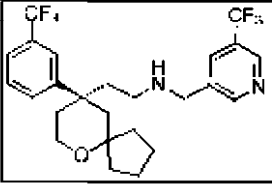
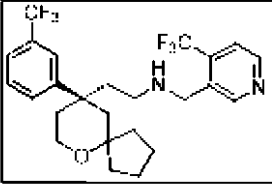
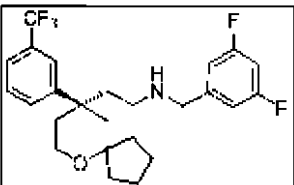
588	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-[4-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
589	[(3-метилфенил)метил]({2-[(9R)-9-[4-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
590	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-3-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
591	{2-[(9R)-9-(пиридин-3-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
592	{2-[(9R)-9-(пиридин-3-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
593	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-3-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

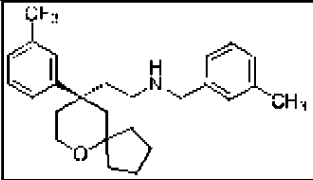
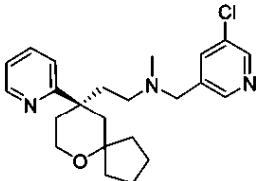
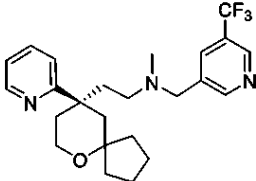
594	[(3-метилфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-3-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
595	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-4-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
596	{2-[(9R)-9-(пиридин-4-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
597	{2-[(9R)-9-(пиридин-4-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
598	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-4-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
599	[(3-метилфенил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-4-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

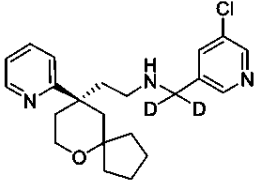
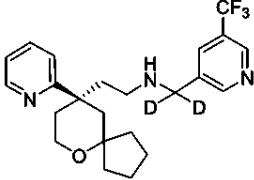
600	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(3-метилфенил)-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
601	{2-[(9R)-9-(3-метилфенил)-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)амин	
602	{2-[(9R)-9-(3-метилфенил)-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)амин	
603	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(3-метилфенил)-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
604	{2-[(9R)-9-(3-метилфенил)-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин	
605	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-[3-(трифторметокси)фенил]-6-окаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

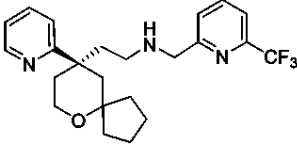
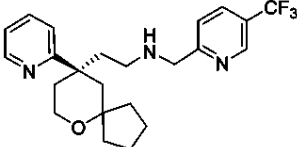
606	{2-[(9R)-9-[3-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
607	{2-[(9R)-9-[3-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
608	[(3,5-дифторфенил)метил]{2-[(9R)-9-[3-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
609	[(3-метилфенил)метил]{2-[(9R)-9-[3-(трифторметокси)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
610	[5-хлорпиридин-3-ил]метил){2-[(9R)-9-[4-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
611	{2-[(9R)-9-[4-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	

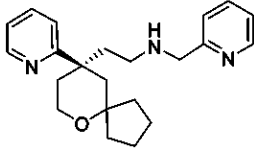
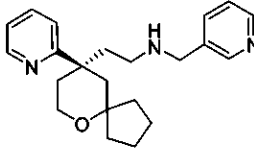
612	{2-[(9R)-9-[4-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
613	[(3,5-дифторфенил)метил]{2-[(9R)-9-[4-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
614	[(3-метилфенил)метил]{2-[(9R)-9-[4-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
615	{[5-хлорпиридин-3-ил]метил}{2-[(9R)-9-(3-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	
616	{2-[(9R)-9-(3-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	
617	{2-[(9R)-9-(3-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил}амин	

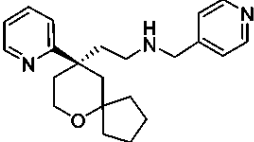
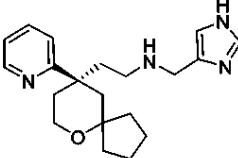
618	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-(3-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
619	{2-[(9R)-9-(3-фторфенил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}[(3-метилфенил)метил]амин	
620	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-[3-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
621	{2-[(9R)-9-[3-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
622	{2-[(9R)-9-[3-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({[4-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил})амин	
623	[(3,5-дифторфенил)метил]({2-[(9R)-9-[3-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

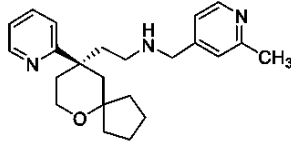
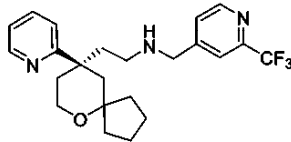
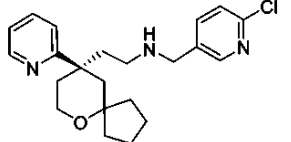
624	[(3-метилфенил)метил]({ 2-[(9R)-9-[3-(трифторметил)фенил]-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
625	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил](метил){ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	МС: 400,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,77 (dd, J = 5,6, 1,3, 1H), 8,67 (d, J = 2,0, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,41 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,76 (ddd, J = 12,4, 11,3, 5,5, 2H), 3,09 (d, J = 5,1, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,33 (m, 3H), 2,08 (d, J = 14,2, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,53 (m, 5H), 1,21 (m, 1H), 0,77 (d, J = 13,2, 1H). 
626	метил({ 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})([5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил)амин	МС: 434,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,99 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,40 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,2, 1H), 7,84 (dd, J = 6,9, 6,3, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,11 (d, J = 4,8, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,57 (ddd, J = 17,4, 12,8, 8,9, 2H), 2,34 (dd, J = 19,0, 9,6, 3H), 2,09 (d, J = 14,2, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,54 (m, 5H), 1,20 (dd, J = 9,5, 3,8, 1H), 0,77 (dd, J = 9,0, 4,1, 1H). 

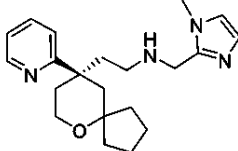
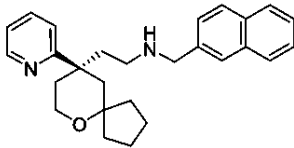
627	[(5-хлорпиридин-3-ил)метил-(2H2)] {2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}амин	МС: 388,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9.51 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.9, 1H), 8.45 (d, J = 2.3, 1H), 8.42 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.8, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.64 (td, J = 7.8, 1.8, 1H), 7.33 (d, J = 8.1, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.4, 4.8, 0.7, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.74 (td, J = 12.0, 4.7, 1H), 2.21 (m, 4H), 1.96 (dt, J = 12.4, 6.1, 1H), 1.76 (d, J = 13.8, 1H), 1.63 (dd, J = 9.9, 5.9, 1H), 1.40 (m, 6H), 0.95 (m, 1H), 0.59 (m, 1H). 
628	{[2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}]{[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]метил-(2H2)}амин	МС: 422,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9.44 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.9, 1H), 8.78 (d, J = 1.2, 1H), 8.40 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.0, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (dd, J = 12.5, 4.7, 1H), 1.75 (d, J = 13.6, 1H), 1.44 (m, 7H), 0.96 (s, 1H), 0.59 (m, 1H). 

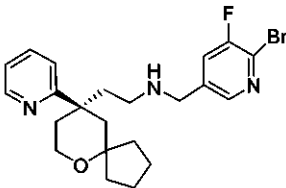
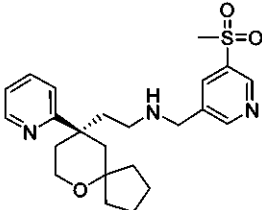
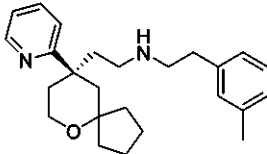
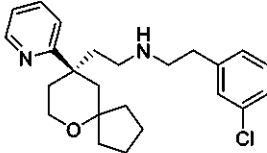
629	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}амин	МС: 420,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,70 (dd, J = 5,2, 1,1, 1H), 8,53 (brs, 1H), 8,11 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 8,05 (t, J = 7,9, 1H), 7,80 (d, J = 7,8, 1H), 7,70 (d, J = 8,2, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,3, 7,5, 4,4, 2H), 6,58 (brs, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,8, 5,2, 1H), 2,60 (td, J = 11,9, 4,8, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 14,0, 9,0, 5,1, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (ddd, J = 8,5, 7,0, 3,5, 1H), 0,78 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
630	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}{[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}амин	МС: 420,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,86 (d, J = 0,8, 1H), 8,77 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,11 (dd, J = 8,3, 1,9, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,66 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 7,53 (d, J = 8,3, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,09 (td, J = 11,9, 5,4, 1H), 2,60 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,21 (ddd, J = 13,6, 11,8, 5,4, 1H), 2,02 (d, J = 14,0, 1H), 1,80 (ddd, J = 9,5, 8,3, 4,6, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,49 (qdd, J = 13,9, 8,5, 3,5, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H). 

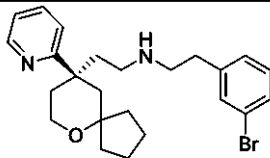
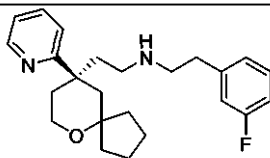
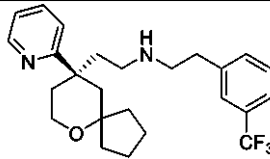
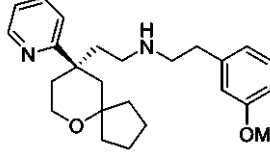
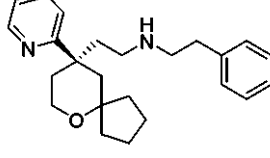
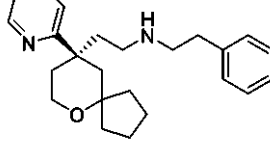
631	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(пиридин-2-илметил)амин	МС: 352,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,49 (s, 1H), 8,81 (dd, J = 5,5, 1,2, 1H), 8,55 (dd, J = 3,7, 0,8, 1H), 8,30 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,91 (td, J = 7,8, 1,7, 1H), 7,83 (d, J = 8,2, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,6, 5,5, 1,0, 1H), 7,45 (dd, J = 11,3, 6,5, 2H), 4,24 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,06 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,57 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,04 (d, J = 14,0, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,50 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,81 (dt, J = 12,9, 8,8, 1H). 
632	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(пиридин-3-илметил)амин	МС: 352,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,81 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), 8,32 (d, J = 8,1, 1H), 8,26 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,51 (td, J = 12,1, 4,3, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,01 (d, J = 14,1, 1H), 1,80 (ddd, J = 9,8, 8,2, 4,7, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,0, 8,8, 1H). 

633	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}(пиридин-4-илметил)амин	МС: 352,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,73 (m, 3H), 8,20 (td, J = 8,0, 1,7, 1H), 7,82 (d, J = 6,5, 2H), 7,76 (d, J = 8,2, 1H), 7,65 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,03 (td, J = 12,0, 5,1, 1H), 2,53 (td, J = 12,1, 4,4, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,00 (d, J = 14,2, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 12,2, 8,8, 4,0, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,80 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
634	(1H-имидазол-4-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 341,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,75 (dd, J = 5,4, 1,2, 1H), 8,54 (d, J = 1,0, 1H), 8,22 (td, J = 8,0, 1,6, 1H), 7,77 (d, J = 8,2, 1H), 7,67 (dd, J = 6,8, 5,6, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,92 (td, J = 12,1, 5,0, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,82 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
635	[(2-метилпиридин-4-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 366,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 (d, J = 1,9, 1H), 8,65 (dd, J = 5,1, 1,0, 1H), 8,18 (dd, J = 8,2, 2,1, 1H), 8,02 (td, J = 7,9, 1,8, 1H), 7,64 (d, J = 8,1, 2H), 7,49 (dd, J = 6,7, 5,2, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,00 (td, J = 11,8, 5,1, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,50 (td, J = 11,9, 4,6, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,06 (dd, J = 12,0, 5,1, 1H), 1,76

		(ddt, J = 14,1, 9,4, 3,8, 3H), 1,61 (dd, J = 16,6, 9,7, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,16 (d, J = 11,3, 1H), 0,76 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
636	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}([2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил)амин	МС: 420,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,75 (d, J = 5,1, 2H), 8,30 (td, J = 8,1, 1,4, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,63 (d, J = 4,7, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,01 (td, J = 11,9, 5,0, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,22 (td, J = 13,0, 5,0, 1H), 2,03 (d, J = 14,1, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,21 (dd, J = 9,4, 5,1, 1H), 0,81 (dt, J = 12,8, 8,8, 1H). 
637	[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 386,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,69 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,06 (d, J = 13,9, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,4, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (ddd, J = 15,0, 8,2, 4,0, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,16 (ddd, J = 8,7, 7,1, 4,1, 1H), 0,77 (dt, J = 13,2, 8,9, 1H). 

638	[(1-метил-1H-имидазол-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 355,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,71 (ddd, J = 5,3, 1,7, 0,6, 1H), 8,14 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,73 (d, J = 8,2, 1H), 7,60 (ddd, J = 7,6, 5,3, 1,0, 1H), 7,43 (d, J = 1,9, 1H), 7,35 (d, J = 1,9, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,72 (ddt, J = 15,3, 9,3, 3,1, 2H), 3,03 (td, J = 12,0, 4,9, 1H), 2,59 (td, J = 12,0, 4,6, 1H), 2,36 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (ddd, J = 14,4, 9,9, 5,5, 1H), 1,49 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,83 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
639	(нафтален-2-илметил)({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 401,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,57 (dd, J = 5,0, 1,0, 1H), 7,90 (m, 5H), 7,59 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,1, 1H), 7,48 (dd, J = 8,5, 1,7, 1H), 7,34 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,69 (dt, J = 8,9, 5,1, 3H), 3,48 (brs, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,89 (t, J = 9,4, 1H), 1,70 (dq, J = 9,2, 5,1, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,44 (m, 4H), 1,10 (m, 1H), 0,69 (dt, J = 13,1, 8,8, 1H). 
640	[(6-бром-5-фторпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 448,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 8,68 (dd, J = 5,2, 1,2, 1H), 8,24 (d, J = 1,5, 1H), 8,12 (td, J = 7,9, 1,7, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 7,1, 5,7, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,08 (d, J = 14,0, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,98 (td, J = 11,9, 5,1, 1H), 2,48 (td, J = 12,0, 4,4, 1H), 2,32 (m, 3H), 2,11 (m, 1H), 1,98 (d, J = 2,5, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,48 (m,

		4H), 1,17 (m, 1H), 0,77 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
641	[(5-метансульфонилпиридин-3-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	МС: 430,2 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,10 (d, J = 2,0, 1H), 8,87 (d, J = 1,8, 1H), 8,71 (dd, J = 5,3, 1,1, 1H), 8,37 (t, J = 2,0, 1H), 8,18 (td, J = 8,0, 1,8, 1H), 7,75 (d, J = 8,2, 1H), 7,63 (ddd, J = 7,6, 5,4, 0,9, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,02 (td, J = 12,0, 5,2, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,33 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,48 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 0,79 (dt, J = 13,1, 8,9, 1H). 
642	[2-(3-метилфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
643	[2-(3-хлорфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

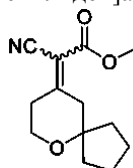
644	[2-(3-бромфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
645	[2-(3-фторфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
646	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2-[3-(трифторметил)фенил]этил})амин	
647	[2-(3-метоксифенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
648	[2-(4-метилфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
649	[2-(4-хлорфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

650	[2-(4-бромфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
651	[2-(4-фторфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
652	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2-[4-(трифторметил)фенил]этил})амин	
653	[2-(4-метоксифенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
654	[2-(2-метилфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
655	[2-(2-хлорфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

656	[2-(2-бромфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
657	[2-(2-фторфенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	
658	{2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил}({2-[2-(трифторметил)фенил]этил})амин	
659	[2-(2-метоксифенил)этил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин	

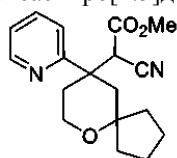
Пример 15: синтез [(3-метокситиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин (соединение 140).

Метил 2-циано-2-[6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетат (смесь E- и Z-изомеров)



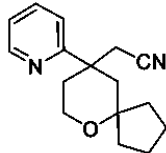
Смесь 6-оксаспиро[4.5]декан-9-она (13,74 г, 89,1 ммоль), метилцианоацетата (9,4 мл, 106,9 ммоль), ацетата аммония (1,79 г, 26,17 ммоль) и уксусной кислоты (1,02 мл, 17,8 ммоль) в бензоле (75 мл) нагревали с обратным холодильником в круглодонной колбе вместимостью 250 мл, оборудованной установкой Дина-Старка для перегонки и конденсатором флегмы. Спустя 3 ч ТСХ (25% EtOAc в гексане, окрашивание РМА) показала, что реакция завершена. После охлаждения добавляли бензол (50 мл) и слои разделяли, органический слой промывали водой (120 мл), а водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×120 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором, высушивали и концентрировали, осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (340 г колонка с силикагелем, элюирование EtOAc в гексане: 5% EtOAc, 2CV; 5-25%, 14CV; 25-40%, 8 CV) с получением смеси E- и Z-изомеров метил-2-циано-2-[6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетата (18,37 г, выход 87,8%, наблюд. m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$) в виде прозрачного масла.

Метил-2-циано-2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетат



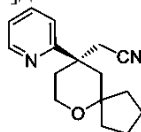
Раствор 2-бромпиридина (14,4 мл, 150 ммоль) в ТГФ (75 мл) по каплям добавляли к раствору хлорида изопропилмагния (75 мл, 2 М в ТГФ) при 0°C в атмосфере N_2 , после чего смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли йодид меди (2,59 г, 13,6 ммоль) и смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре еще на 30 мин перед добавлением раствора смеси E- и Z-изомеров метил-2-циано-2-[6-оксаспиро[4.5]декан-9-илиден]ацетата (16 г, 150 ммоль) в ТГФ (60 мл) через 30 мин. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в смесь 200 г льда/2н. HCl (100 мл). Продукт экстрагировали Et_2O (3×300 мл), промывали соевым раствором (200 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (100 г колонка с силикагелем, элюирование EtOAc в гексане: 3% 2CV; 3-25%, 12 CV; 25-40% 6CV) с получением метил-2-циано-2-[9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]ацетата (15,44 г, выход 72%, наблюд. m/z 315,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$) в виде масла янтарного цвета.

2-[9-(Пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил



К 2-циано-2-[9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетату метила (15,43 г, 49 ммоль) добавляли этиленгликоль (300 мл) и затем гидроксид калия (5,5 г, 98 ммоль), полученную смесь нагревали до 120°C, спустя 3 ч реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (300 мл), продукт экстрагировали Et₂O (3×400 мл), промывали водой (200 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали, осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (340 г колонка с силикагелем, элюирование EtOAc в гексане: 3% 2CV; 3-25%, 12 CV; 25-40% 6CV) с получением 2-[9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (10,37 г, выход 82%, наблюд. m/z 257,0 [M+H]⁺).

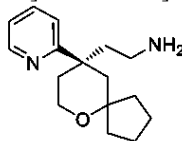
2-[(9R)-9-(Пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил



Рацемический 2-[9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил разделяли при помощи хиральной ВЭЖХ на колонках при следующих условиях СФХ: Инструмент: SFC-80 (Thar, Waters); Колонка: Chiralpak AD-H (Daicel); Температура колонки: 40°C; Подвижная фаза: Метанол/CO₂=40/60; Поток: 70 г/мин; Обратное давление: 120 Бар; Время обработки вводимой пробы: 6,0 мин.

Количество вещества на вводимую пробу: 225 мг. При указанных условиях разделяли 2-[9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил (4,0 г) с получением требуемого изомера, 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (2,0 г, >99,5% энантиомерной чистоты) в виде медленно движущейся фракции. Абсолютную (R) конфигурацию требуемого изомера определяли позже при помощи рентгенокристаллографии соединения 140.

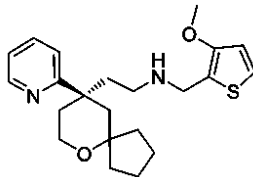
2-[(9R)-9-(Пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин



К раствору 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрила (2,56 г, 10 ммоль) в Et₂O (100 мл, 0,1 М) добавляли LАN (1М в Et₂O, 20 мл, 20 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали и оставляли для нагревания до комнатной температуры. Спустя 2 ч ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили водой (1,12 мл), NaOH (10%, 2,24 мл) и еще 3,36 мл воды. Твердую фазу фильтровали и фильтровальную подушку промывали эфиром (3×20 мл). Объединенный органический слой высушивали и концентрировали с получением 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амина (2,44 г, выход 94%, наблюд. m/z 260,6 [M+H]⁺) в виде светло-янтарного масла.

В качестве альтернативы, 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин получали путем гидрирования со скелетным никелевым катализатором (Raney-Nickel). В сосуд для автоклава помещали 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]ацетонитрил и аммоний (7н. раствор в метаноле). Полученный раствор перемешивали при условиях окружающей среды в течение 15 мин и обрабатывали катализатором Raney 2800 Nickel, суспендированным в воде. Сосуд помещали под давление 30 фунтов/кв.дюйм (206842,77 Па) в атмосфере азота и коротко перемешивали. Автоклав вентилировали и повторяли продувание азотом еще два раза. Сосуд помещали под давление 30 фунтов/кв.дюйм (206842,77 Па) в атмосфере водорода и коротко перемешивали. Сосуд вентилировали и повторяли продувание водородом еще два раза. Сосуд помещали под давление 85-90 фунтов/кв.дюйм (586054,52-620528,32 Па) в атмосфере водорода и смесь нагревали до 25-35°C. Внутреннюю температуру повышали до 45-50°C в течение 30-60 мин. Реакционную смесь перемешивали при 45-50°C в течение 3 дней. За реакцией наблюдали при помощи ВЭЖХ. После того, как реакция считалась завершенной, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через целит. Отфильтрованный осадок промывали метанолом (2×). Объединенные фильтраты концентрировали под пониженным давлением при 40-45°C. Полученный осадок выпаривали вместе с EtOH (3×) и высушивали с получением 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-окспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амина в виде вязкого сиропа.

[(3-Метокситиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин



В сосуд добавляли 2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этан-1-амин (500 мг, 1,92 ммоль), 18 мл CH_2Cl_2 и сульфат натрия (1,3 г, 9,6 ммоль). Затем добавляли 3-метокситиофен-2-карбоксальдегид (354 мг, 2,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли NaBH_4 (94 мг, 2,4 ммоль), перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли MeOH (6,0 мл), перемешивали 1 ч и наконец гасили водой. Органические слои отделяли и выпаривали. Неочищенный осадок очищали при помощи препаративной ВЭЖХ на приборе Gilson. Требуемые фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали. После лиофилизации осадок разделяли между CH_2Cl_2 и 2н. NaOH и собирали органические слои. После концентрации растворителя до половины объема добавляли 1,0 экв. 1н. HCl в Et_2O и большую часть растворителя выпаривали под пониженным давлением. Полученное твердое вещество несколько раз промывали Et_2O и высушивали с получением моногидрохлорида [(3-метокситиофен-2-ил)метил]({2-[(9R)-9-(пиридин-2-ил)-6-оксаспиро[4.5]декан-9-ил]этил})амин (336 мг, выход 41%, наблюд. m/z 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$) в виде твердого белого вещества. ЯМР для соединения 140 описан в настоящем изобретении.

Пример 16: биологический пример.

Способ тестирования на антиноцицепцию.

Тест "горячая пластинка" основывают на процедуре, описанной в O'Callaghan и Holtzman (JPET, 192, 497, 1975); его обычно применяют для определения потенциальной анальгетической эффективности опиоидных агонистов. Антиноцицептивный эффект композиции (композиций), описанных в настоящем изобретении, в тесте на горячей пластинке выражается в %MPE (максимальный возможный эффект).

По меньшей мере за 48 ч до поведенческого тестирования крыс (175-250 г) или мышей (20-30 г) помещали в условия вивария. Тестируемые лекарственные средства вводили подкожным путем (ПК). Животных помещали на горячую пластинку, температуру которой выставляли на 50-56°C в зависимости от активности соединения *in vitro*. Воздействие прекращали на 30-60 с в зависимости от температуры горячей пластинки, чтобы лапы животного, демонстрирующего анальгезию, не повредило воздействие тепла. Время прекращения воздействия считали 100% ответом на термальное повреждающее воздействие. Перед введением лекарственного средства проводили тестирование каждого животного для определения удельного ответа. Спустя 30 мин после введения лекарственного средства проводили повторное тестирование животных. Эксперименты по определению зависимости доза-эффект проводили для оценки силы воздействия тестируемого соединения при введении различных доз в точке, когда наблюдается максимальная анальгезия. %MPE вычисляли согласно следующей формуле:

$$\%MPE = \frac{(\text{латентность после введения лекарственного средства} - \text{удельная латентность})}{(60 \text{ или } 30 - \text{удельная латентность})} \times 100.$$

Значения ED50 вычисляли на основании средних значений %MPE для каждой группы с применением логарифмических кривых доза-ответ с применением регрессионного анализа методом наименьших квадратов.

Таблица 4

Соединение	ED50 или %MPE
Морфин	3,8 мг/кг ПК
Соединение 81	100% при 10 мг/кг ПК
Соединение 122	1,1 мг/кг ПК
Соединение 28	1,2 мг/кг ПК
Соединение 145	5,9 мг/кг ПК

Результаты показаны в табл. 4. Не получавшие предварительного лечения или контрольные мыши обычно демонстрируют время реакции на горячей пластинке от 10-15 с. Значение ED50 для морфина в эксперименте на горячей пластинке на мышах составляло 3,8 мг/кг, причем полная эффективность наблюдалась при дозе 10 мг/кг ПК. Для сравнения, соединение 122 и соединение 28 обеспечивали высокую эффективность со значением ED50 1,1 и 1,2 мг/кг ПК, соответственно. Данные результаты показывают, что соединение 122 и соединение 28 обеспечивали сильный анальгетический эффект в эксперименте на горячей пластинке на мышах по сравнению с морфином.

Пример 17: введение человеку *in vivo* (пример возможного использования).

Одно или более соединений вводят человеку в диапазоне дозировок от 0,15 до 4 мг. Соединение (соединения) вводят путем непрерывной инфузии в течение 1 ч. Доза для достижения облегчения боли

может быть увеличена по усмотрению. Увеличение дозы обычно не превышает 5-кратного увеличения по сравнению с предыдущей дозой. Тем не менее, величина дозировки может быть повторена или уменьшена по усмотрению. Субъекты тестируют на предмет их способности переносить или не ощущать боль по сравнению с контрольной группой (плацебо).

Как было показано, тест на боль от холода является воспроизводимым и точным для измерения эффекта опиатов и других лекарственных средств центрального действия (Van F. and Rolan P.E. The utility of the cold pain test to measure analgesia from intravenous morphine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42: 663-664; Posner J. Pain Models in Healthy Volunteers. In: Nimmo W.S., Tucker G., eds. Clinical Measurement in Drug Evaluation. 1991, Wolfe Publishing Limited, UK; Wotherspoon H.A., Kenny GNC, McArdle C.S. Analgesic Efficacy of Controlled-Release DihydroCodeine. Anaesthesia 1991; 46: 915-917.; Lamb R.J., Mercer A.J., Posner J. The effect of lamotrigine (300 mg) and dipipanone (4 mg and 8 mg), alone and in combination, on the cold-pain test in healthy volunteers. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 39: 539-588P.). В указанном тесте руку субъекта помещают в холодную воду, охлажденную до температуры 1-3°C. На смену изначальное ощущение холода приходит ощущение глубокого жжения в руке, опосредованное ноцицепторами в венах. Дискомфортное ощущение постепенно достигает плато в течение примерно 90 с и затем либо остается неизменным, либо слегка уменьшается. Воздействие легко контролировать и результат можно воспроизвести. Было показано, что указанная методика является точной для различных доз анальгетиков. Во время теста на боль от холода субъект сядет и поместит свою не ведущую руку в перемешиваемую ванну с водой с контролируемой термостатом температурой около 2°C. Другой рукой субъект может регулировать визуальную аналоговую шкалу на экране компьютера с использованием клавиш управления курсором на клавиатуре. Шкала имеет обозначение "боли нет" на одном конце и "максимальная боль" на другом конце. Изначально курсор находится на конце, обозначенном "боли нет", и субъект будет перемещать курсор параллельно линии для непрерывной оценки своих ощущений в течение времени проведения теста. Спустя 2 мин компьютер автоматически проинструктирует субъекта убрать руку из воды и вытереть ее. Тест на боль от холода широко используют в исследованиях на клинически здоровых добровольцах; он является неинвазивным.

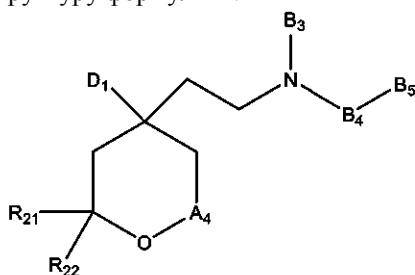
Ожидается, что введение соединения (соединений) согласно настоящему изобретению позволит субъекту, представляющему собой человека, не ощущать боли или ощущать меньшую боль, чем контрольная группа.

Несмотря на то что соединения, описанные в настоящем изобретении, были описаны со ссылкой на примеры, специалистам в данной области техники будет очевидно, что возможно применение различных модификаций без отступления от существа и объема изобретения.

Все перечисленные выше патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, зарубежные патенты, зарубежные заявки на патенты и публикации, не относящиеся к патентам, ссылки на которые приведены в настоящем описании и/или в сведениях о заявке, включены в настоящее изобретение посредством ссылки в полном объеме, включая, без ограничения, предварительную заявку на патент США № 61/596808, поданную 9 февраля 2012 г., и предварительную заявку на патент США № 61/466809, поданную 23 марта 2011 г.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы IV-1



IV-1,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения,

где R_{21} и R_{22} независимо представляют собой H или CH_3 ;

A_4 представляет собой цикл формулы $C(CH_2)_n$, где $n = 2-5$;

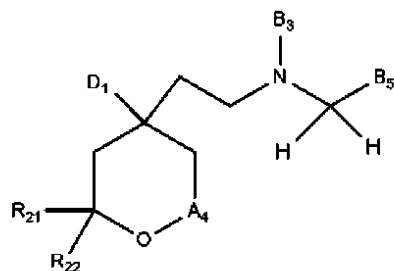
B_3 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

B_4 представляет собой C_1-C_6 -алкилен;

D_1 представляет собой фенил или пиридил;

B_5 представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, замещенный C_1-C_6 -алкилом тиофенил или замещенный C_1-C_6 -алкокси тиофенил, где указанный замещенный пиридил замещен Cl, Br, F, I, OMe, CN, CH_3 , метансульфонил или CF_3 .

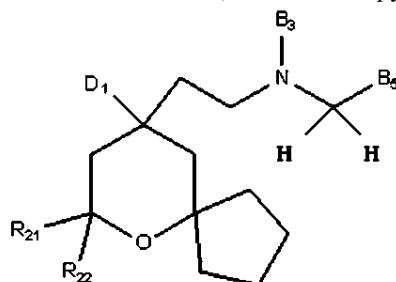
2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что имеет структуру формулы VIII



VIII,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

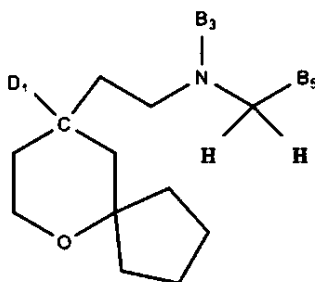
3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что имеет структуру формулы IX



IX,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

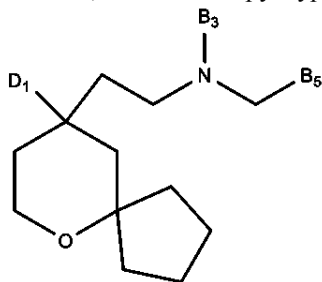
4. Соединение по п.2, отличающееся тем, что имеет структуру формулы VII-1



VII-1,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

5. Соединение по п.2, отличающееся тем, что имеет структуру формулы X

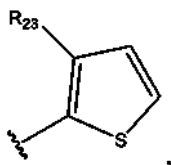


X,

или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

6. Соединение по любому из пп.1-5 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что D₁ представляет собой пиридил.

7. Соединение по п.1 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что B₅ представляет собой



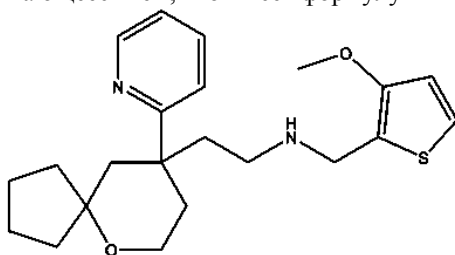
где R₂₃ представляет собой C₁-C₃-алкокси.

8. Соединение по п.7 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что R₂₃ представляет собой метокси.

9. Соединение по п.1 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся

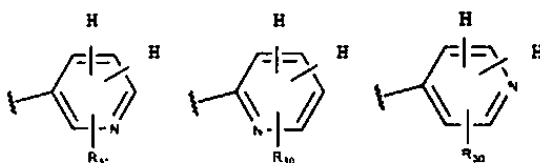
тем, что В₃ представляет собой Н.

10. Соединение по п.1, отличающееся тем, что имеет формулу



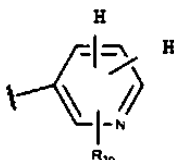
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

11. Соединение по п.11 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что В₅ представляет собой



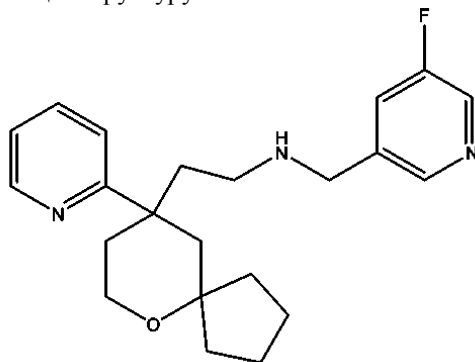
где R₃₀ представляет собой Cl, Br, F, I.

12. Соединение по п.11 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что В₅ представляет собой



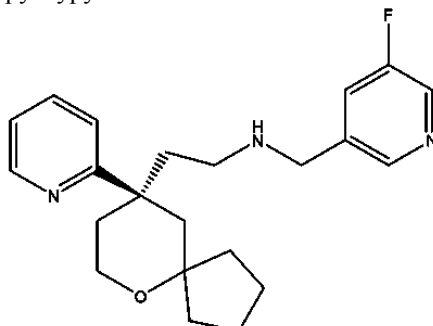
13. Соединение по п.11 или 12 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, отличающиеся тем, что R₃₀ представляет собой фтор.

14. Соединение по п.1, имеющее структуру



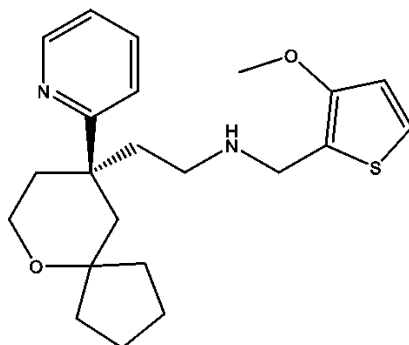
или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

15. Соединение, имеющее структуру



или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

16. Соединение, имеющее структуру

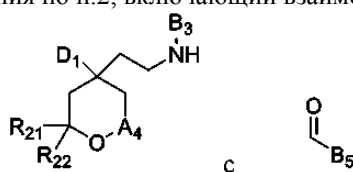


или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

17. Фармацевтическая композиция для лечения боли, содержащая одно или более соединений по любому из пп.1-16 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

18. Способ лечения боли, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по п.17.

19. Способ получения соединения по п.2, включающий взаимодействие



с получением соединения, имеющего структуру

