



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010143446/04, 25.03.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.03.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.03.2008 EP 08005804.3

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2012 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 20.05.2014 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: RU 2006126787 A, 27.01.2008. WO
2008/009416 A1, 24.01.2008. SU 1482915 A1,
30.05.1989(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 27.10.2010(86) Заявка РСТ:
EP 2009/002180 (25.03.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/118169 (01.10.2009)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

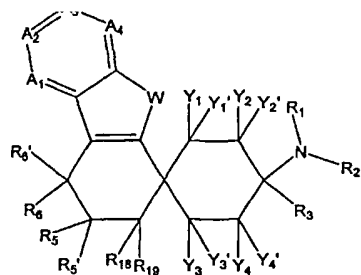
Заскиа ЦЕМОЛЬКА (DE),
Штефан ШУНК (DE),
Клаус ЛИНЦ (DE),
Вольфганг ШРЁБЕР (DE),
Вернер ЭНГЛЬБЕРГЕР (DE),
Фритц ТАЙЛЬ (DE),
Биргит РОЛОФФ (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРО(5.5)УНДЕКАНА

(57) Реферат:

Изобретение к области органической химии,
а именно к соединению общей формулы (1)

(1)

где A₁ представляет собой -N= или -CR₇=, A₂
представляет собой -N= или -CR₈, A₃ представляет
собой -N= или -CR₉=, A₄ представляет собой -N=

или -CR₁₀=; при условии, что не более чем один
из остатков A₁, A₂, A₃ и A₄ представляет собой -
N=; Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ и Y₄' в каждом
случае независимо друг от друга представляют
собой -H или -C₁₋₈-алкил; W представляет собой
-NR₄-, где R₄ представляет собой -H или -C₁₋₈-
алкил; R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга в
каждом случае представляют собой R₀, где R₀
представляет собой незамещенный или
монозамещенный -C₁₋₈-алкил; незамещенный или
монозамещенный - фенил; незамещенный или
монозамещенный - гетероарил или незамещенный
или монозамещенный -C₁₋₈-алкилфенил; или R₁

и R₂ вместе представляют собой -(CH₂)₃₋₆-; R₅, R₅' R₆, R₆' R₇ R₈, R₉, R₁₀, R₁₈ и R₁₉ в каждом случае независимо друг от друга выбраны из группы, включающей -H, -F, -Cl, -Br, -I и -R₀; где "гетероарил" представляет собой 5-членный циклический ароматический остаток, который содержит 1 гетероатом, где гетероатом представляет собой серу; где "алкил" в каждом случае представляет собой разветвленный или неразветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный алифатический углеводородный остаток; где по отношению к

остаткам "фенил", "-C₁₋₈-алкил", "гетероарил" и "-C₁₋₈-алкилфенил" «монозамещенный» обозначает монозамещение одного атома водорода заместителями, выбранными из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I или -ОН, в форме отдельного стереоизомера или их смеси, свободного соединения и/или его физиологически совместимых солей. Технический результат: получено новое соединение и лекарственное средство на его основе, которые могут найти применение в медицине для лечения боли. 4 н. и 5 з.п. ф-лы, 15 пр.

R U 2 5 1 5 8 9 5 C 2

R U 2 5 1 5 8 9 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 209/86 (2006.01)*C07D* 471/04 (2006.01)*A61K* 31/437 (2006.01)*A61K* 31/403 (2006.01)*A61P* 25/04 (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010143446/04, 25.03.2009**(24) Effective date for property rights:
25.03.2009

Priority:

(30) Convention priority:
27.03.2008 EP 08005804.3(43) Application published: **10.05.2012** Bull. № 13(45) Date of publication: **20.05.2014** Bull. № 14(85) Commencement of national phase: **27.10.2010**(86) PCT application:
EP 2009/002180 (25.03.2009)(87) PCT publication:
WO 2009/118169 (01.10.2009)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"**

(72) Inventor(s):

**Zaskia TsEMOL'KA (DE),
Shtefan ShUNK (DE),
Klaus LINTs (DE),
Vol'fgang ShReBER (DE),
Verner EhNGL'BERGER (DE),
Fritts TAJL' (DE),
Birgit ROLOFF (DE)**

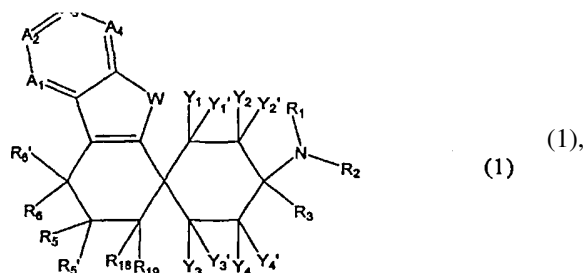
(73) Proprietor(s):

GRJuNENTAL' GMBKh (DE)(54) **SPIRO(5,5)UNDECANE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to field of organic chemistry, namely to compound of general formula



where A_1 represents $-N=$ or $-CR_7=$, A_2 represents $-N=$ or $-CR_8$, A_3 represents $-N=$ or $-CR_9=$, A_4 represents $-N=$ or $-CR_{10}=$; on condition that not more than one of residues A_1 , A_2 , A_3 and A_4 represents $-N=$; Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 and Y_4' in each case independently on each other represent $-H$ or $-C_{1-8}$ -alkyl; W represents $-NR_4-$, where R_4 represents $-H$ or $-C_{1-8}$ -alkyl; R_1 , R_2

and R_3 independently on each other in each case represent R_0 , where R_0 represents non-substituted or mono-substituted $-C_{1-8}$ -alkyl; non-substituted or monosubstituted $-phenyl$; non-substituted or monosubstituted $-heteroaryl$ or non-substituted or monosubstituted $-C_{1-8}$ -alkylphenyl; or R_1 and R_2 together represent $-(CH_2)_{3-6}-$; R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{18} and R_{19} in each case independently on each other are selected from group, including $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$ and $-R_0$; where "heteroaryl" represents 5-membered cyclic aromatic residue, which contains 1 heteroatom, where heteroatom represents sulphur; where "alkyl" in each case represents branched or non-branched, saturated, non-substituted or monosubstituted aliphatic hydrocarbon residue; where with respect to residues "phenyl", " $-C_{1-8}$ -alkyl", "heteroaryl" and " $-C_{1-8}$ -alkylphenyl" "monosubstituted" means monosubstitution of one hydrogen atom with substituents, selected from group, including $-F$, $-Cl$, $-$

Br, -I or -OH, in form of single stereoisomer or their mixture, free compound and/or its physiologically compatible salts.

EFFECT: obtained is novel compound and medica-

tion based on thereof, which can be applied in medicine for pain treatment.

9 cl, 15 ex

R U 2 5 1 5 8 9 5 C 2

R U 2 5 1 5 8 9 5 C 2

Изобретение относится к производным замещенного спироциклического циклогексана, которые обладают сродством к μ -опиодному рецептору и ORL 1-рецептору, способам их получения, лекарственным средствам, содержащим эти соединения, и к применению этих соединений для получения лекарственных средств.

5 Производные спироциклического циклогексана, которые обладают сродством к μ -опиодному рецептору и ORL 1-рецептору, известны из уровня техники. В этом контексте, можно привести ссылки, например, на следующие документы в их полном объеме WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/124903 и WO 2008/009416.

10 Тем не менее, известные соединения не являются удовлетворительными во всех отношениях и существует потребность в дальнейших соединениях с сопоставимыми или лучшими свойствами.

Таким образом, в соответствующих анализах связывания известные соединения иногда проявляют определенное сродство к hERG ионному каналу, кальциевому
15 ионному каналу L-типа (сайты связывания фенилалкиламина, бензотиазепина, диgidропиридина) или к натриевому каналу в ВТХ анализе (батрахотоксин), которые, соответственно, могут интерпретироваться как признак побочных действий на сердечнососудистую систему. Кроме того, многие известные соединения проявляют только незначительную растворимость в водной среде, что может, в частности,
20 оказывать отрицательное влияние на биодоступность. Дополнительно, химическая стабильность известных соединений часто является недостаточной. Следовательно, соединения иногда не проявляют достаточной рН-стабильности, УФ-стабильности или стабильности к окислению, что может, в частности, оказывать отрицательное влияние на стабильность при хранении, а также пероральную биодоступность. Более того,
25 известные соединения обладают неблагоприятным PK/PD (фармакокинетическим/фармакодинамическим) профилем в некоторых случаях, что может проявляться, например, в слишком длительном действии.

Метаболическая стабильность известных соединений также нуждается в улучшении. Улучшенная метаболическая стабильность может давать основания для повышенной
30 биодоступности. Слабое взаимодействие или отсутствие взаимодействия с молекулами-переносчиками, которые принимают участие в абсорбции и экскреции лекарственных веществ, следует рассматривать как признак улучшенной биодоступности и возможности низких взаимодействий лекарственных средств. Кроме того, взаимодействия с ферментами, вовлеченными в распад и экскрецию лекарственных веществ, также должны
35 быть как можно более низкими, поскольку результаты таких тестов также указывают на то, что взаимодействия с другими лекарственными средствами маловероятны или вообще отсутствуют.

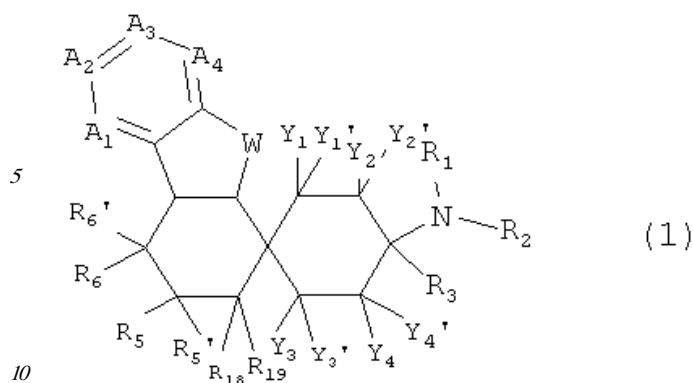
Кроме того, известные соединения иногда проявляют только низкую селективность к каппа-опиодному рецептору, который отвечает за побочные действия, такие как,
40 например, дисфория, успокоение и диурез.

Задачей, положенной в основу настоящего изобретения, является получение соединений, которые пригодны для фармацевтических целей и обладают преимуществами по сравнению с соединениями, известными из уровня техники.

Эта задача решается с помощью объектов формулы изобретения.

45 Неожиданно было обнаружено, что можно получать замещенные производные, которые обладают сродством к μ -опиодному рецептору и ORL 1-рецептору.

Изобретение относится к соединениям общей формулы (1)



где

A_1 представляет собой $-N=$ или $-CR_7=$,

A₇ представляет собой -N= или -CR₈=,

A_3 представляет собой $-N=$ или $-CR_9=$,

A_4 представляет собой $-N=$ или $-CR_{10}=$,

при условии, что не более, чем два остатка A_1, A_2, A_3 и A_4 , предпочтительно 0, 1 или 2 из остатков A_1, A_2, A_3 и A_4 , представляют собой -N=;

$Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$ и Y_4' соответственно независимо друг от друга выбирают из группы, включающей -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(O)₃, -N+(O)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ и -NHC(=O)N(R₀)₂; предпочтительно соответственно независимо друг от друга выбирают из группы, включающей -H, -F, -Cl, -CN и -C₁₋₈-алифатический; или Y_1 и Y_1' , или Y_2 и Y_2' , или Y_3 и Y_3' , или Y_4 и Y_4' совместно представляют собой =O;

W представляет собой -NR₄-, -O- или -S-, предпочтительно представляет собой NR₄ или -O-;

R_0 соответственно независимо представляет собой $-C_{1-8}$ -алифатический, $-C_{3-12}$ -циклоалифатический, -арил,

-гетероарил, -C₁₋₈-алифатический-C₃₋₁₂-циклоалифатический, -C₁₋₈-алифатический-арил, -C₁₋₈-алифатический-гетероарил, -C₃₋₈-циклоалифатический-C₁₋₈-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический-арил или -C₃₋₈-циклоалифатический-гетероарил;

R_1 и R_2 , независимо друг от друга, представляют собой -H или - R_0 ; или R_1 и R_2 вместе представляют собой - $CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, - $CH_2CH_2NR_{11}CH_2CH_2-$ или - $(CH_2)_{3-6}-$;

R_3 представляет собой $-R_0$;

R_4 представляет собой $-H$, $-R_0$, $-COR_{12}$ или $-S(=O)_2R_{12}$;

$R_5, R_5', R_6, R_6', R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{18}$ и R_{19} соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(-O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, =O или -R₀; или R₅ и

R_6 совместно представляют собой $-(CH_2)_{2-6}-$, где отдельные атомы водорода также могут быть заменены -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -CN или -C₁₋₆-алифатический;

R_{11} соответственно независимо представляет собой -H, -R₀ или -C(=O)R₀;

R_{12} соответственно независимо представляет собой -H, -R₀, -OR₁₃, или -NR₁₄R₁₅;

R_{13} соответственно независимо представляет собой -H или -R₀;

R_{14} и R_{15} независимо друг от друга представляют собой -H или -R₀; или R_{14} и R_{15} вместе представляют собой -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₆CH₂CH₂- или -(CH₂)₃₋₆-;

R_{16} представляет собой -H или -C₁₋₆-алифатический;

где

"алифатический" соответственно представляет собой разветвленный или неразветвленный, насыщенный или моно- или полиненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный, алифатический углеводородный остаток;

"циклоалифатический" соответственно представляет собой насыщенный или моно- или полиненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный, алициклический, моно- или полициклический углеводородный остаток, количество кольцевых атомов углерода которого предпочтительно находится в указанном диапазоне (то есть "C₃₋₈-циклоалифатический" предпочтительно имеет 3, 4, 5, 6, 7 или

8 кольцевых атомов углерода);

где, по отношению к «алифатическому» и «циклоалифатическому», "моно- или полизамещенный" обозначает моно- или полизамещение, например, моно-, ди-, три- или полное замещение, одного или нескольких атомов водорода заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀,

-C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)-OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH,

-SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(=O)₃, -N⁺(=O)₂O⁻,

-NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

"арил", соответственно независимо, представляет собой карбоциклическую кольцевую систему по меньшей мере с одним ароматическим кольцом, но без гетероатомов в этом кольце, где, при необходимости, арильные остатки могут быть сопряжены с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными или ароматическими кольцевыми системами, и каждый арильный остаток может присутствовать в незамещенной или моно- или полизамещенной форме, где арильные заместители могут быть одинаковыми или разными и в любом желательном и возможном положении арила;

"гетероарил" представляет собой 5-ти, 6-ти или 7-ми членный циклический ароматический остаток, который содержит 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, где гетероатомы, одинаковые или разные, представляют собой азот, кислород или серу, и гетероцикл может быть незамещенным или моно- или полизамещенным;

где, в случае замещения на гетероцикле, заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом желательном и возможном положении гетероарила; и где гетероцикл также может быть частью би- или полициклической системы;

где, по отношению к «арилу» и «гетероарилу», "моно- или полизамещенный"

обозначает моно- или полизамещение одного или нескольких атомов водорода кольцевой системы заместителями, выбранными из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀,

-C(-O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)-N(R₀)₂,
 -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀,
 -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂,
 -N⁺(=O)₃, -N⁺(=O)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀,
 -NHC(=O)-N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; где любые присутствующие кольцевые атомы

N соответственно могут быть окислены (N-оксид); в форме отдельного стереоизомера или их смеси, свободных соединений и/или их физиологически совместимых солей.

При комбинировании различных остатков, например, R₀, R₇, R₈, R₉ и R₁₀, а также комбинировании остатков на их заместителях, таких как, например, -OR₁₃, -SR₁₃, -SO₂R₁₃ или -COOR₁₃, заместитель, например, R₁₃, может принимать различные значения в пределах вещества для двух или более остатков, например, R₀, R₇, R₈, R₉ и R₁₀.

Соединения в соответствии с изобретением проявляют благоприятное связывание с ORL 1-рецептором и μ -опиодным рецептором.

В предпочтительном варианте осуществления, соединения в соответствии с изобретением имеют соотношение сродства для ORL1/ μ . по меньшей мере 0,1. ORL1/ μ соотношение определяется как $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$. Особенно предпочтительно, если ORL1/ μ соотношение составляет по меньшей мере 0,2 или по меньшей мере 0,5, более предпочтительно, по меньшей мере 1,0 или по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно, по меньшей мере 3,0 или по меньшей мере 4,0, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 5,0 или по меньшей мере 7,5 и в особенности, по меньшей мере 10 или по меньшей мере 15. В предпочтительном варианте осуществления ORL1/ μ соотношение находится в интервале от 0,1 до 30, более предпочтительно от 0,1 до 25.

В другом предпочтительном варианте осуществления, соединения в соответствии с изобретением имеют ORL1/ μ соотношение сродства более, чем 30, более предпочтительно, по меньшей мере 50, еще более предпочтительно, по меньшей мере 100, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 200 и в особенности, по меньшей мере 300.

Соединения в соответствии с изобретением предпочтительно имеют K_i значение для μ -опиодного рецептора максимально при 500 нМ, более предпочтительно максимально при 100 нМ, еще более предпочтительно максимально при 50 нМ, наиболее предпочтительно максимально при 10 нМ и, в особенности, максимально при 1,0 нМ.

Способы определения значения K_i для μ -опиодного рецептора известны специалисту в данной области техники. Определение предпочтительно осуществляют, как описано в примерах.

Неожиданно было показано, что соединения со сродством к ORL1- и μ -опиодному рецептору, где соотношение ORL1 к μ , определяемое как $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$, находится в интервале от 0,1 до 30, предпочтительно от 0,1 до 25, имеют фармакологический профиль, которые обладает существенными преимуществами по сравнению с другими лигандами опиоидных рецепторов:

1. Соединения в соответствии с изобретением проявляют эффективность на моделях острой боли, которые периодически совместимы с обычными опиоидами стадии-3.

Однако, наряду с этим, они отличаются существенно лучшей совместимостью по сравнению с классическими μ -опиоидами.

2. В отличие от общепринятых опиоидов стадии-3, соединения в соответствии с изобретением проявляют существенно более высокую эффективность на моделях моно- и полиневропатической боли, которая связана с синергизмом ORL 1-й μ -опиоидными компонентами.

3. В отличие от общепринятых опиоидов стадии-3, соединения в соответствии с изобретением проявляют у невропатических животных существенное, предпочтительно полное, разделение антиаллодинического или антигипералгезического действия и антиноцицептивного действия.

4. В отличие от общепринятых опиоидов стадии-3, на моделях у животных соединения в соответствии с изобретением проявляют существенно повышенную эффективность по отношению к хронической воспалительной боли (в частности, каррагинан- или CFA-индуцированной гипералгезии, висцеральной воспалительной боли) по сравнению с острой болью.

5. В отличие от общепринятых опиоидов стадии-3, побочные действия μ -опиоидов (в частности, угнетение дыхания, гипералгезия, индуцированная опиоидами, физическая зависимость/отмена, психическая зависимость/привыкание) существенно уменьшены или предпочтительно не наблюдаются при использовании соединений в соответствии с изобретением в терапевтически эффективном диапазоне доз.

В связи с уменьшенными побочными действиями μ -опиоидов, с одной стороны, и повышенной эффективностью по отношению к хронической, предпочтительно невропатической боли, с другой стороны, смешанные ORL 1/ μ агонисты, таким образом, отличаются существенно повышенными пределами безопасности по сравнению с чистыми μ -опиоидами. Это приводит к существенно повышенному "терапевтическому окну" при лечении болевых состояний, предпочтительно хронической боли, более предпочтительно невропатической боли.

В предпочтительном варианте осуществления соединений в соответствии с изобретением. A_1 , A_2 , A_3 и A_4 отличаются от -N=. В другом предпочтительном варианте осуществления соединений в соответствии с изобретением, три из остатков A_1 , A_2 , A_3 и A_4 отличаются от -N= и оставшийся остаток является таким же, как -N=.

Предпочтительно A_1 , A_2 и A_3 отличаются от -N=; или A_1 , A_2 , и A_4 отличаются от -N=; или A_1 , A_3 , и A_4 отличаются от -N=; или A_2 , A_3 и A_4 отличаются от -N=. В другом предпочтительном варианте осуществления соединений в соответствии с изобретением, два из остатков A_1 , A_2 , A_3 и A_4 отличаются от -N= и два других остатка представляют собой -N=. Предпочтительно, A_1 и A_2 представляют собой -N= и A_3 и A_4 отличаются от -N=; или A_2 и A_3 представляют собой -N= и A_1 и A_4 отличаются от -N=; A_3 и A_4 представляют собой

-N= и A_1 и A_2 отличаются от -N=; или A_1 и A_3 представляют собой -N= и A_2 и A_4 отличаются от -N=; или A_1 и A_4 представляют собой -N= и A_2 и A_3 отличаются от -N=; или A_2 и A_4 представляют собой -N= и A_1 и A_3 отличаются от -N=.

Предпочтительно, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 и Y_4' соответственно независимо друг от друга выбирают из группы, включающей -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-C₁₋₆-алифатический,

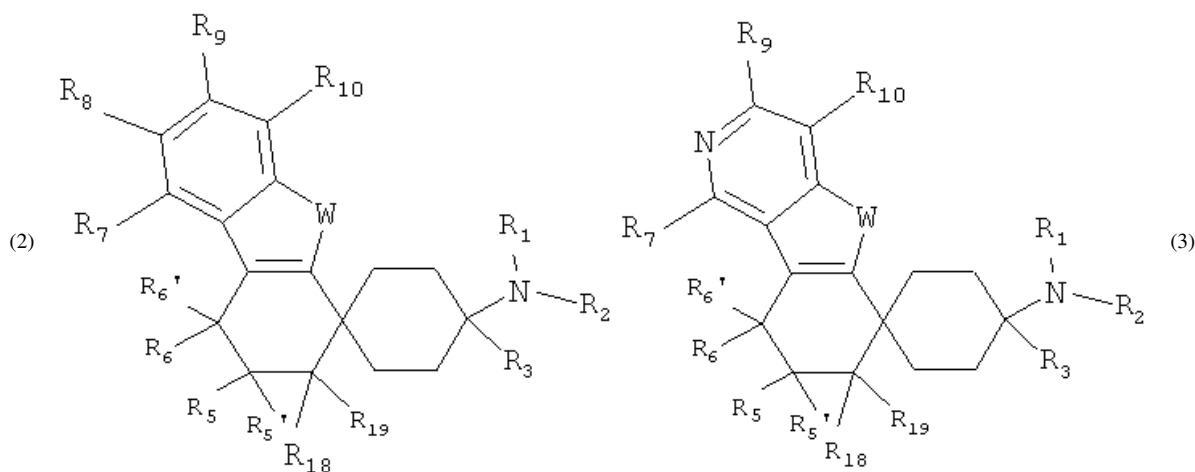
-NH-C₃₋₈-циклоалифатический, -NH-C₁₋₆-алифатический-OH, -N(C₁₋₆-алифатический)₂

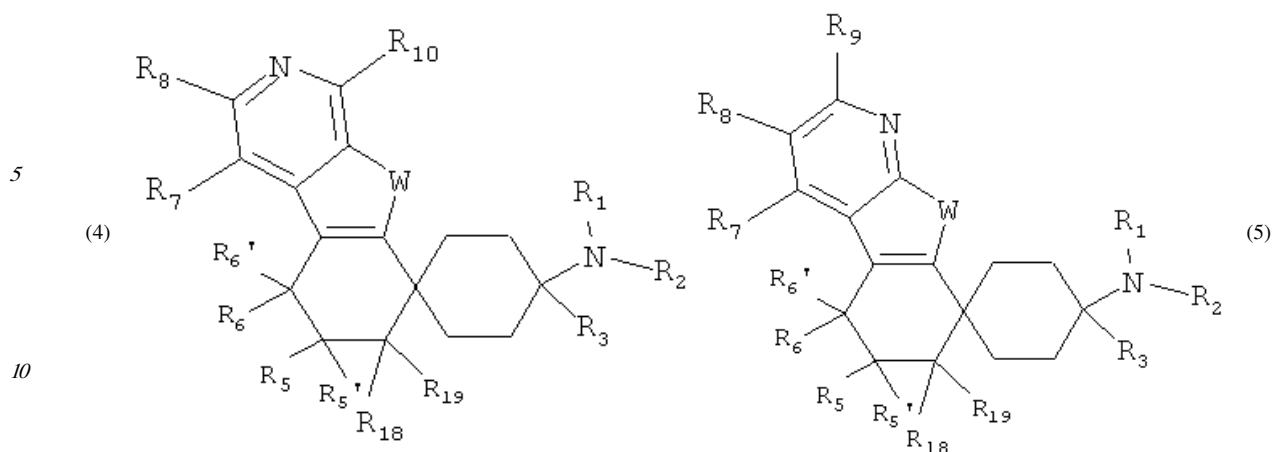
, -N(C₃₋₈-циклоалифатический)₂, -N(C₁₋₆-алифатический-OH)₂, -NO₂, -NH-C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -NH-C₁₋₆-алифатический-арил, -NH-C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -SH, -S-C₁₋₆-алифатический, -S-C₃₋₈-циклоалифатический, -S-C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -S-C₁₋₆-алифатический-арил, -S-C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -S-арил, -S-гетероарил, -OH, -O-C₁₋₆-алифатический, -O-C₃₋₈-циклоалифатический, -O-C₁₋₆-алифатический-OH, -O-C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -O-C₁₋₆-алифатический-арил, -O-C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-C(=O)C₁₋₆-алифатический, -O-C(=O)C₃₋₈-циклоалифатический, -O-C(=O)C₁₋₆-алифатический-OH, -O-C(=O)C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -O-C(=O)C₁₋₆-алифатический-арил, -O-C(=O)C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -O-C(=O)арил, -O-C(=O)гетероарил, -C₁₋₆-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический, -C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -C₁₋₆-алифатический-арил, -C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -арил, -гетероарил, -C(=O)C₁₋₆-алифатический, -C(=O)C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)C₁₋₆-алифатический-арил, -C(=O)C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -C(=O)арил, -C(=O)гетероарил, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₆-алифатический, -CO₂-C₃₋₈-циклоалифатический, -CO₂-C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -CO₂-C₁₋₆-алифатический-арил, -CO₂-C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -CO₂-арил, -CO₂-гетероарил; или Y₁ и Y₁', или Y₂ и Y₂', или Y₃ и Y₃', или Y₄ и Y₄' совместно представляют собой =O. Предпочтительно, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ и Y₄' соответственно независимо друг от друга выбирают из группы, включающей -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂ и -OH.

В предпочтительном варианте осуществления один из остатков Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ и Y₄' отличается от -H и оставшиеся остатки представляют собой -H.

Особенно предпочтительно, если Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ и Y₄' соответственно представляют собой -H.

В предпочтительных вариантах осуществления, соединения в соответствии с изобретением общей формулы (1) имеют общую формулу (2), (3), (4) или (5):





В предпочтительном варианте осуществления соединений в соответствии с изобретением, W представляет собой W-NR₄-.

R₀ соответственно независимо представляет собой -C₁₋₈-алифатический, -C₃₋₁₂-циклоалифатический, -арил,

-гетероарил, -C₁₋₈-алифатический-C₃₋₁₂-циклоалифатический, -C₁₋₈-алифатический-арил, -C₁₋₈-алифатический-гетероарил, -C₃₋₈-циклоалифатический-C₁₋₈-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический-арил или -C₃₋₈-циклоалифатический-гетероарил. В этом случае, -C₁₋₈-алифатический-C₃₋₁₂-циклоалифатический, -C₁₋₈-алифатический-арил или -C₁₋₈-алифатический-гетероарил обозначает, что остатки -C₃₋₁₂-циклоалифатический, -арил или -гетероарил соответственно связаны с помощью двухвалентного мостика -C₁₋₈-алифатический-. Предпочтительными примерами -C₁₋₈-алифатический-арила являются

-CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-C₆H₅, и -CH=CH-C₆H₅. Дополнительно, -

C₃₋₈-циклоалифатический-C₁₋₈-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический-арил или -C₃₋₈-циклоалифатический-гетероарил обозначает, что остатки -C₁₋₈-алифатический, -арил или -гетероарил соответственно связаны с помощью двухвалентного мостика -C₃₋₈-циклоалифатический-. Предпочтительным примером -C₃₋₈-циклоалифатического-арила является -циклопропил-фенил.

R₁ и R₂, независимо друг от друга, предпочтительно представляют собой -H; -

C₁₋₆-алифатический; -C₃₋₈-циклоалифатический, -C₁₋₆-алифатический-арил, -

C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический или -C₁₋₆-алифатический-гетероарил;

или остатки R₁ и R₂ вместе образуют кольцо и представляют собой -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₁CH₂CH₂- или -(CH₂)₃₋₆-.

Более предпочтительно, если R₁ и R₂, независимо друг от друга, представляют собой -H; -C₁₋₅-алифатический; или остатки R₁ и R₂ вместе образуют кольцо и представляют собой -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₁-CH₂CH₂- или -(CH₂)₃₋₆-, где R₁₁ предпочтительно представляет собой -H или -C₁₋₅-алифатический.

Особенно предпочтительными являются соединения, в которых R₁ и R₂, независимо друг от друга, представляют собой -CH₃ или -H, где R₁ и R₂ не представляют собой -H одновременно; или R₁ и R₂ образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₄-.

Наиболее предпочтительными являются соединения, в которых R_1 и R_2 представляют собой $-CH_2$.

R_3 предпочтительно представляет собой $-C_{1-8}$ -алифатический, -
 5 C_{3-8} -циклоалифатический, -арил, -гетероарил; или представляет собой -арил, -гетероарил или $-C_{3-8}$ -циклоалифатический, соответственно связанный с помощью -
 C_{1-3} -алифатической группы.

Особенно предпочтительно, если R_3 представляет собой -этил, -пропил, -бутил, -
 10 пентил, -гексил, -гептил, -циклопентил, -циклогексил, -фенил, -бензил, -нафтил, -
 антраценил, -тиофенил, -бензотиофенил, -фурил, -бензофуранил, -бензодиоксоланил,
 -индолил, -инданил, -бензодиоксанил, -пирролил, -пиридил, -пиримидил или -пиразинил,
 соответственно незамещенный или моно- или полизамещенный; -
 C_{5-6} -циклоалифатический, -фенил, -нафтил, -антраценил, -тиофенил, -бензотиофенил,
 15 -пиридил, -фурил, -бензофуранил, -бензодиоксоланил, -индолил, -инданил, -
 бензодиоксанил, -пирролил, -пиримидил, -триазилил или -пиразинил, соответственно
 незамещенный или моно- или полизамещенный, связанный с помощью насыщенной,
 неразветвленной $-C_{1-3}$ -алифатической группы.

Более предпочтительно, если R_3 представляет собой -пропил, -бутил, -пентил, -гексил,
 20 -фенил, -фурил, -тиофенил, -нафтил, -бензил, -бензофуранил, -индолил, -инданил, -
 бензодиоксанил, -бензодиоксоланил, -пиридил, -пиримидил, -пиразинил, -триазилил
 или -бензотиофенил, соответственно незамещенный или моно- или полизамещенный;
 -фенил, -фурил или -тиофенил, соответственно незамещенный или моно- или
 25 полизамещенный, связанный с помощью насыщенной, неразветвленной -
 C_{1-3} -алифатической группы.

Кроме того, предпочтительно, если R_3 представляет собой -пропил, -бутил, -пентил,
 -гексил, -фенил, -фенетил, -тиофенил, -пиридил, -триазилил, -бензотиофенил или -бензил,
 соответственно замещенный или незамещенный, особенно предпочтительно
 30 представляет собой -пропил, -3-метоксипропил, -бутил, -пентил, -гексил, -фенил, -3-
 метилфенил, -3-фторфенил, -бензо[1,3]-диоксолил, -тиенил, -бензотиофенил, -4-
 хлорбензил, -бензил, -3-хлорбензил, -4-метилбензил, -2-хлорбензил, -4-фторбензил, -3-
 метилбензил, -2-метилбензил, -3-фторбензил, -2-фторбензил, -1-метил-1,2,4-триазилил
 или -фенетил.

Особенно предпочтительно, если R_3 представляет собой -бутил, -этил, -3-
 35 метоксипропил, -бензотиофенил, -фенил, -3-метилфенил, -3-фторфенил, -бензо[1,3]-
 диоксолил, -бензил, -1-метил-1,2,4-триазилил, -тиенил или -фенетил.

Наиболее предпочтительно, если R_3 представляет собой -фенил, -бензил или -фенетил,
 соответственно незамещенный или моно- или полизамещенный на кольце; -
 40 C_{1-5} -алифатический, $-C_{4-6}$ -циклоалифатический, -пиридил, -тиенил, -тиазилил, -
 имидазолил, -1,2,4 триазилил или -бензимидазолил, незамещенный или моно- или
 полизамещенный.

Особенно предпочтительно, если R_3 представляет собой -фенил, -бензил, -фенетил,
 45 -тиенил, -пиридил, -тиазилил, -имидазолил, -1,2,4 триазилил, -бензимидазолил или -
 бензил, незамещенный или моно- или полизамещенный с помощью -F, -Cl, -Br, -CN, -
 CH_3 , $-C_2H_5$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ или $-N(CH_3)_2$; -этила, -н-пропила,
 -2-пропила, -аллила, -н-бутила, -изо-бутила, -втор-бутила, -трет-бутла, -н-пентила, -

изо-пентила, -нео-пентила, -н-гексила, -циклопентила или -циклогексила, соответственно незамещенного или моно- или полизамещенного с помощью -ОН, -ОСН₃ или -ОС₂Н₅, где -тиенил, -пиридил, -тиазолил, -имидазолил, -1,2,4-триазолил и -бензимидазолил предпочтительно незамещены.

Особенно предпочтительно, если R₃ представляет собой -фенил, незамещенный или моно-замещенный с помощью -F,

-Cl, -CN, -CH₃; -тиенила; -этила, -н-пропила или -н-бутила, незамещенного или моно- или полизамещенного с помощью -ОСН₃, -ОН или -ОС₂Н₅, в особенности, с помощью -ОСН₃.

R₄ предпочтительно представляет собой -H; -C₁₋₆-алифатический, -арил, -гетероарил, -C₁₋₆-алифатический-арил, -C₁₋₆-алифатический-гетероарил или -C₁₋₆-алифатический-циклоалифатический, -COR₁₂ или -SO₂R₁₂. Особенно предпочтительно, если R₄ представляет собой -H.

Предпочтительно, если R₅ и R₅' соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl,

-Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, или -R₀; или R₅ и R₅' совместно представляют собой =O. Более предпочтительно, если R₅ и R₅' соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -C₁₋₆-алифатический, -C₃₋₈

-пиклоалифатический, -арил, -гетероарил, -C₁₋₆-алифатический-арил, -C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-ЦИклоалифатический, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)OR₀, -COOR₁₃, -CONR₁₃ или -OR₁₃.

В предпочтительном варианте осуществления R₅ и R₅' представляют собой -H. В другом предпочтительном варианте осуществления R₅ представляет собой -H и R₅' отличается от -H. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R₅ и R₅' отличаются от -H.

Дополнительно, предпочтительно, если R₅ представляет собой -H, -C₁₋₅-алифатический или -COOR₁₃. Особенно предпочтительно, если R₅ представляет собой -CH₃, -CH₂ОН, -COОН или -COOСН₃. Наиболее предпочтительно, если R₅ представляет собой -H.

Предпочтительно, R₆ и R₆' соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(O)NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃,

-C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, или -R₀; или R₆ и R₆' совместно представляют собой =O. Предпочтительно, R₆ и R₆' соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃,

-SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -C₁₋₅-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический, -арил- или гетероарил; или -арил, -C₃₋₈-циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью C₁₋₃-алифатический; или R₅ и

R_6 предпочтительно вместе представляют собой $-(CH_2)_n-$ с $n=2, 3, 4, 5$ или 6 , где отдельные атомы водорода также могут быть заменены $-F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_{13}, -CN$ или $-C_{1-5}$ -алифатический.

В предпочтительном варианте осуществления R_6 и R_6' представляют собой $-H$. В другом предпочтительном варианте осуществления R_6 представляет собой $-H$ и R_6' отличается от $-H$. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R_6 и R_6' отличаются от $-H$.

Соединения, в которых R_6 представляет собой $-H, -C_{1-5}$ -алифатический, -арил или -арил, связанный с помощью

$-C_{1-3}$ -алифатической группы (мостика), также являются предпочтительными.

Особенно предпочтительно, если R_6 представляет собой

$-H, -CH_3, -\text{фенил}$ или $-\text{бензил}$. Наиболее предпочтительно, если R_6 представляет собой $-H$.

R_7, R_8, R_9 и R_{10} , соответственно независимо друг от друга, предпочтительно представляют собой $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_{13}, -SR_{13}, -SO_2R_{13}, -SO_2OR_{13}, -CN, -COOR_{13}, -NR_{14}R_{15}; -C_{1-5}$ -алифатический, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический; -арил или -гетероарил; или -арил, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью $-C_{1-3}$ -алифатический.

Более предпочтительно, если R_7, R_8, R_9 и R_{10} , соответственно независимо друг от друга, представляют собой $-H, -\text{метил}, -\text{этил}, -\text{пропил}, -\text{бутил}, -\text{пиридил}, -\text{О-бензил}, -F, -Cl, -Br, -I, -CF_3, -OH, -OCH_3, -NH_2, -COOH, -CO-OCH_3, -NHCH_3, -N(CH_3)_2$ или $-NO_2$.

Особенно предпочтительно, если R_7, R_8, R_9 и R_{10} , соответственно независимо друг от друга, представляют собой $-H, -F, -OH, -CH_3, -Cl, -OCH_3, -Br$ или $-NO_2$.

В предпочтительном варианте осуществления R_7, R_8, R_9 и R_{10} представляют собой $-H$.

В другом предпочтительном варианте осуществления три из остатков R_7, R_8, R_9 и R_{10} представляют собой $-H$ и оставшийся остаток, предпочтительно R_8 или R_9 , отличается от $-H$, предпочтительно представляет собой $-F, -Cl, -OH$ или $-OCH_3$.

В другом предпочтительном варианте осуществления два из остатков R_7, R_8, R_9 и R_{10} представляют собой $-H$ и два оставшихся остатка отличаются от $-H$.

R_{11} предпочтительно представляет собой $-H, -C_{1-5}$ -алифатический, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический, -арил, -гетероарил, $-C_{1-6}$ -алифатический-арил, $-C_{1-6}$ -алифатический- $-C_{3-8}$ -циклоалифатический, $-C_{1-6}$ -алифатический-гетероарил, $-C(=O)$ арил,

$-C(=O)$ гетероарил, или $-C(=O)C_{1-6}$ -алифатический,

R_{12} предпочтительно представляет собой $-H, -C_{1-5}$ -алифатический, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический, -арил- или -гетероарил, или

-арил, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью $-C_{1-3}$ -алифатический, или представляет собой

$-OR_{13}$ или $-NR_{14}R_{15}$. Особенно предпочтительно, если R_{12} представляет собой -арил, предпочтительно фенил, связанный с помощью

-C₂-алифатический, предпочтительно с помощью -CH₂CH₂- или -CH=CH-.

R₁₃ предпочтительно представляет собой -H, -C₁₋₅-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический, -арил или -гетероарил; или

-арил, -C₃₋₈-циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью -C₁₋₃-алифатический.

R₁₄ и R₁₅, независимо друг от друга, предпочтительно представляют собой -H, -C₁₋₅-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический, -арил или -гетероарил; или -арил, -C₃₋₈-циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью -C₁₋₃-алифатический; или R₁₄ и R₁₅ вместе образуют -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂N-R₁₆CH₂CH₂- или -(CH₂)₃₋₆-.

R₁₆ предпочтительно представляет собой -H или -C₁₋₅-алифатический.

R₁₈ и R₁₉ независимо друг от друга предпочтительно представляют собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂,

-CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -S(=O)₂NR₁₄R₁₅, -CN, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃, -C(=O)NR₀OR₀, -NR₁₄R₁₅, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHC(=O)OR₀, -NHS(=O)₁₋₂R₀, или -R₀; или R₁₈ и R₁₉ вместе представляют собой =O.

Предпочтительно, R₁₈ и R₁₉ соответственно независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -NO₂, -CF₃, -OR₁₃, -SR₁₃, -S(=O)₂R₁₃, -S(=O)₂OR₁₃, -CN, -COOR₁₃, -NR₁₄R₁₅, -C₁₋₅-алифатический, -C₁₋₅-алифатический-ОН, -C₃₋₈-циклоалифатический, -арил или -гетероарил; или -арил, -C₃₋₈-циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью -C₁₋₃-алифатический. Более предпочтительно, если, R₁₈ и R₁₉, соответственно независимо друг от друга, представляют собой -H, -C₁₋₅-алифатический, -C₃₋₈-циклоалифатический, -арил или -гетероарил; или -арил, -C₃₋₈-циклоалифатический или -гетероарил, соответственно связанный с помощью -C₁₋₃-алифатический.

В предпочтительном варианте осуществления R₁₈ и R₁₉ представляют собой -H. В другом предпочтительном варианте осуществления R₁₈ представляет собой -H и R₁₉ отличается от -H. В другом предпочтительном варианте осуществления оба R₁₈ и R₁₉ отличаются от -H.

В контексте настоящего описания, углеводородные остатки подразделяются на алифатические углеводородные остатки и ароматические углеводородные остатки.

Алифатические углеводородные остатки сами подразделяются на алифатические углеводородные остатки (= "алифатический") и циклические алифатические углеводородные остатки, то есть алициклические углеводородные остатки (= "циклоалифатический"). Циклоалифатические соединения могут быть моноциклическими или полициклическими. Алициклические углеводородные остатки ("циклоалифатический") включают как чистые алифатические карбоциклы, так и алифатические гетероциклы, то есть - если специально не указано иначе - "циклоалифатический" включает чистые алифатические карбоциклы (например, циклогексил), чистые алифатические гетероциклы (например, пиперидил или пиперазил), а также неароматические, полициклические, возможно смешанные, системы (например, декалинил, декагидрохинолинил).

Ароматические углеводороды сами подразделяют на карбоциклические

ароматические углеводороды ("арил") и гетероциклические ароматические углеводороды ("гетероарил").

Классификация полициклических, по меньшей мере частично ароматических, систем предпочтительно зависит от того, имеет ли по меньшей мере одно ароматическое кольцо полициклической системы по меньшей мере один гетероатом (обычно N, O или S) в кольце. Если по меньшей мере один такой гетероатом присутствует в таком кольце, то оно предпочтительно обозначается как "гетероарил" (даже если дополнительное карбоциклическое ароматическое или неароматическое кольцо с или без гетероатома возможно присутствует в качестве дополнительно присутствующего цикла полициклической системы); если такой гетероатом не присутствует в любых возможных нескольких ароматических кольцах полициклической системы, то оно предпочтительно обозначается как "арил" (даже если присутствует кольцевой гетероатом в возможном дополнительно присутствующем неароматическом цикле полициклической системы).

Таким образом, для циклических заместителей применяется следующий приоритет при классификации; гетероарил > арил > циклоалифатический.

Для целей настоящего изобретения, моновалентные и поливалентные, то есть двухвалентные, углеводородные остатки не различаются концептуально, то есть, в зависимости от контекста, "C₁₋₃-алифатический" охватывает, например, -C₁₋₃-алкил, -C₁₋₃-алкенил и -C₁₋₃-алкинил, а также, например, -C₁₋₃-алкилен-, -C₁₋₃-алкенилен- и C₁₋₃-алкинилен.

Алифатический предпочтительно представляет собой соответственно разветвленный или неразветвленный, насыщенный или моно- или полиненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный, алифатический углеводородный остаток. Если алифатический является моно-или полизамещенным, то заместители выбирают независимо друг от друга из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Таким образом, "алифатический" охватывает ациклические насыщенные или ненасыщенные углеводородные остатки, которые могут быть разветвленными или неразветвленными, то есть алканилы, алкенилы и алкинилы. В этом случае, алкенилы имеют по меньшей мере одну C=C двойную связь и алкинилы имеют по меньшей мере одну C≡C тройную связь. Предпочтительные незамещенные моновалентные алифатические включают -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃; а также -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ и -CH=CHCH=CH₂. Предпочтительные незамещенные двухвалентные алифатические включают -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- и -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; а также -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- и -C≡CCH₂-.

Предпочтительные замещенные моновалентные алифатические включают -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHONCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃ и -CH₂N(CH₃)₂. Предпочтительные замещенные двухвалентные алифатические

включают $-\text{CF}_2-$, $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$, $-\text{CHOHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2-$. Особенно предпочтительными являются -метил-, -этил-, -н-пропил- и -н-бутил-.

Циклоалифатический предпочтительно представляет собой соответственно насыщенный или моно- или полиненасыщенный, незамещенный или моно- или полизамещенный, алифатический (то есть неароматический), моно- или полициклический углеводородный остаток. Количество кольцевых атомов углерода предпочтительно находится в указанном диапазоне (то есть " C_{3-8} -циклоалифатический" предпочтительно имеет 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов углерода). Для целей настоящего изобретения, " C_{3-8} -циклоалифатический" предпочтительно представляет собой циклический углеводород с 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевыми атомами углерода, насыщенный или ненасыщенный, но не ароматический, где возможно один или два атома углерода заменены независимо друг от друга гетероатомом S, N или O. Если циклоалкил является моно- или полизамещенным, то заместители выбирают независимо друг от друга из группы, включающей $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CHO}$, $=\text{O}$, $-\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{OC}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_0$,

$-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}_0$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NH}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_0$, $-\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_3$, $-\text{N}^+(\text{R}_0)_2\text{O}^-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}_0$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_0)_2$, $-\text{Si}(\text{R}_0)_3$, $-\text{PO}(\text{OR}_0)_2$. Благоприятно, C_{3-8} -циклоалифатический выбирают из группы, включающей циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил, а также тетрагидропиранил, диоксанил, диоксоланил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиразолинонил и пирролидинил.

В связи с "алифатическим" или "циклоалифатическим", "моно- или полизамещенный" предпочтительно обозначает моно- или полизамещение, например, моно-, ди-, три- или 4-замещение, одного или нескольких атомов водорода с помощью $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ -алкила, $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -алкила, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHC}_{1-6}$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ -алкила или $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$. Особенно предпочтительными заместителями являются $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$.

Полизамещенные остатки охватывают такие остатки, которые полизамещены, например, два или три раза на разных атомах или на одних и тех же атомах например, три раза на одном и том же C-атоме, как в случае $-\text{CF}_3$ или $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, или на различных сайтах, как в случае $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Полизамещение может осуществляться с помощью одинаковых или различных заместителей. Сам заместитель также может быть замещен. Таким образом, -Оалифатический также охватывает, в частности, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. Предпочтительно, если алифатический или циклоалифатический замещен с помощью $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ или $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Наиболее предпочтительно, если алифатический или циклоалифатический замещен с помощью $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OC}_2\text{H}_5$.

Арил предпочтительно соответственно независимо представляет собой карбоциклическую кольцевую систему по меньшей мере с одним ароматическим кольцом, но без гетероатомов в этом кольце, где арильные остатки возможно могут быть сопряжены с дополнительными насыщенными, (частично) ненасыщенными или ароматическими кольцевыми системами и каждый арильный остаток может

присутствовать в незамещенной или моно- или полизамещенной форме, где арильные заместители являются одинаковыми или разными и могут находиться в любом желательном и возможном положении арила. Предпочтительными арилами являются фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, фторантенил, фторенил, инданил и тетралинил.

5 Особенно предпочтительными являются фенил и нафтил. Если арил моно- или полизамещен, то арильные заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом желательном и возможном положении арила, и выбирают независимо друг от друга из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O
10 (CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(=O)₃, -N⁺(=O)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO
15 (OR₀)₂. Предпочтительными замещенными арилами являются 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2,3-дифторфенил, 2,4-дифторфенил, 3,4-дифторфенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2,3-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 2-метокси-фенил, 3-метокси-фенил, 4-метокси-фенил, 2,3-диметокси-фенил, 2,4-диметокси-фенил, 3,4-диметокси-фенил, 2-метил-фенил, 3-метил-фенил, 4-метил-фенил, 2,3-диметил-фенил,
20 2,4-диметил-фенил и 3,4-диметил-фенил.

Гетероарил предпочтительно представляет собой 5-ти, 6-ти или 7-ми членный циклический ароматический остаток, который содержит 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, где гетероатомы, одинаковые или разные, представляют собой азот, кислород или серу, и гетероцикл может быть незамещенным или моно- или полизамещенным; где, в случае
25 замещения на гетероцикле, заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом желательном и возможном положении гетероарила; и где гетероцикл также может быть частью би- или полициклической системы. "Гетероарил" предпочтительно выбирают из группы, включающей пирролил, индолил, фурил (фуранил), бензофуранил, тиенил (тиофенил), бензотиенил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензотриазолил, бензодиоксоланил, бензодиоксанил, фталазинил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазоил, пиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, индазолил, пуринил, индолизинил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, карбазолил, феназинил, фенотиазинил или оксадиазолил, где связывание может осуществляться с помощью
35 любого желательного и возможного кольцевого члена гетероарильного остатка. Если гетероарил моно- или полизамещен, то гетероарильные заместители могут быть одинаковыми или разными и могут находиться в любом желательном и возможном положении гетероарила, и выбирают независимо друг от друга из группы, включающей -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂,
40 -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O⁻, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(=O)₃, -N⁺(=O)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂.
45

По отношению к "арилу" или "гетероарилу", "моно- или полизамещенный" обозначает моно- или полизамещение, например, двух-, трех-, 4- или 5-замещение, одного или нескольких атомов водорода кольцевой системы.

Особенно предпочтительными являются (гетеро)арильные заместители, выбранные независимо друг от друга из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(=O)₃, -N+(=R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O или -R₀. Предпочтительными заместителями являются -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-алкил, -O-C(=O)-C₁₋₆-алкил, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-алкил, -H(C₁₋₆-алкил)₂, -C(=O)OC₁₋₆-алкил или -C(=O)OH. Особенно предпочтительными заместителями являются -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ и -C(=O)OH.

Соединения в соответствии с изобретением могут присутствовать в форме отдельного стереоизомера или их смеси, свободных соединений и/или их физиологически совместимых солей и/или сольватов.

Соединения в соответствии с изобретением на циклогексановом кольце представлены в форме стереоизомеров, в зависимости от характера замещения (цис/транс, Z/E или син/анти изомеры).

В предпочтительном варианте осуществления, диастереомерный избыток цис-изомера составляет по меньшей мере 50% ди, более предпочтительно, по меньшей мере 75% ди, более предпочтительно, по меньшей мере 90% ди, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% ди, и в особенности, по меньшей мере 99% ди. В другом предпочтительном варианте осуществления, диастереомерный избыток транс-изомера составляет по меньшей мере 50% ди, более предпочтительно, по меньшей мере 75% ди, более предпочтительно, по меньшей мере 90% ди, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% ди, и в особенности, по меньшей мере 99% ди. Два диастереомера отличаются своей полярностью, и, следовательно, в дальнейшем, неполярный диастереомер отличается от полярного диастереомера. Два диастереомера (в случае двух стерео центров) присутствуют в форме энантиомерных пар (RR+SS или RS+SR).

Подходящие методы разделения изомеров (диастереомеров) известны специалисту в данной области техники. В качестве примеров могут быть указаны колоночная хроматография, препаративная ВЭЖХ и процессы кристаллизации. Полярность, например, отвечает за последовательность, в которой два диастереомера элюируются при тонкослойной хроматографии (без условий с обращенной фазой).

Соединения в соответствии с изобретением могут быть хиральными или ахиральными, в зависимости от схемы замещения.

Если соединения в соответствии с изобретением являются хиральными, то они предпочтительно присутствуют в виде рацемата или в концентрированной форме энантиомера. В предпочтительном варианте осуществления энантиомерный избыток (эи) S-энантиомера составляет по меньшей мере 50% эи, более предпочтительно, по меньшей мере 75% эи, более предпочтительно, по меньшей мере 90% эи, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% эи, и в особенности, по меньшей мере 99% эи. В другом предпочтительном варианте осуществления, энантиомерный избыток (эи) R-энантиомера составляет по меньшей мере 50% эи, более предпочтительно, по меньшей мере 75% эи, более предпочтительно, по меньшей мере 90% эи, наиболее предпочтительно, по меньшей мере 95% эи, и в особенности, по меньшей мере 99% эи.

Подходящие методы разделения энантиомеров известны специалисту в данной области техники. В качестве примеров могут быть упомянуты препаративная ВЭЖХ на хиральных неподвижных фазах и превращение в диастереомерные промежуточные соединения. Превращение в диастереомерные промежуточные соединения может осуществляться, например, в виде образования соли с помощью хиральных, энантиомер-чистых кислот. После разделения таким образом образованных диастереомеров, соль

затем может быть превращена в свободное основание или снова в другую соль.

Если специально не указано иначе, то каждая ссылка на соединения в соответствии с изобретением охватывает все соединения (например, стереоизомеры, диастереомеры, энантиомеры) в любом желательном соотношении компонентов смеси.

5 Если специально не указано иначе, то каждая ссылка на соединения в соответствии с изобретением охватывает свободные соединения (то есть формы, которые не присутствуют в форме соли) и все физиологически совместимые соли.

Для целей настоящей заявки, физиологически совместимые соли соединений в соответствии с изобретением присутствуют в виде солей с анионами или кислотами
10 соответствующего соединения с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физиологически совместимыми - в особенности, при введении людям и/или млекопитающим.

Примерами физиологически совместимых солей указанных кислот являются соли: соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты, метан сульфоновой
15 кислоты, муравьиной кислоты, уксусной кислоты, щавелевой кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, миндальной кислоты, фумаровой кислоты, молочной кислоты, лимонной кислоты, глутаминовой кислоты, сахариновой кислоты, монометил себаценовой кислоты, 5-оксо-пролина, гексан-1-сульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, 2-, 3- или 4-аминобензойной кислоты, 2,4,6-триметил бензойной
20 кислоты, α -липоновой кислоты, ацетилглицина, ацетилсалициловой кислоты, гиппуровой кислоты и/или аспарагиновой кислоты. Особенно предпочтительными являются гидрохлорид, цитрат и полуцитрат.

Физиологически совместимые соли с катионами или основаниями представляют собой соли соответствующего соединения - в качестве аниона по меньшей мере с одним,
25 предпочтительно неорганическим, катионом, которые являются физиологически совместимыми - в особенности, при введении людям и/или млекопитающим. Особенно предпочтительными являются соли щелочных и щелочноземельных металлов, а также соли аммония, но, в особенности, соли (моно-) или (ди-) натрия, (моно-) или (ди-) калия, магния или кальция.

30 Соединения в соответствии с изобретением определяются с помощью заместителей, например, с помощью R_1 , R_2 и R_3 (заместители первого поколения), которые сами возможно замещены (заместители второго поколения), В зависимости от определения, эти заместители заместителей сами могут быть опять замещены (заместители третьего поколения). Если, например, $Y_1 = -R_0$, где $-R_0 = -C_{1-8}$ -алифатический (заместитель первого
35 поколения), то $-C_{1-8}$ -алифатический сам может быть замещен, например, с помощью $-OR_0$, где $R_0 =$ -арил (заместитель второго поколения). Это обеспечивает функциональную группу C_{1-8} -алифатический-Оарил. -Арил потом может быть в свою очередь сам замещен, например, с помощью $-Cl$ (заместитель третьего поколения). В таком случае
40 это обеспечивает итоговую функциональную группу $-C_{1-8}$ -алифатический-Оарил-Cl.

В предпочтительном варианте осуществления, заместители третьего поколения не могут быть снова замещены, то есть не будет существовать заместителей четвертого поколения.

В другом предпочтительном варианте осуществления, заместители второго поколения
45 не могут быть снова замещены, то есть уже не будет существовать заместителей третьего поколения. Другими словами, в этом варианте осуществления функциональные группы для R_0 - R_{19} возможно могут быть соответственно замещены, но соответствующие заместители сами не могут быть снова замещены.

В другом предпочтительном варианте осуществления, заместители первого поколения не могут быть снова замещены, то есть не будет существовать ни заместителей второго поколения, ни заместителей третьего поколения. Другими словами, в этом варианте осуществления функциональные группы для R_0 - R_{19} соответственно не замещены.

Предпочтительными являются соединения, где "алифатический, замещенный" или "циклоалифатический, замещенный" обозначает алифатический или циклоалифатический, замещенный с помощью -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ или -N(CH₃)₂; и "арил, замещенный" или "гетероарил, замещенный" обозначает арил или гетероарил, замещенный с помощью -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₂, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ или -N(CH₃)₂, в форме рацемата; энантиомеров, диастереомеров, смесей энантиомеров или диастереомеров или одного энантиомера или диастереомера; оснований и/или солей физиологически совместимых солей или катионов.

Для предпочтительного варианта осуществления соединений в соответствии с изобретением, подразумевается, что R_1 и R_2 вместе образуют кольцо и представляют собой -CH₂CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Особенно предпочтительными являются соединения, в которых R_1 и R_2 образуют кольцо и совместно представляют собой -CH₂CH₂CH₂-.

Кроме того, также предпочтительны соединения, в которых R_3 представляет собой фенил, бензил или фенетил, соответственно незамещенный или моно- или полизамещенный на кольце; -C₁₋₅-алкил, незамещенный или моно- или полизамещенный; -C₄₋₆-циклоалкил, незамещенный или моно- или полизамещенный; -пиридил, -тиенил, -тиазолил, -имидазолил, -1,2,4-триазолил или -бензимидазолил, незамещенный или моно- или полизамещенный.

Особенно предпочтительными являются соединения, в которых R_3 представляет собой -фенил, -бензил, -фенетил, -тиенил, -пиридил, -тиазолил, -имидазолил, -1,2,4-триазолил, -бензимидазолил или -бензил, незамещенный или моно- или полизамещенный с помощью -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ или -N(CH₃)₂; -этила, -н-пропила, -2-пропила, -аллила, -н-бутила, -изо-бутила, -втор-бутила, -трет-бутила, -н-пентила, -изо-пентила, -нео-пентила, -н-гексила, -циклопентила или -циклогексила, соответственно незамещенного или моно- или полизамещенного с помощью -OH, -OCH₃ или -OC₂H₅, где -тиенил, -пиридил, -тиазолил, -имидазолил, -1,2,4-триазолил и -бензимидазолил предпочтительно незамещены; в особенности, -фенил, незамещенный или моно- замещенный с помощью -F, -Cl, -CN, -CH₃; -тиенила; -этила, -н-пропила или -н-бутила, незамещенного или моно- или полизамещенного с помощью -OCH₃, -OH или -OC₂H₅, в особенности, с помощью -OCH₃.

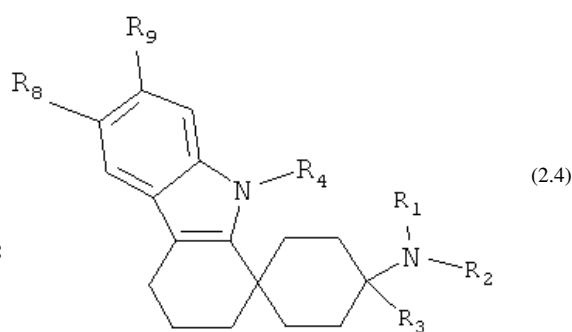
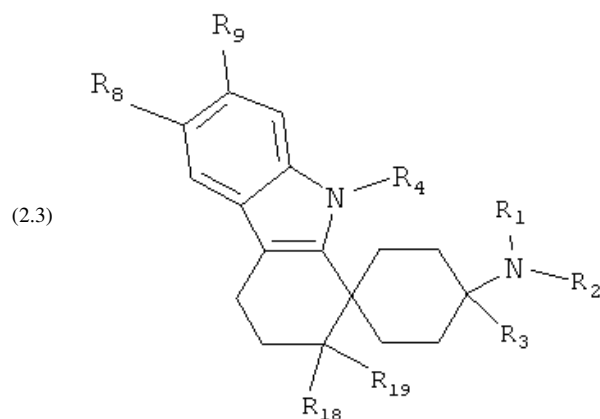
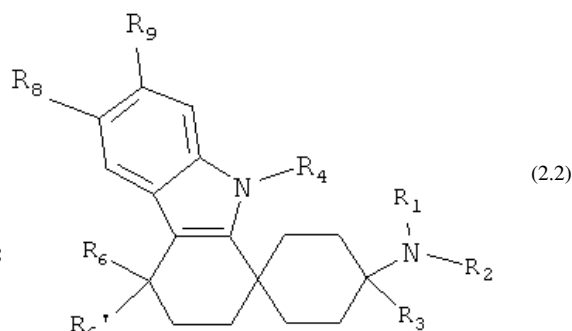
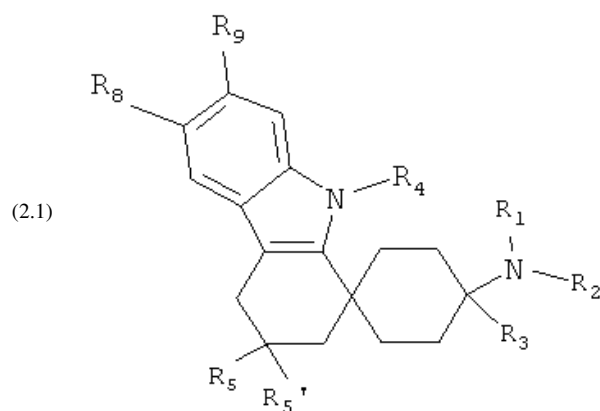
Для предпочтительного варианта осуществления соединений в соответствии с изобретением, подразумевается, что R_5 представляет собой -H, -CH₃, -COOH, -COOCH₃, -CH₂O-фенил, где фенильный остаток сам может быть замещен с помощью -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ или -N(CH₃)₂, или представляет собой -CH₂OH. Особенно предпочтительными являются соединения, в которых R_5 представляет собой H.

Также особенно предпочтительными являются соединения, в которых R_6 может

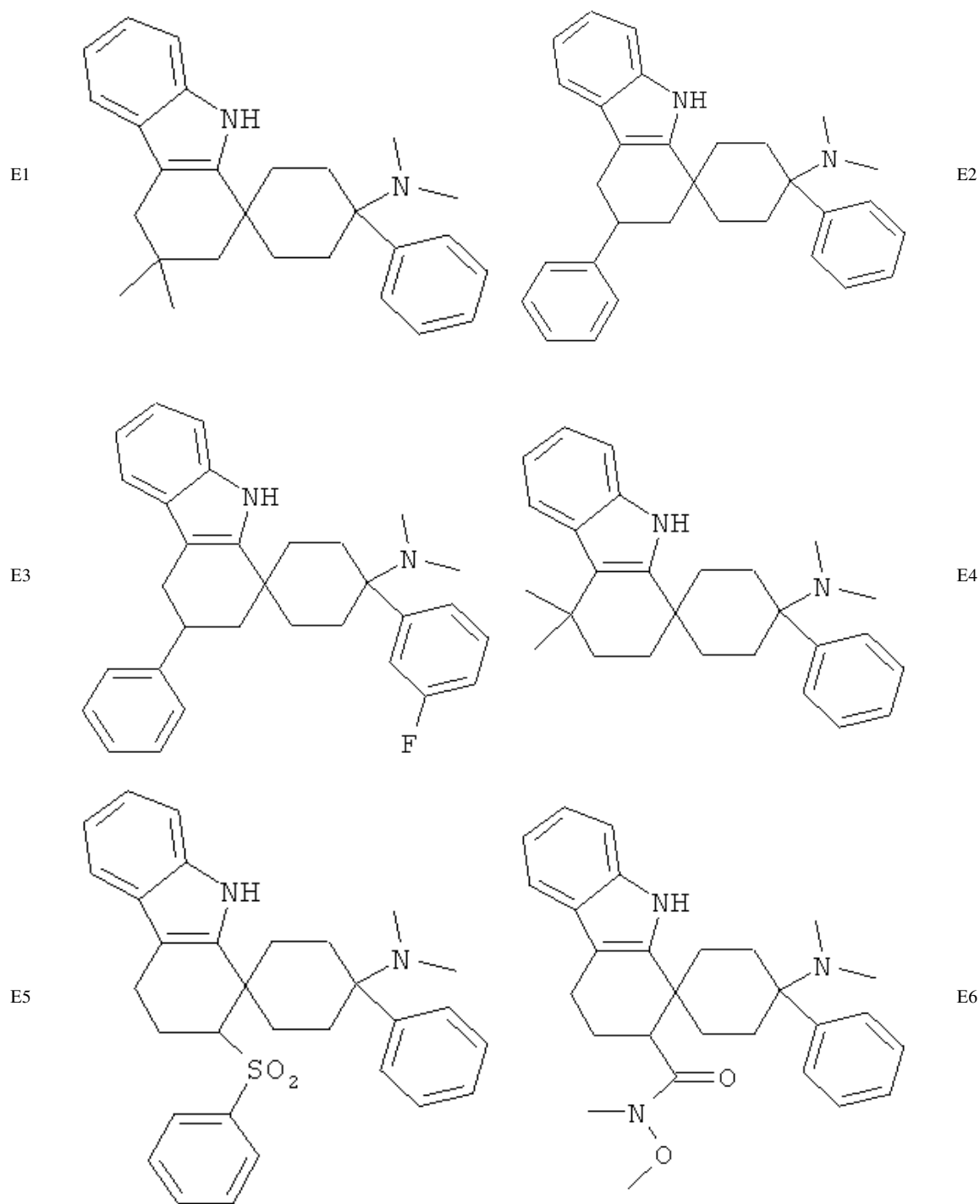
представлять собой -H; -метил, -этил, -CF₃, -бензил или -фенил, где бензильный или фенильный остаток может быть замещен с помощью -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ или -N(CH₃)₂. Особенно предпочтительными являются спироциклические циклогексановые производные, в которых R₆ представляет собой H.

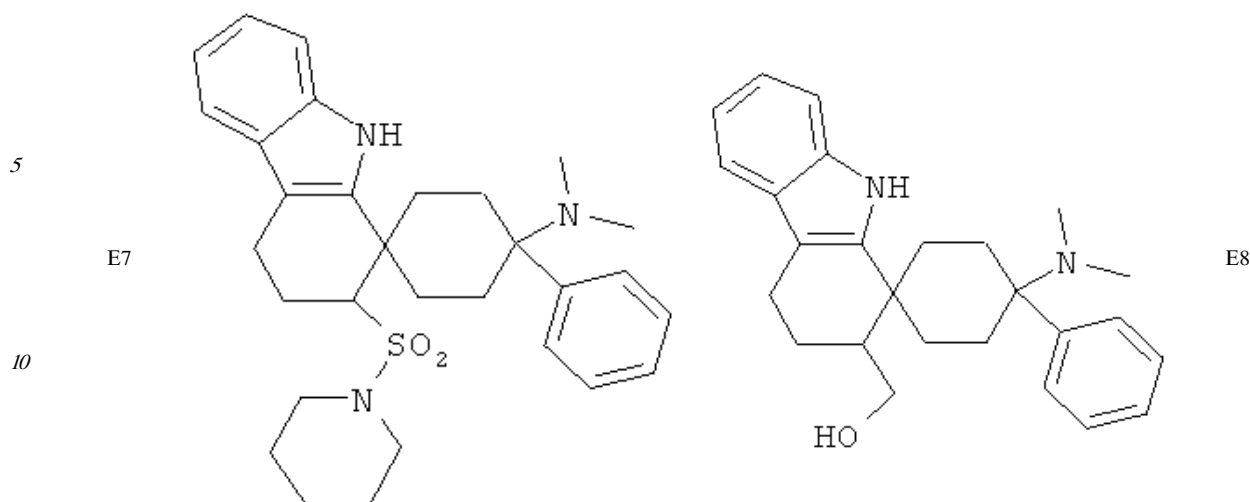
Дополнительно предпочтительными являются соединения, в которых R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо друг от друга представляют собой -H; -C₁₋₅-Алкил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; -F, -Cl, -Br, -I, -CF₃, -OH, -OCH₃, -NH₂, -COOH, -COOCH₃, -NHCH₃, -тиенил, -пиримидинил, -пиридил, -N(CH₃)₂ или -NO₂; предпочтительно один из остатков R₇, R₈, R₉ и R₁₀ представляет собой -H; -C₁₋₅-акил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ или -N(CH₃)₂ или -NO₂, тогда как оставшиеся остатки представляют собой -H; или два из остатков R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо друг от друга представляют собой -H; -C₁₋₅-Алкил, разветвленный или неразветвленный, незамещенный или моно- или полизамещенный; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -COOH, -COOCH₃, -NH₂, -NHCH₃ или -N(CH₃)₂ или -NO₂, тогда как оставшиеся остатки представляют собой -H. Особенно предпочтительными являются спироциклические циклогексановые производные, в которых R₇, R₈, R₉ и R₁₀ независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -OH, -Cl или -OCH₃.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением общих формул (2) имеют общую формулу (2.1) или (2.2) или (2.3) или (2.4):

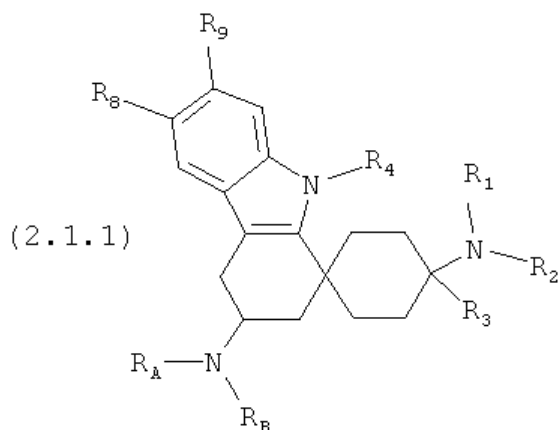


Особенно предпочтительные типичные примеры соединений общих формул (2.1), (2.2), (2.3) или (2.4) представлены ниже:



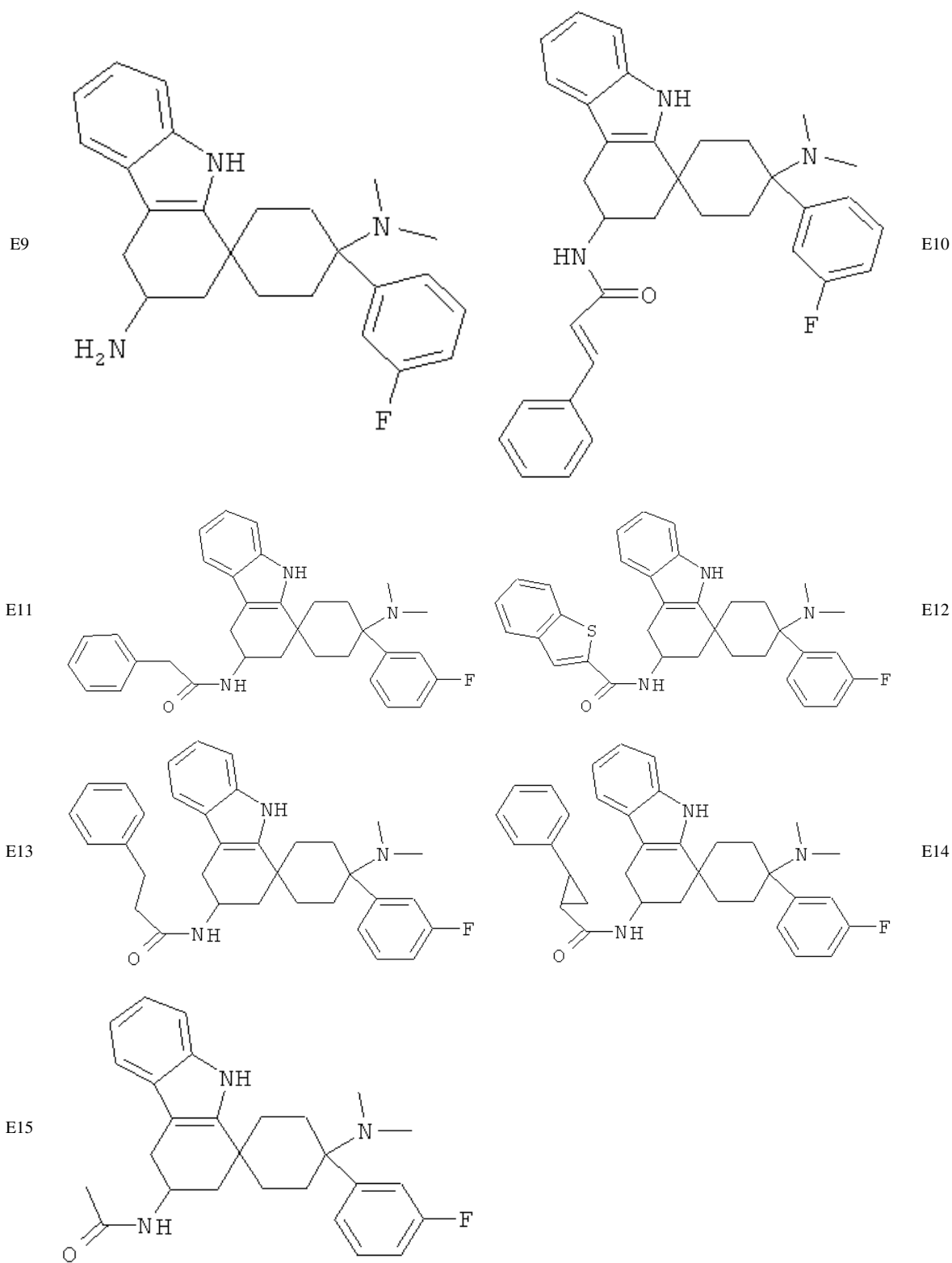


В предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением общих формул (2.1) имеют общую формулу (2.1.1):

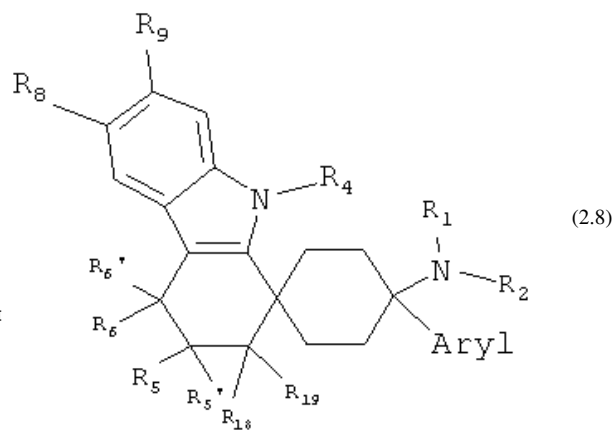
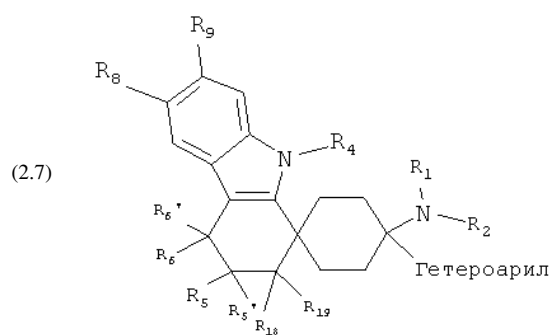
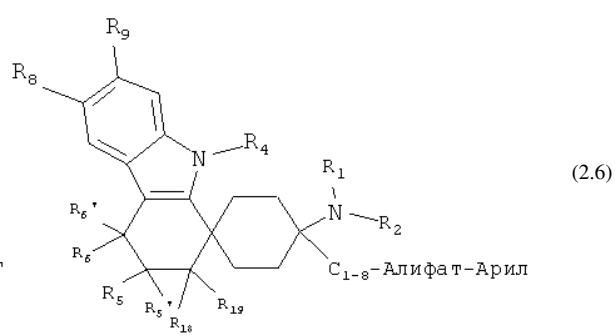
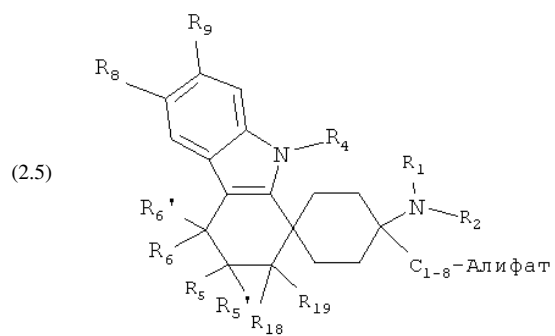


где R_A и R_B выбирают независимо друг от друга из группы, включающей -H, -C₁₋₆-алифатический, -C(=O)-C₁₋₆-алифатический, -C(=O)-C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-C₁₋₆-алифатический-арил, -C(=O)-C₁₋₆-алифатический-гетероарил, -C(=O)-арил, -C(=O)-гетероарил, -C(=O)-NHC₁₋₆-алифатический, -C(=O)-NHC₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-NHC₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-NHC₁₋₆-алифатический-арил, -C(=O)-NHC₁₋₆-алифатический-гетероарил, -C(=O)-NH арил, -C(=O)-NH гетероарил, -C(=O)-N(C₁₋₆-алифатический)₂, -C(=O)-N(C₃₋₈-циклоалифатический)₂, -C(=O)-N(C₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический)₂, -C(=O)N(C₁₋₆-алифатический-арил)₂, -C(=O)-N(C₁₋₆-алифатический-гетероарил)₂, -C(=O)-N(арил)₂, -C(=O)-N(гетероарил)₂, -C(=O)-OC₁₋₆-алифатический, -C(=O)-OC₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-OC₁₋₆-алифатический-C₃₋₈-циклоалифатический, -C(=O)-OC₁₋₆-алифатический-арил, -C(=O)-OC₁₋₆-алифатический-гетероарил, -C(=O)-Оарил и -C(=O)-О гетероарил. Предпочтительно, R_A представляет собой -H и R_B отличается от -H.

Особенно предпочтительные типичные примеры соединений общей формулы (2.1.1) представлены ниже:

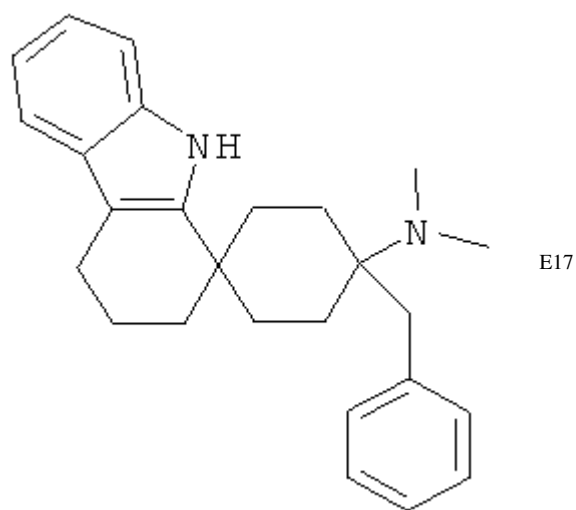
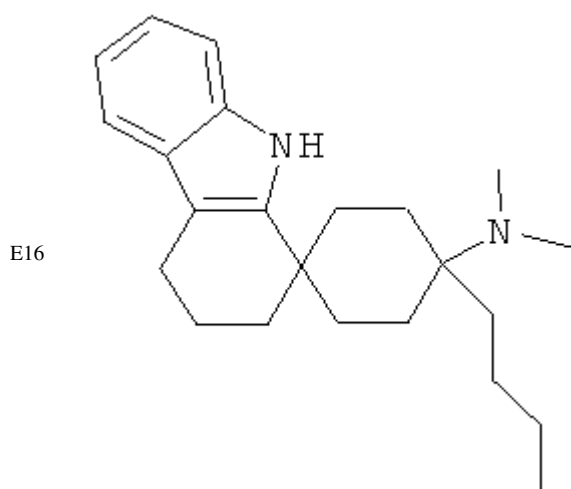


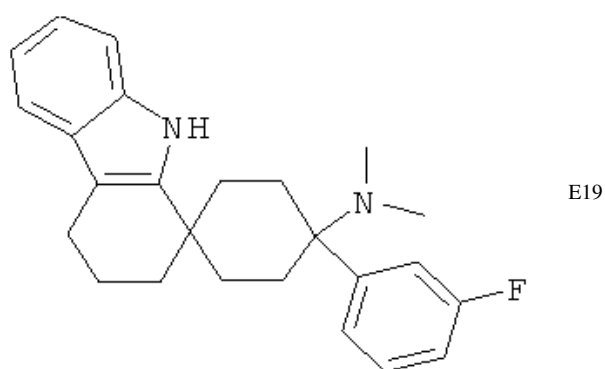
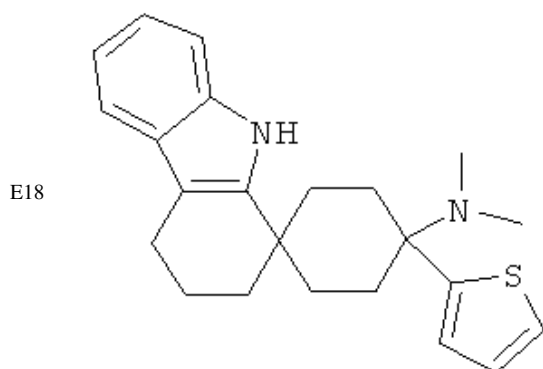
В других предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением общих формул (2) имеют общие формулы (2.5), (2.6), (2.7) или (2.8):



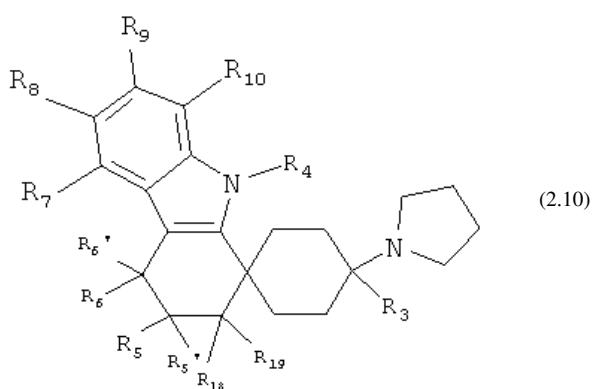
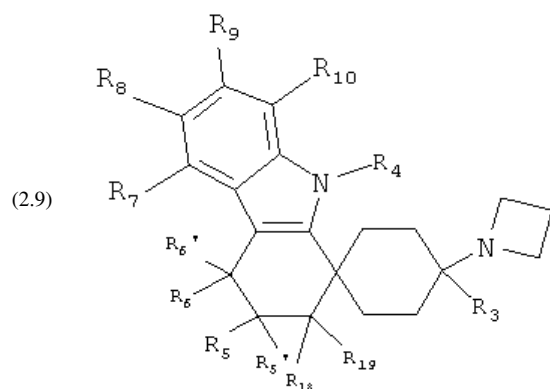
[Алифат = алифатический]

Предпочтительные типичные примеры соединений общих формул (2.5), (2.6), (2.7) или (2.8) представлены ниже:

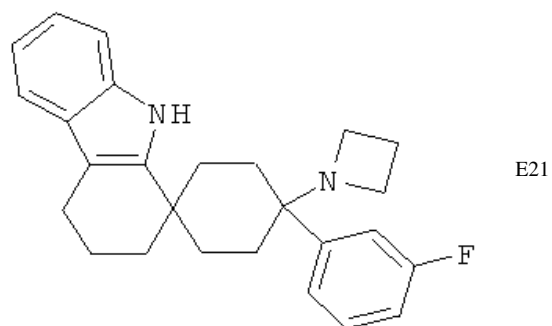
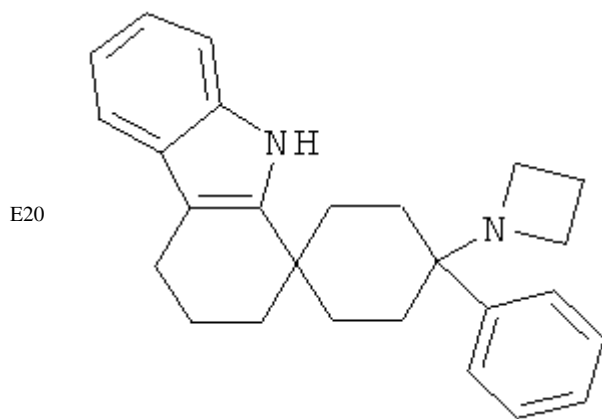




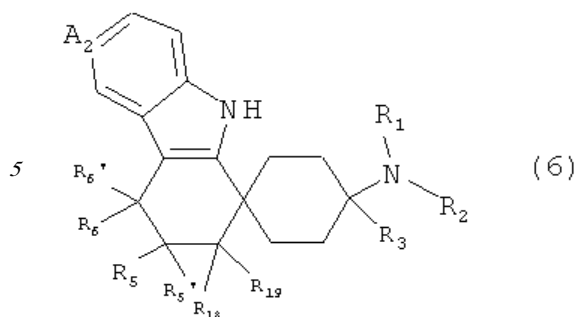
В других предпочтительных вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением общих формул (2) имеют общую формулу (2.9) или (2.10):



Предпочтительные типичные примеры общих формул (2.9) или (2.10) представлены ниже:



Соединения общей формулы (6) особенно предпочтительны в соответствии с изобретением



10 где

A_2 представляет собой $-N=$ или $-CR_8=$,

R_0 соответственно независимо представляет собой $-C_{1-8}$ -алифатический, $-C_{3-12}$ -циклоалифатический, -арил,

-гетероарил, $-C_{1-8}$ -алифатический- C_{3-12} -циклоалифатический, $-C_{1-8}$ -алифатический-арил, $-C_{1-8}$ -алифатический-гетероарил, $-C_{3-8}$ -циклоалифатический- C_{1-8} -алифатический, $-C_{3-8}$ -ииклоалифатический-арил или C_{3-8} -циклоалифатический-гетероарил;

R_1 представляет собой $-CH_3$;

R_2 представляет собой $-H$ или $-CH_3$;

или R_1 и R_2 вместе представляют собой $-(CH_2)_{3-4}-$;

R_3 представляет собой $-C_{1-6}$ -алифатический, -арил, -гетероарил, $-C_{1-6}$ -алифатический-арил или $-C_{1-6}$ -алифатический-гетероарил;

$R_5, R_5', R_6, R_6', R_8, R_{18}$ и R_{19} соответственно независимо друг от друга представляют собой $-H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO_2, -CF_3, -OR_{13}, -SR_{13}, -S(=O)_2R_{13}, -S(=O)_2OR_{13}, -S(=O)_2NR_{14}, R_{15}, -CN, -C(=O)OR_{13}, -C(=O)NR_{13}, -C(=O)NR_0OR_0, -NR_{14}R_{15}, -NHC(=O)R_0, -NHC(=O)NHR_0, -NHC(=O)N(R_0)_2, -NHC(=O)OR_0, -NHS(=O)_{1-2}R_0, -O$ или $-R_0$;

R_{13} соответственно независимо представляет собой $-H$ или $-R_0$; и

R_{14} и R_{15} независимо друг от друга представляют собой $-H$ или $-R_0$.

Наиболее предпочтительными являются соединения, выбранные из группы, включающей $N,N,3,3$ -тетраметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; N,N -диметил-3,4'-дифенил-2,3,4,9-тетрагидро-спиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-(3-фторфенил)- N,N -диметил-3-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; $N,N,4,4$ -тетраметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; N,N -диметил-4'-фенил-2-(фенилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-(диметиламино)- N -метокси- N -метил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-2-карбоксамид; N,N -диметил-4'-фенил-2-(пиперидин-1-илсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-(диметиламино)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-2-ил)метанол; $N4',N4'$ -диметил-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3,4'-диамин; N -(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)циннамамид; N -(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-2-фенилацетамид; N -(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид; N -(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-3-фенилпропанамид; N -(4'-

(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-2-фенилциклопропан карбоксамид; N-(4'-диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)ацетамид; 4'-бутил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-бензил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; N,N-диметил-4'-(тиофен-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-(3-фторфенил)-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин; 4'-(ацетидин-1-ил)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]; 4'-(ацетидин-1-ил)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан], 4'-(ацетидин-1-ил)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан] (GRT15126B), N,N-диметил-N-(4-бутил-2',3',4',9'-тетрагидро-1H-спиро[циклогексан-1,1'-карбазол]-4-ил)амин, 4'-бензил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин, 4'-(3-фторфенил)-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин, N,N-диметил-4'-(тиофен-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин, (S)-N,N,3-триметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин, или их физиологически совместимые соли и/или сольваты.

Соединения в соответствии с изобретением действуют, например, на релевантный ORL 1-рецептор, связанный с различными заболеваниями, и, следовательно, они пригодны в качестве фармацевтически активного вещества в лекарственном средстве. Таким образом, изобретение дополнительно относится к лекарственным средствам, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с изобретением, а также возможные вспомогательные вещества и/или адъюванты и/или возможные другие активные вещества.

Соединения в соответствии с изобретением имеют средство к μ -опиоидному или к ORL 1-рецептору, сопоставимое с соединениями, описанными в качестве типичных соединений в WO 2004/043967. Тем не менее, по сравнению с этими соединениями, они проявляют повышенную селективность по отношению к каппа-опиоидному рецептору, который отвечает за побочные действия, такие как, например, дисфория, успокоение и диурез. Следовательно, они чрезвычайно пригодны для разработки лекарственных средств.

Кроме по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением, лекарственные средства в соответствии с изобретением могут содержать подходящие вспомогательные вещества и/или адъюванты, а также материалы для подложки, наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие, и могут вводиться в виде жидких лекарственных средств в форме растворов для инъекций, капель или соков, в виде полутвердых лекарственных средств в форме гранул, таблеток, пеллет, повязок, капсул, пластырей/распыляемых пластырей или аэрозолей. Выбор адъювантов и др., а также их используемые количества, зависит от пути введения лекарственного средства, а именно орально, перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутривенно, интраназально, буккально, ректально или местно, например, на кожу, слизистые оболочки или в глаза. Препараты в форме таблеток, таблеток с покрытием, капсул, гранул, капель, соков и сиропов пригодны для перорального введения, растворы, суспензии, легко восстанавливаемые безводные препараты, а также спреи, пригодны для парентерального, местного и ингаляционного применения. Соединения в соответствии с изобретением в депо-, в растворенной форме или в пластыре, возможно с добавлением веществ, способствующих проникновению через кожу, являются пригодными для чрескожного введения. Препаративные формы, которые могут вводить орально или чрескожно, могут высвобождать соединения в

соответствии с изобретением замедленным образом. Соединения в соответствии с изобретением также можно вводить в парентеральных депо-формах с продолжительным высвобождением, таких как, например, импланты или имплантированные насосы. В принципе, в лекарственные препараты в соответствии с изобретением можно добавлять другие активные вещества, известные специалисту в данной области техники.

Количество активного компонента, которое вводят пациенту, изменяется в зависимости от веса пациента, типа введения, показания и степени тяжести заболевания. Обычно, используют от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 0,5 мг/кг, по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением.

Для всех вышеуказанных форм лекарственного средства в соответствии с изобретением особенно предпочтительно, если, кроме по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением, лекарственное средство также содержит дополнительное активное вещество, в особенности опиоид, предпочтительно сильный опиоид, в частности, морфин, или анестетик, предпочтительно гексобарбитал или галотан.

В предпочтительной форме лекарственного средства, содержащееся соединение в соответствии с изобретением присутствует в форме чистого диастереомера и/или энантиомера.

ORL 1 - рецептор идентифицирован, в частности, в болевом процессе. Таким образом, соединения в соответствии с изобретением могут использоваться для получения лекарственного средства для лечения боли, в особенности, острой, невропатической или хронической боли. Следовательно, изобретение дополнительно относится к применению соединения в соответствии с изобретением для получения лекарственного средства для лечения боли, в особенности, острой, висцеральной, невропатической или хронической боли.

Изобретение дополнительно относится к применению соединения в соответствии с изобретением для лечения тревожных состояний, стресса и синдромов, связанных со стрессом, депрессивных заболеваний, эпилепсии, болезни Альцгеймера, старческого слабоумия, общих когнитивных дисфункций, нарушений обучения и памяти (в качестве ноотропного средства), абстинентных синдромов, злоупотребления и/или зависимости от алкоголя и/или наркотиков и/или лекарственных средств, сексуальных дисфункций, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотонии, гипертонии, шума в ушах, зуда, мигрени, нарушения слуха, нарушений моторики желудочно-кишечного тракта, расстройств питания, анорексии, булимии, опорно-двигательных нарушений, диареи, кахексии, недержания мочи, или в качестве миорелаксанта, противосудорожного средства или болеутоляющего средства, или для совместного введения при лечении с опиоидным анальгетиком или анестетиком, для диуреза или анти-наитриуреза, анксиолитизиса, для модуляции двигательной активности, для модуляции высвобождения нейромедиатора и лечения связанных с этим нейродегенеративных заболеваний, для лечения абстинентных синдромов и/или для уменьшения возможности привыкания к опиоидам.

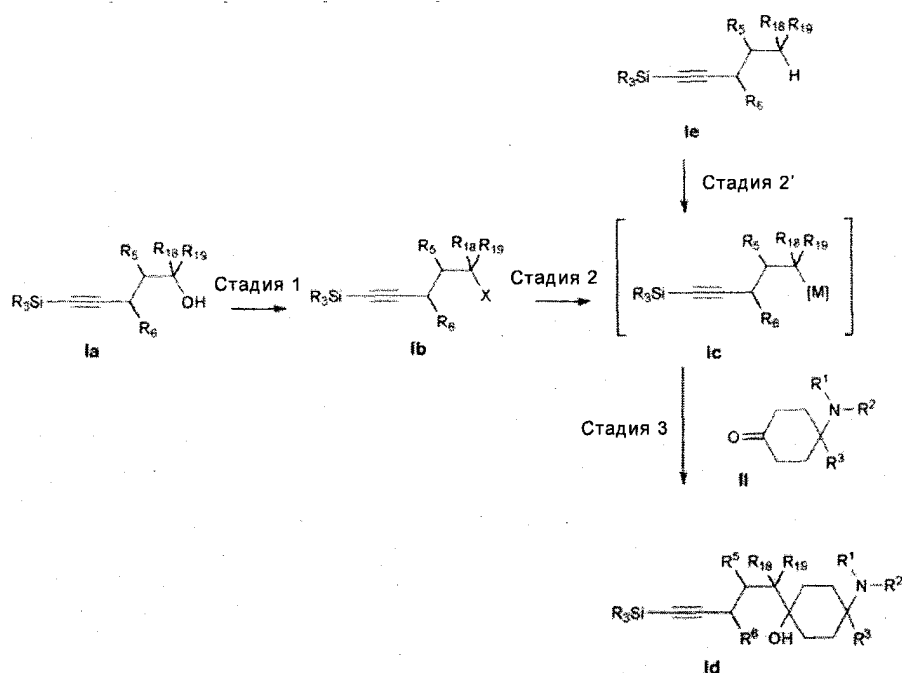
В этом случае, может быть предпочтительным в одном из вышеописанных применениях, если используемое соединение присутствует в виде чистого диастереомера и/или энантиомера, в виде рацемата или в виде неэквимольной или эквимольной смеси диастереомеров и/или энантиомеров.

Изобретение дополнительно относится к способу лечения, в частности, одного из вышеуказанных показаний, млекопитающего, отличающегося от человека, или человека, которое или кто нуждается в лечении боли, в частности, хронической боли, путем введения терапевтически эффективной дозы соединения в соответствии с изобретением

или лекарственного средства в соответствии с изобретением.

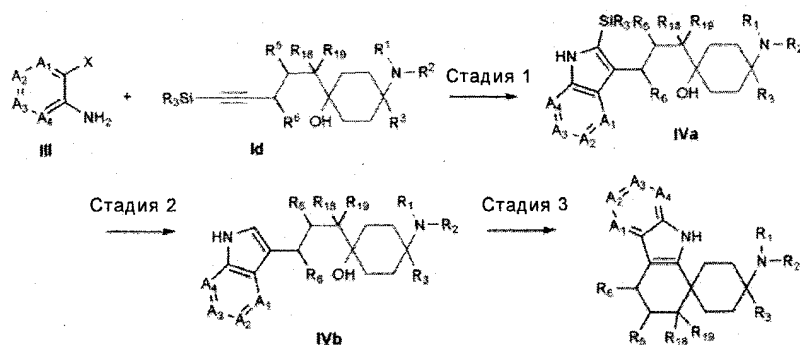
Изобретение также относится к способу получения соединений в соответствии с изобретением, как представлено в последующем описании и примерах.

В предпочтительном варианте осуществления, синтез соединений в соответствии с изобретением осуществляют согласно следующей общей диаграмме синтеза:



На стадии 1 спирты общей формулы Ia превращают либо после превращения в уходящую группу (например, $-OSO_2-Me$, $-OSO_2-n$ -толуол, $-OTf$) или непосредственно (в смысле окислительно-восстановительной конденсации Mukaiyama) в галогениды общей формулы Ib ($X=Cl, Br, I$). Их превращают путем обмена галоген-металл либо в соответствующие органические соединения лития ($[M]=Li$) или реагенты Гриньяра ($[M]=MgX$) типа Ic (стадия 2). Альтернативно, на стадии 2' органические соединения лития типа Ic получают путем обработки из алкинов общей формулы Ie (с R_{18} или R_{19} =например, SO_2Ph , $SOPh$, $-CN$, $-C(=O)N(CH_3)OCH_3$) путем депротонирования с амидами лития (например, LDA). На стадии 3 металлизированные органические соединения общей формулы Ic превращают в соответствующие алкиновые единицы Id в смысле 1,2-присоединения к карбонильной группе циклогексанонов общей формулы II. Синтезы производных циклогексанона с общей формулой II известны из специализированной литературы (ср., например, WO 05066183, WO 040043967, WO 0290317, US 4065573, Lednicer и др., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430).

В другом предпочтительном варианте осуществления синтез соединений в соответствии с изобретением осуществляют согласно следующей общей диаграмме синтеза (реакция Larock и спироциклизация):



На стадии 1 соединения общей формулы III, в которых X представляет собой галогеновый остаток или сложный эфир сульфоновой кислоты, превращают в индолы общей формулы IVa в смысле индольного синтеза в соответствии с Larock при добавлении палладиевого катализатора с алкинами общей формулы Id. Соединения общей формулы III являются коммерчески доступными (иллюстративный синтез, см. также WO2008009416). На стадии 2 соединения общей формулы IVa десилилируют в присутствии фторида или в присутствии органической или неорганической кислоты и превращают в соединения общей формулы IVb. Для получения спироциклических соединений общей формулы 1, спирты общей формулы IVb превращают при добавлении органической кислоты или их триметилсилилового эфира или неорганической кислоты или при добавлении соли переходного металла.

Что касается дальнейших подробностей синтеза соединений в соответствии с изобретением, в особенности, что касается синтеза подходящих единиц выделенных веществ, дополнительно приведены ссылки на следующие источники в полном объеме: WO 2004/043967, WO 2005/063769, WO 2005/066183, WO 2006/018184, WO 2006/108565, WO 2007/124903 и WO 2008/009416. Для специалиста в данной области техники очевидно, что подходящие единицы выделенных продуктов для синтеза соединений в соответствии с изобретением могут быть получены подобным образом к диаграммам синтеза и иллюстративным вариантам осуществления, описанным в этих публикациях.

Примеры

Следующие примеры служат для более подробного пояснения изобретения, но никоим образом не ограничивают его.

Полученные выходы соединений не являются оптимизированными. Все температуры нескорректированы. Термин "простой эфир" обозначает диэтиловый эфир, "ЕЕ" этилацетат и "ДХМ" дихлорметан. Термин "эквиваленты" обозначает эквиваленты количества веществ, "t_{пл}" точка плавления или диапазон плавления, "разлож." разложение, "КТ" комнатная температура, "абс." абсолютный (без воды), "рац." рацемический, "конц." концентрированный, "мин." минут, "ч." часы, "д." дни, "об,%" процентное отношение по объему, "мас.%" процентное отношение по массе и "М" представляет собой концентрацию, выраженную в моль/л.

Силикагель 60 (0,040-0,063 мм) от E. Merck, Darmstadt использовали в качестве неподвижной фазы для колоночной хроматографии. Анализы с помощью тонкослойной хроматографии осуществляли с пластинками для тонкослойной хроматографии силикагель 60 F 254 HPTLC от E. Merck, Darmstadt. Соотношения компонентов смесей подвижных растворителей для хроматографических тестов всегда представлены в об./об.

Спецификация синтеза

а) Синтез единиц - алкины

Дийодид трифенилфосфина

Суспензию йода (13,0 г, 51 ммоль) и толуола (100 мл) нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 минут. Образованный раствор охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли к раствору трифенилфосфина (14,0 г, 53 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (100 мл). Отделенный желтый осадок отфильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Выход: 26,4 г (96%), желтое твердое вещество Точка плавления: 140-145°C

Триэтил-(5-йодпент-1-инил)силан

Раствор 5-(триэтилсилил)-4-пентин-1-ола (416 г, 2,1 ммоль) в абсолютном ацетонитриле (20 мл по каплям добавляли к раствору дийодида трифенилфосфина (2,80 г, 5,4 ммоль) и имидазола (1,04 г, 15,4 ммоль) с аргоном и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см) с циклогексаном / этилацетатом (9:1).

Выход: 450 мг (70%), бесцветное масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,51-0,57 (m, 6H); 0,92-0,97 (m, 9H); 1,90 (квинт., 2H, J=6,8 Гц); 2,35 (t, 2H, J=6,8 Гц); 3,34 (t, 2H, J=6,8 Гц).

4-диметиламино-4-фенил-1-(5-триэтилсиланил-пент-4-инил)циклогексанол

1,7 М раствор трет-бутил лития (18,4 мл, 31,2 ммоль) в пентане вводили непосредственно через канюлю в раствор триэтил-(5-йодпент-1-инил)силана (4,81 г, 15,6 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (150 мл) при -75°C с аргоном, где внутреннюю температуру выдерживали в интервале от -70°C до -75°C. После перемешивания в течение 2 часов при -75°C медленно по каплям добавляли раствор 4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанона (3,39 г, 15,6 ммоль, синтез ср. WO 2008009415, кетоновая единица Ket-10) в безводном диэтиловом эфире (150 мл), дополнительно перемешивали в течение 30 минут при -75°C и после этого реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (400 г, 20×7,5 см) с этилацетатом / метанолом (9:1). Выход: 1,70 г (28%), желтое масло, диастереомер.

Йодид трифенил-(5-триметилсилилпент-4-инил)фосфония

Раствор триэтил-(5-йодпент-1-инил)силана (5,02 г, 16,3 ммоль) и трифенилфосфина (3,94 г, 15 ммоль) в абсолютном этаноле (100 мл) перемешивали в течение 4 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником и в течение ночи при 50°C и затем снова нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 7 часов. После этого реакционный раствор концентрировали до небольшого объема в вакууме, образованные желтоватые кристаллы смешивали с диэтиловым эфиром (50 мл) и перемешивали. Диэтиловый эфир сам концентрировали до небольшого объема в вакууме и кристаллы смешивали с этилацетатом (50 мл). После отстаивания в холодильнике в течение 24 часов кристаллы отсасывали, промывали холодным этилацетатом (50 мл) и высушивали в сушильном шкафу над пентаоксидом фосфора.

Выход: 5,51 г (70%), белое твердое вещество

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,51 (q, J=7,8, 6H); 0,88 (t, J=7,9, 9H); 1,71 (t, J=7,4, 2H); 2,48-2,55 (m, 2H); 3,52-3,62 (m, 2H); 7,68 (m, 15H).

b) Примеры

Пример №1 и Пример №2

Стадия 1:

4-диметиламино-4-фенил-1-[3-(2-триэтилсиланил-1Н-индол-3-ил)пропил]

циклогексанола

5 Смесь 4-диметиламино-4-фенил-1-(5-триэтилсиланил-пент-4-инил)циклогексанола (504 мг, 1,26 ммоль), йоданилина (331 мг, 1,51 ммоль), (PEPSI, 171 мг, 0,25 ммоль) и карбоната натрия (668 мг, 6,3 ммоль) откачивали в течение 30 мин. (масляный насос). Затем ее продували аргоном и абсолютный N,N-диметилформамид (5 мл, предварительно продутый в течение 1 часа аргоном) добавляли шприцом через сосуд Шленка. Смесь
 10 перемешивали в течение 18 часов при 100°C и при этом цвет изменялся на темно-коричневый. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз ресуспендировали в толуоле (3×10 мл) и снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае, распределяли между водой и этилацетатом (20 мл каждого) и фазы снова разделяли. Водную фазу экстрагировали
 15 этилацетатом (2×30 мл), объединенные органические фазы промывали с помощью 1 М раствора тиосульфата натрия (30 мл) и насыщенного раствора хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (750 мг) очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см) с хлороформом / метанолом (97:3). Полученные смешанные фракции
 20 (489 мг) снова очищали с помощью ЖХСД [LiChroprep Si60 (15-25 мкм), 130 г, 46×2,6 см] также с хлороформом / метанолом (97:3).

Выход: 406 мг (66%)

Точка плавления: 79-83°C

25 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,87-0,92 (m, 6H); 0,93-0,98 (m, 9H); 1,25-1,32 (m, 2H); 1,45-1,52 (m, 2H); 1,57-1,70 (m, 4H); 1,76-1,84 (m, 2H); 1,89 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,73 (t, 2H, J=7,7 Гц); 3,80 (s, 1H); 6,94 (t, 1H; J=7,0 Гц); 7,05 (t, 1H; J=7,0 Гц); 7,19-7,24 (m, 1H); 7,30-7,34 (m, 4H); 7,36 (d, 1H; J=8,2 Гц); 7,50 (d, 1H, J=8,0 Гц); 10,35 (s, 1H).

30 ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,3 (3C); 7,4 (3C); 25,8; 26,4; 28,4 (2C); 32,5 (2C); 37,7 (2C); 42,9; 58,8; 68,7; 109,3; 111,2; 117,8; 118,4; 121,1; 125,3; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 128,2; 129,7; 138,9.

Стадия 2:

4-диметиламино-1-[3-(1Н-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола

35 Раствор 4-диметиламино-4-фенил-1-[3-(2-триэтилсиланил-1Н-индол-3-ил)пропил] циклогексанола (852 мг, 1,8 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (50 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (1,66 г, 5,3 ммоль), перемешивали в течение 6 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником, после этого перемешивали в течение выходных при 50°C и затем концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см)
 40 с этилацетатом / метанолом (9:1). Получали 80 мг указанного в заглавии соединения, которое перемешивали в течение ночи с циклогексаном (20 мл). Также получали 406 мг целевого соединения, которое все еще содержало большое количество примесей. Эту смесь еще раз очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см), в этом случае циклогексан / этилацетат (4:1) изначально использовали в качестве подвижного
 45 растворителя. Все фракции, которые содержали целевое соединение, обрабатывали с циклогексаном, как описано выше.

Выход: 241 мг (36%), желтоватое твердое вещество

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,36-1,48 (m, 2H); 1,63-1,71 (m, 2H); 1,76-1,90 (m, 5H); 1,95-2,01 (m,

2H); 2,03 (s, 6H); 2,13-2,26 (m, 2H); 2,80 (t, 2H, J=7,23 Гц); 7,01 (s, 1H); 7,31 (t, 1H, J=7,3 Гц); 7,19 (t, 1H, J=7,4 Гц); 7,26 (s, 2H); 7,31-7,39 (m, 4H); 7,62 (d, 1H; J=7,8 Гц); 7,95 (br s, 1H).

Стадия 3:

N,N-диметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин
(Пример №1, полярный диастереомер и Пример №2, неполярный диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (755 мг, 617 мкл, 3,4 ммоль) добавляли к суспензии 4-диметиламино-1-[3-(1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола (320 мг, 0,85 ммоль) в абсолютном дихлорметане (20 мл), где образовывался прозрачный коричневый раствор, который перемешивали в течение 14 дней при комнатной температуре. После этого реакционный раствор разводили дихлорметаном (10 мл), промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×10 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (270 мг) смешивали с метанолом (30 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, при этом образовывалось светлое твердое вещество, которое отфильтровывали и промывали небольшим количеством метанола (2 мл). Выход: 102 мг (33%), светлое твердое вещество. Полученную диастереомерную смесь отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Gemini 5μ C18, 250×4,6 мм, элюент: CH₃CN: H₂O: DEA=750:250:1; 1 мл/мин.]. Пример №1 (полярный диастереомер): время

удерживания: 10,65 мин., МН⁺: 359,3.

Выход: 37 мг

Пример №2 (неполярный диастереомер): время удерживания: 18,05 мин., МН⁺: 359,3

Выход: 56 мг

Пример №3 и Пример №4

Стадия 1:

4-диметиламино-1-[3-(5-фтор-2-триэтилсиланил-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола

Смесь 4-диметиламино-4-фенил-1-(5-триэтилсиланил-пент-4-инил)пиклогексанола (525 мг, 1,31 ммоль), 4-фтор-2-йоданилина (374 мг, 1,58 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II)(PEPPSI, 178 мг, 0,26 ммоль) и карбоната натрия (694 мг, 6,6 ммоль) откачивали в течение 30 мин. (масляный насос). Затем ее продували аргоном и абсолютный N,N-диметилформамид (5 мл, предварительно продутый в течение 1 часа аргоном) добавляли шприцом через сосуд Шленка. Смесь перемешивали в течение 18 часов при 100°C и при этом цвет изменялся на темно-коричневый. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз ресуспендировали в толуоле (3×10 мл) и снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае, распределяли между водой и этилацетатом (20 мл каждого) и фазы снова разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл), объединенные органические фазы промывали с помощью 1 М раствора тиосульфата натрия (30 мл) и насыщенного раствора хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (1,10 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (50 г, 20×3,0 см) с хлороформом / метанолом (97:3).

Выход: 379 мг (57%)

Точка плавления: 48-50°C

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,83-0,99 (m, 15H); 1,23-1,34 (m, 2H); 1,43-1,52 (m, 2H); 1,55-1,64

(m, 6H); 1,72-1,85 (m, 2H); 1,89 (s, 6H); 2,69 (t, 2H, J=7.5 Гц); 3.84 (s, 1H); 6,89 (dt, 1H, J=2,5, 9,3 Гц); 7,22 (dd, 2H, J=2,5, 10,1 Гц); 7,29-7,36 (m, 5H); 10,48 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,2 (3C); 7,3 (3C); 25,6; 26,3; 28,4 (2C); 32,5 (2C); 37,7 (2C); 42,7; 58,8; 68,7; 102,7 (d, J=22 Гц); 109,2 (d, J=27 Гц); 112,0; 125,3; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 128,2 (d, J=9 Гц); 132,5; 135,6; 139,1; 156,4 (d, J=230 Гц).

Стадия 2:

4-диметиламино-1-[3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола

Раствор 4-диметиламино-1-[3-(5-фтор-2-триэтилсиланил-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола (350 мг, 0,69 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (25 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (868 мг, 2,8 ммоль), перемешивали в течение 6 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником, затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (18 г, 20×2,0 см) с этилацетатом / метанолом (9:1). Выход: 217 мг (80%), светло-бежевое твердое вещество Точка плавления: 199-200°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,31 (d, 2H, J=13,2 Гц); 1,44-1,48 (m, 2H); 1,61 (t, 2H, J=10,9 Гц); 1,67-1,74 (m, 2H); 1,80 (d, 2H, J=12,7 Гц); 1,90 (s, 6H); 2,18 (d, 2H, J=13,3 Гц); 2,64 (t, 2H, J=7,4 Гц); 3,81 (s, 1H); 6,89 (dt, 1H, J=2,5, 9,2 Гц); 7,18 (d, 1H, J=2,2); 7,23 (dd, 2H, J=2,5, 10,1 Гц); 7,30 (d, 1H, J=4,6 Гц); 7,32-7,36 (m, 4H); 10,82 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 23,6 25,2; 28,5 (2C); 32,6 (2C); 37,7 (2C); 42,4; 58,8; 68,8; 102,9(d, J=23 Гц); 108,7(d,J=26 Гц); 112,1 (d, J=9 Гц); 115,2; 124,2; 126,0; 126,7 (2C); 127,2 (2C); 127,4 (d, J=9 Гц); 132,9; 139,1; 156,5 (d, J=229 Гц).

Стадия 3:

6-фтор-N,N-диметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазоп-1,Г-циклогексан]-4'-амин (Пример №3, полярный диастереомер и Пример №4, неполярный диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (822 мг, 671 мкл, 3,70 ммоль) добавляли к суспензии 4-диметиламино-1-[3-(5-фтор-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола (365 мг, 0,92 ммоль) в абсолютном дихлорметане (50 мл), и перемешивали в течение 10 дней при комнатной температуре. После этого реакционный раствор разводили дихлорметаном (10 мл), промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×10 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл каждого), органическую фазу высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (249 мг) смешивали с метанолом (50 мл) и перемешивали в течение выходных при комнатной температуре, при этом образовывалось светлое твердое вещество, которое отфильтровали и промывали небольшим количеством метанола (2 мл).

Выход: 74 мг (21%), светлое твердое вещество

Полученную диастереомерную смесь отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: Gemini 5μ C18, 250×4,6 мм, элюент: CH₃CN: H₂O=750: 250; 1 мл/мин.].

Пример №3 (полярный диастереомер): время удерживания: 10,91 мин., МН⁺: 377,0. Выход: 8 мг

Пример №4 (неполярный диастереомер): время удерживания: 17,51 мин., МН⁺: 377,3 Выход: 50 мг

Пример №5

Стадия 1:

4-Диметиламино-4-фенил-1-[3-(2-триэтилсиланил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)

пропил]-циклогексанол

Суспензию 4-диметиламино-4-фенил-1-(5-триэтилсиланил-пент-4-инил)циклогексанола (741 мг, 1,85 ммоль), 4-амино-3-йодпиридина (488 мг, 2,22 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II)(PEPPSI, 251 мг, 0,37 ммоль) и карбоната натрия (980 мг, 9,25 ммоль) в бескислородном N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 20 часов при 100°C. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток повторно ресуспендировали в толуоле (10 мл) и каждый раз снова концентрировали до небольшого объема в вакууме, этот остаток ресуспендировали в этилацетате (30 мл) и воде (30 мл) и органическую фазу промывали водой (2×15 мл) и раствором тиосульфата натрия (2×25 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см) с этилацетатом / метанолом (4:1).

Выход: 450 мг (44%), желтая пена

Точка плавления: 89-102°C

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,86-0,99 (m, 15H); 1,23-1,34 (m, 2H); 1,45-1,87 (m, 7H); 1,92 (s, 6H); 2,08-2,25 (m, 2H); 2,79 (t, 2H, J=7,4 Гц); 3,87 (s, 1H); 7,18-7,28 (m, 1H); 7,34 (d, 6H, J=4,0 Гц); 8,11 (d, 1H, J=5,8 Гц); 8,84 (s, 1H); 10,86 (s, 1H).

Стадия 2:

4-диметиламино-4-фенил-1-[3-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)пропил]циклогексанол

Раствор 4-диметиламино-4-фенил-1-[3-(2-триэтилсиланил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)пропил]циклогексанола (410 мг, 0,83 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (1,05 г, 3,32 ммоль) и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 6 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (38 г, 20×2,5 см) с этилацетатом / метанолом (2:1). Продукт ресуспендировали в дихлорметане (40 мл), раствор высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Выход: 198 мг (63%), желтая пена

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,21-1,36 (m, 2H); 1,42-1,50 (m, 2H); 1,54-1,68 (m, 2H); 1,71-1,80 (m, 2H); 1,94 (s, 6H); 2,10-2,24 (m, 2H); 2,74 (t, 2H, J=7,3 Гц); 3,87 (s, 1H); 7,20-7,30 (m, 2H); 7,32-7,40 (m, 6H); 8,14 (d, 1H, J=5,8 Гц); 8,85 (s, 1H); 11,25 (s, 1H).

Стадия 3:

N,N-диметил-4-фенил-5',7',8',9'-тетрагидроспиро[циклогексан-1,6'-пиридо[4,3-b]индол]-4-амин (Пример №5, диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (409 мг, 334 мкл, 1,84 ммоль) добавляли к раствору 4-диметиламино-4-фенил-1-[3-(1H-пирроло[3,2-с]пиридин-3-ил)пропил]циклогексанола (172 мг, 0,39 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) и перемешивали в течение 10 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разводили дихлорметаном (10 мл), сначала промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×10 мл) и после этого водой и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (131 мг) ресуспендировали в метаноле (15 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали до небольшого объема в вакууме.

Выход: 125 мг, коричневое масло

Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ

[колонка: Gemini 5μ C18, 250×21,2 мм, элюент: CH₃CN: H₂O: DEA=40:60:0,1; 15 мл/мин.].

Пример №5 (диастереомер): время удерживания: 9,96 мин., МН⁺: 360,2.

Выход: 17 мг

Пример №6

Стадия 1:

4-ацетидин-1-ил-4-фенил-1-(5-триэтилсилилпент-4-инил)циклогексанол

В аппарате с подогревом в аргоне 1,7 М раствор трет-бутил лития в пентане (20,1 мл, 34,1 ммоль) медленно по каплям добавляли к раствору триэтил-(5-йодпент-1-инил)силана (5,26 г, 17,1 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (150 мл) при внутренней температуре от -70°C до -75°C. Через 120 минут при этой температуре медленно по каплям добавляли раствор 4-ацетидин-1-ил-4-фенилциклогексана (3,92 г, 17,1 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (100 мл) и в дальнейшем перемешивали в течение 30 минут. Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (6,86 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (400 г, 20×7,5 см) с циклогексаном / этилацетатом (2:1).

Выход: 3,50 г (50%), бесцветное масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,55 (q, 6H; J=7,8 Гц); 0,96 (t, 9H, J=7,9 Гц); 1,24-1,92 (m, 14H); 2,19-2,26 (m, 2H); 2,83 (t, 4H, J=6,8 Гц); 3,85 (s, 1H); 7,24-7,42 (m, 5H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 4,0; 7,3; 19,7; 22,3; 29,9; 32,7; 41,2; 46,0; 57,4; 68,6; 80,9; 109,5; 126,2; 126,8; 127,5; 139,7. ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=412,4, R_t 3,3 мин.

Стадия 2:

4-(ацетидин-1-ил)-4-фенил-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]циклогексанол

Смесь 4-ацетидин-1-ил-4-фенил-1-(5-триэтилсилилпент-4-инил)циклогексанола (1,20 г, 2,91 ммоль), 2-йоданилина (766 мг, 3,50 ммоль), хлорида [1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-3-хлорпиридил-палладия (II)(PEPPSI, 198 мг, 0,29 ммоль) и карбоната натрия (1,54 г, 14,6 ммоль) откачивали в течение 30 мин, (масляный насос). Затем ее продували аргонном и абсолютный N,N-диметилформамид (5 мл, предварительно продутый в течение 1 часа аргонном) добавляли шприцом через сосуд Шленка. Партию перемешивали в течение 18 часов при 100°C и при этом цвет изменялся на темно-коричневый. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз ресуспендировали в толуоле (3×30 мл) и снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае. Остаток распределяли между водой и этилацетатом (100 мл каждого), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 1 М раствора тиосульфата натрия и насыщенного раствора хлорида натрия (50 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (1,59 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5).

Выход: 1,46 г (54%), светлая устойчивая пена

Точка плавления: 50-52°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,88-0,92 (m, 6H); 0,94-0,99 (m, 9H); 1,25-1,30 (m, 2H); 1,47-1,52 (m, 2H); 1,57-1,71 (m, 10H); 1,80-1,90 (m, 2H); 2,71-2,76 (m, 2H); 2,78-2,85 (m, 2H); 3,76 (s, 1H); 6,95 (ddd, 1H, J=1,0, 7,0, 7,9 Гц); 7,05 (ddd, 1H, J=1,1; 6,9, 8,1 Гц); 7,24-7,28 (m, 2H); 7,29-7,34 (m, 2H); 7,36-7,39 (m, 2H); 7,51 (d, 1H, J=7,7 Гц); 10,36 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,2; 7,4; 15,5; 25,8; 26,4; 26,8; 32,5; 46,0; 57,3; 68,7; 111,2; 117,8; 118,4; 121,1; 125,3; 126,2; 126,8; 127,4; 128,2; 129,8; 138,9. ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=504,4, R_t 3,2 мин.

Стадия 3:

4-ацетидин-1-ил-1-[3-(1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанол

Раствор 4-(ацетидин-1-ил)-4-фенил-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил] циклогексанола (740 мг, 1,5 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (50 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (1,86 г, 5,9 ммоль) и сначала перемешивали в течение 6 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником и затем в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с этилацетатом / метанолом (9:1).

Выход: 389 мг (66%), светло-желтое твердое вещество

Точка плавления: 176-180°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,26-1,34 (m, 2H); 1,46-1,50 (m, 2H); 1,57-1,77 (m, 8H); 1,81-1,89 (m, 2H); 2,68 (t, 2H, J=7,4 Гц); 2,80-2,88 (m, 4H); 3,76 (s, 1H); 6,97 (t, 1H, J=7,4 Гц); 7,05 (t, 1H, J=7,2 Гц); 7,10 (d, 1H, J=2,1 Гц); 7,26 (t, 1H, J=7,0 Гц); 7,33 (d, 3H, J=8,0 Гц); 7,39 (t, 2H, J=7,5 Гц); 7,51 (d, 1H, J=7,8 Гц); 10,71 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 15,6; 23,7; 25,4; 26,9; 32,7; 42,5; 46,0; 57,3; 68,7; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 126,2; 126,8; 127,2; 127,5; 136,2; 139,9. ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=289,3, R_t 2,0 мин.

Стадия 4:

4'-(ацетидин-1-ил)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан] 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоксилат (Пример №6, диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (771 мг, 629 мкл, 3,47 ммоль) добавляли к раствору 4-ацетидин-1-ил-1-[3-(1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола (337 мг, 0,87 ммоль) в абсолютном дихлорметане (50 мл). После этого реакционный раствор промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×30 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл каждого) один за другим, высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (304 мг) смешивали с метанолом (50 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, при этом образовывалось светлое твердое вещество. Растворитель отбрасывали, фильтрат концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток повторно смешивали с метанолом (3×20 мл) и отбрасывали в каждом случае. Партии, нерастворимые в метаноле, высушивали в вакууме. Для очистки продукт с разделяли с лимонной кислотой в виде цитрата.

Пример №6:

Выход: 100 мг, бежевая пена

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=371,3, R_t=4,1 мин.

Пример №7 и Пример №8

Стадия 1:

1-бутил-N,N-диметил-4-(5-триэтилсилил)пент-4-инилиден)циклогексанамина

В аппарате с подогревом 2,5 М раствор н-бутил лития в гексане (3,1 мл, 7,7 ммоль) медленно по каплям добавляли к суспензии йодида трифенил-(5-триметилсилилпент-4-инил)фосфония (4,40 г, 7,7 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C и в аргоне. После перемешивания в течение 30 минут при -40°C, его снова охлаждали до -78°C и при этой температуре медленно по каплям добавляли раствор 4-бутил-4-(диметиламино)циклогексанона (2,20 г, 10,1 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (20 мл) и в дальнейшем перемешивали в течение 30 минут.

Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Затем значение рН (7) доводили с помощью 4 н. раствора гидроксида натрия до 9-10. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (5,40 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (200 г, 20×5,7 см) с циклогексаном / этилацетатом (1:1).

Выход: 1,83 г (66%), светло-желтое масло

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 0,52 (q, J=7,8 Гц, 6H); 0,87 (t, J=7,0 Гц, 3H); 0,93 (t, J=7,8 Гц, 9H); 1,04-1,40 (m, 12H); 1,60-1,70 (m, 2H); 2,07-2,14 (m, 2H); 2,16 (s, 6H); 2,19-2,29 (m, 2H); 5,07 (t, J=6,9 Гц, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 4,0; 7,3; 14,0; 22,9; 23,0; 23,2; 25,7; 25,9; 30,2; 31,2; 32,3; 32,8; 37,0; 56,1; 81,5; 109,5; 119,2; 139,7. 20 ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=362,4, R_t 3,8 мин.

Стадия 2:

1-бутил-N,N-диметил-4-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропилиден]циклогексанамина

Смесь 1-бутил-N,N-диметил-4-(5-триэтилсилил)пент-4-инилиден)циклогексанамина (1,80 г, 5,0 ммоль), 2-йоданилина (1,31 г, 6,0 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)-имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II) (PEPPSI, 340 мг, 0,5 ммоль) и карбоната натрия 30 (2,65 г, 25 ммоль) откачивали в течение 30 мин. (масляный насос). Затем ее продували аргонном и абсолютный N,N-диметилформамид (5 мл, предварительно продутый в течение 1 часа аргонном) добавляли шприцом через сосуд Шленка. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 100°C и при этом цвет изменялся на темно-коричневый. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз ресуспендировали в толуоле (3×50 мл) и снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае. Остаток распределяли между водой и этилацетатом (100 мл каждого), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 1 М раствора тиосульфата натрия и насыщенного раствора хлорида натрия (50 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (2,33 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5).

Выход: 1,27 г (56%), вязкое коричневое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,85-0,95 (m, 18H); 1,03-1,17 (m, 4H); 1,19-1,35 (m, 4H); 1,44-1,65 (m, 2H); 1,77-1,95 (m, 2H); 1,98-2,09 (m, 2H); 2,16 (m, 6H); 2,22-2,30 (m, 2H); 2,73-2,78 (m,

2H); 5,18 (br s, 1H); 6,95 (ddd, J=7,9, 7,0, 1,0 Гц, 1H); 7,04 (ddd, J=8,1, 6,9; 1,1 Гц, 1H); 7,35 (d, J=8,1 Гц, 1H); 7,49 (d, J=7,8 Гц, 1H); 10,38 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,3; 7,3; 13,9; 22,9; 23,1; 25,7; 26,4; 29,5; 30,1; 31,2; 32,1; 37,0;

5 54,8; 111,2; 117,8; 118,4, 121,1; 124,3; 128,1; 130,0; 139,0. ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=453,4, R_t 4,0 мин.

Стадия 3:

4-[3-(1H-индол-3-ил)пропилиден]-1-бутил-N,N-диметилциклогексанамина

Раствор 1-бутил-N,N-диметил-4-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропилиден]
10 циклогексанамина (1,20 г, 2,7 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (100 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (3,34 г, 10,6 ммоль), перемешивали в течение 7 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником и затем в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали с помощью
15 флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (9:1). Получали 517 мг целевого соединения, но оно присутствовало в форме соли (предположительно, гидрохлорида). Его ресуспендировали в насыщенном растворе калиевого угля (50 мл) и раствор экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема
20 в вакууме, в результате этого получали 457 мг чистого целевого соединения.

Дополнительно, получали 379 мг целевого соединения, которое также содержало тетрабутил аммониевую соль в качестве примеси. Тем не менее, продленная очистка путем флэш-хроматографии (18 г, 20×2,0 см) с дихлорметаном / метанолом (9:1) приводила к получению дополнительно только 32 мг чистого целевого соединения.

25 Выход: 489 мг (54%), вязкое коричневое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,87 (t, J=7,2 Гц, 3H); 1,00-1,15 (m, 2H); 1,18-1,31 (m, 6H); 1,48-1,64 (m, 2H); 1,82-1,89 (m, 1H); 1,99-2,10 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,18-2,27 (m, 1H); 2,29-2,37 (m, 2H); 2,69 (t, J=7,4 Гц, 2H); 5,14 (t, J=6,8 Гц, 1H); 6,95 (t, J - 7,4 Гц, 1H); 7,04 (t, J=7,5 Гц, 30 1H); 7,08 (s, 1H); 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H); 7,49 (d, J=7,7 Гц, 1H); 10,70 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 14,0; 22,9; 23,2; 25,3; 25,8; 27,7; 30,2; 31,2; 32,0; 32,8; 37,0; 56,1;

111,2; 114,3; 117,9; 118,2; 120,6; 120,8; 122,1; 127,2; 136,2; 138,5. ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=339,3, R_t 3,1 мин.

35 Стадия 4:

N,N-диметил-N-(4-бутил-2',3',4',9'-тетрагидро-1H-спиро[циклогексан-1,1'-карбазол]-4-ил)амин (Пример №7, полярный диастереомер и Пример №8, неполярный диастереомер)

п-толуол сульфоновую кислоту (323 мг, 1,7 ммоль) добавляли к раствору 4-[3-(1H-индол-3-ил)пропилиден]-1-бутил-N,N-диметилциклогексанамина (289 мг, 0,85 ммоль)
40 в абсолютном толуоле (10 мл) и перемешивали в течение 18 часов при 100°C. После этого реакционный раствор разводили дихлорметаном (30 мл) и промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×30 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл каждого) один за другим, высушивали с помощью сульфата натрия и
45 концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (272 мг) смешивали с метанолом (100 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, при этом образовывалось только небольшое количество осадка (светлое твердое вещество). ¹H-ЯМР спектр и данные ЖХ-МС указывали на то, что это касалось

двух изомеров, и ^1H -ЯМР спектр указывал на то, что они присутствовали в соотношении прибл. 1:1 и олефиновые побочные продукты присутствовали главным образом в очень небольших количествах. Реакционный раствор концентрировали до небольшого объема в вакууме (259 мг, 90%).

Диастереомерную смесь разделяли путем препаративной ВЭЖХ.

Пример №7: полярный диастереомер (61 мг, 21%)

ЖХ-МС: m/z : $[M+1]^+ = 339,3$, R_t 4,4 мин.

Пример №8: неполярный диастереомер (86 мг, 30%)

ЖХ-МС: m/z : $[M+1]^+ = 339,3$, R_t 4,7 мин.

Пример №9 и Пример №10

Стадия 1:

4-бензил-4-диметиламино-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексано́л

В аппарате с подогревом в атмосфере аргона при -75°C 1,7 М раствор трет-бутил лития (23,3 мл, 39,6 ммоль) в пентане добавляли с помощью канюли непосредственно к раствору триэтил-(5-йодпент-1-инил)силана (6,10 г, 19,8 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (150 мл), таким образом, что внутреннюю температуру выдерживали в интервале от -70°C до -75°C . После перемешивания в течение 120 мин. медленно по каплям добавляли раствор 4-бензил-4-диметиламиноциклогексанона (4,58 г, 19,8 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (150 мл), в дальнейшем перемешивали в течение 30 мин., и после этого реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (400 г, $20 \times 7,5$ см) с циклогексаном / этилацетатом (4:1).

Выход: 3,90 г (48%), желтое масло (содержит прибл. 25% 4-бензил-1-трет-бутил-4-диметиламино-циклогексанола)

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 0,47-0,55 (m, 6H); 0,93 (t, 9H, $J=7,9$ Гц); 1,10-1,14 (m, 2H); 1,28-1,33 (m, 2H); 1,37-1,52 (m, 8H); 2,15 (t, 2H, $J=6,8$ Гц); 2,22 (s, 6H); 2,54-2,56 (m, 2H); 3,45 (s, 1H); 7,11-7,18 (m, 3H); 7,22-7,27 (m, 2H).

Он является единственным диастереоизомером.

ЖХ-МС: m/z : $[M+H]^+ = 414,4$, $R_t = 3,3$ мин.

Стадия 2:

4-бензил-4-диметиламино-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]циклогексано́л

Смесь 4-бензил-4-диметиламино-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексанола (900 мг, 1,64 ммоль), 2-йоданилина (431 мг, 1,97 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II) (PEPPSI, 109 мг, 0,16 ммоль) и карбоната натрия (869 мг, 8,20 ммоль) дегазировали, смешивали с N,N-диметилформамидом, не содержащим кислорода (10 мл), в аргоне и перемешивали в течение 18 часов при 100°C . Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток повторно ресуспендировали в толуоле (10 мл) и снова каждый раз концентрировали до небольшого объема в вакууме. Этот остаток распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), органическую фазу промывали водой (2×15 мл) и раствором тиосульфата натрия (2×15 мл), высушивали с помощью сульфата

натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5).

Выход: 707 мг (85%), коричневое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,83-0,88 (m, 6H); 0,90-0,95 (m, 9H); 1,07-1,11 (m, 2H); 1,30-1,49 (m, 8H); 1,50-1,60 (m, 2H); 2,19 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 2,66 (t, 2H, J=7,9 Гц); 3,38 (s, 1H); 6,92 (ddd, 1H, J=1,0, 7,0, 7,9 Гц); 7,03 (ddd, 1H, J=1,1, 6,9, 8,1 Гц); 7,10-7,16 (m, 3H); 7,23 (t, 2H, J=7,3 Гц); 7,34 (d, 1H, J=8,1 Гц); 7,45 (d, 1H, J=8,0 Гц); 10,33 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,8; 7,8; 26,4; 26,9; 27,7; 31,7; 36,7; 37,2; 44,9; 57,9; 69,3; 111,9; 118,5; 118,8; 121,7; 125,8; 126,0; 128,2; 128,7; 130,4; 131,1; 139,4; 139,7

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=505,5, R_t=3,4 мин.

Стадия 3:

1-(3-(1H-индол-3-ил)пропил)-4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанол
 Раствор 4-бензил-4-диметиламино-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил] циклогексанола (2,50 г, 4,95 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (6,25 г, 19,8 ммоль), кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 7 часов и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Поскольку превращение все еще не завершилось, реакционную смесь кипятили в колбе с обратным холодильником дополнительно в течение 7 часов и затем перемешивали в течение выходных при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (400 г, 20×7,5 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5+1% конц. водный аммиак). Выход: 1,32 г (68%), белое твердое вещество
 Точка плавления: 202-215°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,12 (d, 2H, J=10,0 Гц); 1,27-1,33 (m, 2H); 1,37-1,51 (m, 6H); 1,55-1,67 (m, 2H); 2,20 (s, 6H); 2,54 (s, 2H); 2,60 (t, 2H, J=7,4 Гц); 3,39 (s, 1H); 6,90-6,96 (m, 1H); 7,00-7,06 (m, 2H); 7,09-7,18 (m, 3H); 7,20-7,27 (m, 2H); 7,30 (d, 1H, J=8,0 Гц); 7,46 (dd, 1H, J=0,5, 7,8 Гц); 10,69 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 23,8; 25,4; 27,2; 31,5; 36,1; 36,7; 44,3; 57,2; 68,4; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 125,3; 127,2; 127,6; 130,6; 136,2; 139,3. ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=391,3, R_t=2,1 мин.

Стадия 4:

4'-бензил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин (Пример №9, неполярный диастереомер и Пример №10, полярный диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (1,30 мл, 1,59 г, 7,16 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-(1H-индол-3-ил)пропил)-4-бензил-4-(диметиламино) циклогексанола (700 мг, 1,79 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) и перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разводили дихлорметаном (10 мл), и сначала промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×10 мл), после этого водой и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток ресуспендировали в метаноле (30 мл), перемешивали в течение выходных при комнатной температуре и декантировали из отделенного осадка (фракция 1). Раствор концентрировали до небольшого объема, остаток ресуспендировали в метаноле (2×10 мл) и декантировали из осажденного твердого вещества снова в каждом

случае. Оставшийся раствор концентрировали до небольшого объема в вакууме, в результате этого получали фракцию 2.

Пример №9: фракцию 2 (фракция, растворимая в метаноле, неполярный диастереомер) очищали путем препаративной ВЭЖХ.

Выход. 510 мг (75%), коричневое масло

ЖХ-МС: т/г: $[M+1]^+ = 373,3$, R_t 4,1

Пример №10: фракцию 1 (фракция, нерастворимая в метаноле, полярный диастереомер) очищали путем препаративной ВЭЖХ.

Выход: 135 мг (20%), бежевое твердое вещество

Точка плавления: 174-186°C

ЖХ-МС: m/z: $[M+1]^+ = 373,3$, R_t 3,8

ЖХ-МС: m/z: $[M+1]^+ = 373,3$, R_t 3,8

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 1,14-1,41 (m, 6H); 1,55-1,64 (m, 2H); 1,65-1,74 (m, 2H); 2,09-2,22 (m, 2H); 2,36 (s, 6H); 2,63 (s, 2H); 6,83-6,89 (m, 1H); 6,92-6,98 (m, 1H); 7,16-7,32 (m, 7H); 10,42 (s, 1H).

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6): 19,2; 21,0; 27,0; 30,6; 30,7; 33,6; 36,4; 37,0; 56,9; 107,4; 110,9; 117,1; 117,7; 119,9; 125,6; 126,9; 127,7; 130,5; 135,9; 139,2; 142,3.

Пример №11 и Пример №12

Стадия 1:

4-диметиламино-4-(3-фторфенил)-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексано́л

В аппарате с подогревом 1,7 М раствор трет-бутил. лития (27,5 мл, 46,8 ммоль) в пентане вводили непосредственно через канюлю в раствор ? (7,20 г, 23,4 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (150 мл) при -75°C с аргоном, таким образом, что внутреннюю температуру выдерживали в интервале от -70°C до -75°C. После перемешивания в течение 120 мин. медленно по каплям добавляли раствор 4-диметиламино-4-(3-фторфенил)-циклогексанона (5,51 г, 23,4 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (150 мл), в дальнейшем перемешивали в течение 30 мин., и после этого реакционный раствор нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), фазы разделяли, водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (400 г, 20×7,5 см) с циклогексаном / этилацетатом (3:1).

Выход: 3,46 г (35%), желтое масло

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6): 0,54 (q, 6H, $J=7,9$, 8,1 Гц); 0,95 (t, 9H, $J=7,9$ Гц); 1,25-1,33 (m, 2H); 1,44-1,65 (m, 6H); 1,81 (t, 2H, $J=12,5$ Гц); 1,92 (s, 6H); 2,11-2,24 (m, 4H); 3,90 (s, 1H); 7,02-7,17 (m, 3H); 7,38 (dd, 1H, $J=14,5$, 7,9 Гц).

Он является единственным диастереоизомером.

Стадия 2:

4-диметиламино-4-(3-фторфенил)-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]циклогексано́л

Смесь 4-диметиламино-4-(3-фторфенил)-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексанола (970 мг, 2,32 ммоль), 2-йоданилина (609 мг, 2,78 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II) (PEPPSI,

156 мг, 0,23 ммоль) и карбоната натрия (1,23 г, 11,6 ммоль) дегазировали, смешивали с N,N-диметилформамидом, не содержащим кислорода, (10 мл) в аргоне и перемешивали в течение 7 часов при 100°C. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток повторно ресуспендировали в толуоле (10 мл) и снова каждый раз концентрировали до небольшого объема в вакууме. Этот остаток распределяли между этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл), органическую фазу промывали водой (2×15 мл) и раствором тиосульфата натрия (2×15 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с циклогексаном / этилацетатом (4:1). Выход: 1,11 мг (94%), желтое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,83-1,00 (m, 15H); 1,22-1,33 (m, 2H); 1,45-1,82 (m, 8H); 1,89 (s, 6H); 2,10-2,23 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J=7,7 Гц); 3,84 (s, 1H); 6,94 (ddd, 1H, J=1,0, 7,0, 7,9 Гц); 7,01-7,16 (m, 4H); 7,33-7,40 (m, 2H); 7,50 (d, 1H, J=7,8 Гц); 10,37 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,3; 7,4; 25,8; 26,3; 26,4; 28,4; 32,4; 37,7; 43,0; 54,8; 58,8; 68,6; 111,2; 112,8 (d, J=21 Гц); 113,5 (d, J=21 Гц); 117,8; 118,3; 121,1; 122,8; 125,3; 128,2; 128,8 (d, J=8 Гц); 129,7; 138,9; 142,5 (d, J=5 Гц); 161,9 (d, J=242 Гц).

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=509,4, R_t=3,2 мин.

Стадия 3:

1-(3-(1H-индол-3-ил)пропил)-4-(диметиламино)-4-(3-фторфенил)циклогексанол

Раствор 4-диметиламино-4-(3-фторфенил)-1-[3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]циклогексанола (1,11 г, 2,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (25 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (2,75 г, 8,72 ммоль) и кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (93:7).

Выход: 550 мг (64%), белое твердое вещество

Точка плавления: 196-204°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,26-1,36 (m, 2H); 1,42-1,50 (m, 2H); 1,54-1,65 (m, 2H); 1,67-1,83 (m, 4H); 1,90 (s, 6H); 2,12-2,23 (m, 2H); 2,67 (t, 2H, J=7,3 Гц); 3,84 (s, 1H); 6,93-6,99 (m, 1H); 7,02-7,18 (m, 5H); 7,31-7,34 (m, 1H); 7,38 (d, 1H, J=6,9 Гц); 7,50 (d, 1H, J=7,7 Гц); 10,72 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 23,8; 25,4; 28,5; 32,5; 37,7; 42,7; 58,8; 68,7; 111,2; 112,8 (d, J=21 Гц); 113,5 (d, J=21 Гц); 114,9; 117,9; 118,3; 120,7; 122,0; 122,8; 127,2; 128,8 (d, J=8 Гц); 136,3; 142,5; 161,9 (d, J=242 Гц).

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=395,3, R_t=1,90 мин.

Стадия 4:

4'-(3-фторфенил)-N,N-диметил-N-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин (Пример №11, полярный диастереомер и Пример №12, неполярный диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (2,25 г, 1,84 мл, 10,1 ммоль) добавляли к раствору 1-(3-(1H-индол-3-ил)пропил)-4-(диметиламино)-4-(3-фторфенил)-циклогексанола (1,00 г, 2,53 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) и перемешивали в течение 8 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разводили дихлорметаном (30 мл), сначала промывали 1 н. раствором карбоната натрия

(2×30 мл), после этого водой и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток ресуспендировали в метаноле (15 мл), перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и декантировали из отделенного осадка. Раствор концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток ресуспендировали в метаноле (2×10 мл) и снова декантировали из отделенного осадка. Твердое вещество представляло собой смесь двух диастереомеров при соотношении 2:1.

Их (432 мг) разделяли путем препаративной ВЭЖХ.

Пример №11: (полярный диастереомер)

Выход: 66 мг (7%)

Точка плавления: 170-182°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), характерные сигналы: 1,92 (s, 2H, NMe₂), 2,06 (s, 4H, NMe₂); 10,17 (s, 0,33H, индол-NH), 10,55 (s, 0,67H, индол-NH).

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=377,3, R_t=3,7 мин.

Пример №12: (неполярный диастереомер)

Выход: 156 мг (16%)

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=377,3, R_t=3,9 мин.

Пример №13 и Пример №14

Стадия 1:

4-диметиламино-4-(тиофен-2-ил)-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексанол

В аппарате с подогревом 1,7 М раствор трет-бутил лития в пентане (22,3 мл, 37,9 ммоль) медленно по каплям добавляли к раствору триэтил-(5-йодпент-1-инил)силана (5,64 г, 18,9 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (50 мл) при внутренней температуре от -70°C до -75°C с аргоном. Через 120 минут при этой температуре медленно по каплям добавляли раствор 4-диметиламино-4-(тиофен-2-ил)циклогексана (4,22 г, 18,9 ммоль) в абсолютном диэтиловом эфире (100 мл) и в дальнейшем перемешивали в течение 30 минут. После этого реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (7,02 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с циклогексаном / этилацетатом (2:1).

Выход: 3,00 г (39%), желтое вязкое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,54 (q, 6H; J=7,9 Гц); 0,95 (t, 9H, J=7,8 Гц); 1,23-1,66 (m, 8H); 1,84-1,96 (m, 2H); 1,99 (s, 6H); 2,10-2,11 (m, 2H); 2,22 (t, 2H; J=6,3 Гц); 3,94 (s, 1H); 6,91 (d, 1H; J=3,0 Гц); 7,04 (dd, 1H, J=1,2, 4,9 Гц); 7,38 (d, 1H; J=4,9 Гц).

¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 4,0; 7,3; 19,7; 22,3; 31,0; 32,4; 37,7; 41,7; 58,4; 68,5; 80,9; 109,4; 123,1; 123,9; 126,1; 144,8.

ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=406,7, R_t 3,2 мин.

Стадия 2:

4-диметиламино-4-(тиофен-2-ил)-1-(3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил)циклогексанол

Смесь 4-диметиламино-4-(тиофен-2-ил)-1-(5-(триэтилсилил)пент-4-инил)циклогексанола (3,00 г, 7,4 ммоль), 2-йоданилина (1,94 г, 8,9 ммоль), 30 хлорида [1,3-

бис-(2,6-диизопропилфенил)-имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II)(PEPPSI, 503 мг, 0,74 ммоль) и карбоната натрия (3,92 г, 37 ммоль) откачивали в течение 30 мин. (масляный насос). Затем ее продували аргоном и абсолютный N,N-диметилформамид (10 мл, предварительно продутый в течение 1 часа аргоном) добавляли шприцом через
 5 сосуд Шленка. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при 100°C и при этом цвет изменялся на темно-коричневый. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз ресуспендировали в толуоле (3×30 мл) и снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае. Остаток распределяли между водой и этилацетатом (100 мл каждого), фазы разделяли и водную
 10 фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 1 М раствора тиосульфата натрия и насыщенного раствора хлорида натрия (50 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (4,40 г) очищали с помощью флэш-хроматографии (200 г, 20×5,7 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5).

15 Выход: 2,20 г (62%), коричневое вязкое масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,89-0,99 (m, 15H); 1,26-1,71 (m, 8H); 1,81-1,93 (m, 2H); 1,96 (s, 6H); 2,01-2,10 (m, 2H); 2,72 (t, 2H, J=7,5 Гц); 3,88 (s, 1H); 6,89-6,97 (m, 2H); 7,01-7,07 (m, 2H); 7,35-7,38 (m, 2H); 7,50 (d, 1H; J=7,8 Гц); 10,37 (s, 1H).

20 ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 3,2; 7,4; 25,3; 25,8; 26,4; 30,9; 32,2; 37,6; 43,4; 58,3; 68,6; 111,2; 117,8; 118,3; 121,0; 123,0; 123,9; 125,2; 126,1; 128,2; 129,8; 138,9; 144,9.

ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=497,8, R_t 3,1 мин.

Стадия 3:

25 1-(3-(1H-индол-3-ил)пропил)-4-(диметиламино)-4-(тиофен-2-ил)циклогексанол
 Раствор 4-диметиламино-4-(тиофен-2-ил)-1(3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил)циклогексанола (2,30 г, 4,6 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (100 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (5,68 г, 20 ммоль), перемешивали при нагревании в колбе с обратным холодильником в течение 4 часов
 30 и затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Поскольку превращение все еще не завершилось, реакционную смесь перемешивали при нагревании в колбе с обратным холодильником дополнительно в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (100 г, 20×4,0 см) с дихлорметаном / метанолом (95:5).

35 Выход: 1,56 г (89%), светлое твердое вещество

Точка плавления: 163-165°C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 1,26-1,37 (m, 2H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,54-1,64 (m, 2H); 1,69-1,77 (m, 2H); 1,85-1,94 (m, 2H); 1,98 (s, 6H); 2,02-2,10 (ю, 2H); 2,67 (t, 2H, J=7,4 Гц); 3,88 (s, 1H); 6,90 (dd, 1H, J=1,1, 3,6 Гц); 7,00 (ddd, 1H, J=1,1; 7,0; 8,0 Гц); 7,02-7,05 (m, 2H); 7,09 (d, 1H, J=2,2 Гц); 7,32 (td, 1H, J=0,9; 8,1 Гц); 7,38 (dd, 1H, J=1,1; 5,1 Гц); 7,50 (d, 1H, J=7,9 Гц); 10,71 (s, 1H).

40 ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 23,7; 25,4; 31,0; 32,4; 37,7; 43,0; 58,3; 68,6; 111,2; 114,9; 117,9; 118,3; 120,6; 122,0; 123,0; 123,9; 126,1; 127,2; 136,2, 145,0.

45 ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=383,6, R_t 1,9 мин.

Стадия 4:

N,N-диметил-4'-(тиофен-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин (Пример №13, полярный диастереомер и Пример №14, неполярный

диастереомер)

Триметилсилиловый эфир трифторметан сульфоновой кислоты (1,95 г, 159 мМ, 8,8 ммоль) в абсолютном 1,2 дихлорэтано (100 мл) добавляли к суспензии 1-(3-(1Н-индол-3-ил)пропил)-4-(диметиламино)-4-(тиофен-2-ил)циклогексанола (800 мг, 2,1 ммоль), и образовывался прозрачный раствор. Раствор перемешивали в течение 6 часов при 50°C и затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор промывали 1 н. раствором карбоната натрия (2×30 мл), водой и насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл каждого) один за другим, высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (720 мг) смешивали с метанолом (100 мл) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, при этом образовывалось светлое твердое вещество. Его отфильтровали, промывали метанолом (10 мл) и высушивали в вакууме, в результате этого получали диастереомерную смесь при соотношении 5:1 (290 мг, (38%)). Ее разделяли путем препаративной ВЭЖХ.

Пример №13: (полярный диастереомер)

Выход: 37 мг(5%)

ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=365,2, R_t 3,5

Пример №14: (неполярный диастереомер)

Выход: 174 мг(23%).

ЖХ-МС: m/z: [M+1]⁺=365,2, R_t 3,8.

Пример №15

Стадия 1:

2-((8S-3-бром-2-метилпропокс)тетрагидропиран

Раствор (S)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (7,30 г, 5 мМ, 47,7 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) смешивали с 3,4-дигидро-2Н-пираном (4,63 г, 5,02 мМ, 55 ммоль) и тозилатом пиридиния (50 мг) при охлаждении на льду и затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия и водой (3×30 мл каждого). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме.

Выход: 11,1 г (98%), бесцветное масло

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,96 (d, 1,5Н, J=6,7 Гц); 0,97 (d, 1,5Н, J=6,7 Гц); 1,40-1,80 (m, 6Н); 1,97-2,13 (m, 1Н); 3,22-3,29 (m, 1Н); 3,39-3,48 (m, 1Н); 3,51-3,60 (m, 3Н); 3,69-3,79 (m, 1Н); 4,53-4,58 (m, 1Н).

Это диастереомерная смесь.

Стадия 2:

Триэтил-[(R)-4-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пент-1-инил]силан

Раствор триэтилсилан ацетилена (6,25 г, 8 мМ, 44,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (150 мл) смешивали с 2,5 М раствором н-бутил лития (19,6 мМ, 49,2 ммоль) в гексане при -70°C в аргоне. После перемешивания в течение 15 минут при этой температуре добавляли гексаметил фосфорный триамид (19,4 г, 18,8 мМ, 108 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали в течение 15 минут. К этому раствору по каплям добавляли раствор 2-((S)-3-бром-2-метилпропокс)тетрагидропирана (10,6 г, 44,7 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (40 мл) и его медленно нагревали до комнатной температуры. После добавления насыщенного раствора хлорида аммония (40 мл), смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток ресуспендировали в воде (150 мл) и экстрагировали с помощью циклогексана / диэтилового эфира (1:

1,3×100 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме.

Неочищенный продукт (11 г) очищали путем флэш-хроматографии (400 г, 20×7,5 см) с этилацетатом / циклогексаном (1:30).

5 Выход: 4,58 г (35%), бесцветное масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,47-0,58 (m, 6H); 0,90-0,98 (m, 12H); 1,41-1,52 (m, 4H); 1,56-1,74 (m, 1H); 1,80-1,92 (m, 1H); 2,17-2,36 (m, 2H); 3,16-3,27 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 1H); 3,48-3,58 (m, 1H); 3,68-3,58 (m, 1H); 3,68-3,78 (m, 1H); 4,50-4,57 (m, 1H).

10 ¹³C-ЯМР (ДМСО-d₆): 4,0; 7,3; 16,0; 16,1; 18,9; 19,0; 23,1; 23,2; 24,98; 25,0; 26,3; 30,1; 30,2; 32,3; 32,4; 60,9; 61,1; 70,0; 70,3; 82,2; 97,6; 98,1; 107,0; 107,1.

Это диастереомерная смесь.

Стадия 3:

(R)-2-метил-5-триэтилсиланилпент-4-ин-1-ол

15 Раствор триэтил-[(R)-4-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пент-1-инил]силана (3,84 г, 13 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) смешивали с 2 н. соляной кислотой (50 мл) и перемешивали в течение 6 часов при 50°C. Затем значение pH реакционной смеси доводили pH 7 с помощью 2 н. раствора гидроксида натрия (50 мл), концентрировали до небольшого объема в вакууме, и полученную водную фазу экстрагировали
20 этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фазы высушивали с помощью сульфата натрия и немного концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (3,33 г) очищали путем флэш-хроматографии (200 г, 20×5,7 см) с этилацетатом / циклогексаном (1:7).

Выход: 1,79 г (65%), бесцветное масло

25 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,53 (q, 6H, J=8,2 Гц); 0,93 (q, 9H, J=6,6 Гц); 0,95 (d, 3H, J=8,0 Гц); 1,67 (dt, 1H, J=13,3; 6,6 Гц); 2,12 (dd, 1H, J=16,9, 7,0 Гц); 2,29 (dd, 1H, J=16,9, 5,4 Гц); 3,24-3,30 (m, 2H); 4,52 (t, 1H, J=5,3 Гц).

Стадия 4:

30 Триэтил-((R)-5-йод-4-метилпент-1-инил)силан

Раствор (R)-2-метил-5-триэтилсиланилпент-4-ин-1-ола (2,18 г, 10,3 ммоль) в безводном ацетонитриле (50 мл) по каплям добавляли к раствору диiodида трифенилфосфина (10,6 г, 20,6 ммоль) и имидазола (4,2 г, 61,8 ммоль) в безводном ацетонитриле (100 мл) в аргоне и перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем
35 растворитель концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали путем флэш-хроматографии (100 г, 20×4,5 см) с этилацетатом / циклогексаном (1:9).

Выход: 2,60 г (78%), бесцветное масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,44-0,59 (m, 6H); 0,87-1,03 (m, 12H); 1,63-1,75 (m, 1H); 2,28-2,32 (m, 2H); 3,29-3,35 (m, 2H, наложенный на сигнал H₂O).

40 Значение вращения: [α]_D²⁴ = -2,48° (с 1,0, MeOH).

Стадия 5:

(R)-4-диметиламино-1-(2-метил-5-(триэтилсилил)пент-4-инил)-4-фенилциклогексано

1,7 М раствор трет-бутил лития (7,8 мл, 13,3 ммоль) в пентане по каплям добавляли
45 к раствору триэтил-((R)-5-йод-4-метилпент-1-инил)силана (2,15 г, 6,6 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (100 мл) при -85°C в аргоне, при этом внутреннюю температуру выдерживали при -85°C. После перемешивания в течение 2 часов при -85°C по каплям добавляли раствор 4-диметиламино-4-фенилгексанона (1,43 г, 6,6 ммоль) в безводном

диэтиловом эфире (30 мл) при этой температуре и дополнительно перемешивали в течение 30 минут. Затем к раствору по каплям добавляли раствор триметилхлорсилана (1,44 г, 1,69 мл, 13,3 ммоль) в диэтиловом эфире (12 мл) и медленно нагревали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь смешивали с насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и отделенное твердое вещество (2,00 г) отфильтровали. Фазы разделяли и водную [фазу?] экстрагировали с помощью диэтилового эфира (3×30 мл). Объединенные диэтилэфирные фазы промывали раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Из этой фазы нельзя выделить целевой продукт. Затем отделенное твердое вещество (2,00 г) смешивали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (50 мл) и полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные этилацетатные фазы высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт (351 мг) очищали путем флэш-хроматографии (18 г, 20×2,0 см) с этилацетатом / циклогексаном (1:2).

Выход: 237 мг (9%), бесцветное масло

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆): 0,54 (q, 6H, J=8,4 Гц); 0,96 (t, 9H, J=7,8 Гц); 1,03 (d, 3H, J=6,7 Гц); 1,20-1,40 (m, 3H); 1,52-1,70 (m, 3H); 1,74-1,89 (m, 3H); 1,91 (s, 6H); 2,10-2,34 (m, 4H); 3,85 (s, 1H); 7,19-7,39 (m, 5H).

Он является единственным диастереоизомером.

Стадия 6:

(R)-4-диметиламино-1-[2-метил-3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанол

Раствор (R)-4-диметиламино-1-(2-метил-5-(триэтилсилил)пент-4-инил)-4-фенилциклогексанола (106 мг, 0,25 ммоль), хлорида [1,3-бис-(2,6-диизопропилфенил)имидазол-2-илиден]-(3-хлорпиридил)палладия (II)(PEPPSI, 34 мг, 0,05 ммоль), 2-йоданилина (68 мг, 0,31 ммоль) и карбоната натрия (136 мг, 1,28 ммоль) в N,N-диметилформамиде, не содержащем кислорода и воды (5 мл), перемешивали в течение 18 часов при 100°C. Реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме, остаток несколько раз смешивали с толуолом и смесь снова концентрировали до небольшого объема в каждом случае. Этот остаток распределяли между водой и этилацетатом (10 мл каждого), фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали с помощью 1 M раствора тиосульфата натрия и воды (10 мл каждого), высушивали с помощью сульфата натрия, фильтровали и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем флэш-хроматографии (10 г, 20×1,5 см) с этилацетатом / циклогексаном (1:2).

Выход: 89 мг (71%), желтоватое масло

¹H-ЯМР (CDCl₃): 0,87-1,13 (m, 18H); 1,48-1,57 (m, 4H); 1,73-1,95 (m, 4H); 2,00 (s, 6H); 2,03-2,10 (m, 2H); 2,11-2,40 (m, 2H); 2,69 (dd, 1H, J=14,0, 8,6 Гц); 2,92 (dd, 1H, J=14,0, 6,8 Гц); 7,06-7,40 (m, 8H); 7,70 (d, 1H, J=7,8 Гц); 7,90 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 3,9; 7,4; 22,4; 29,0; 29,1; 29,8; 33,5; 334,1; 35,9; 38,0; 48,7; 59,6; 71,8; 110,7; 118,8; 119,6; 122,0; 125,2; 126,4; 127,1; 127,4; 129,0; 131,4; 138,7.

ЖХ-МС (метод I): m/z: [M+H]⁺=505,4, R_t 4,2 мин.

Стадия 7:

(R)-1-(3-(1H-индол-3-ил)-2-метилпропил)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанол

Раствор (R)-4-диметиламино-1-[2-метил-3-(2-(триэтилсилил)-1H-индол-3-ил)пропил]-4-фенилциклогексанола (175 мг, 0,34 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) смешивали с тригидратом тетра-н-бутил фторида аммония (109 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов при нагревании в колбе с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрировали до небольшого объема в вакууме и остаток очищали путем флэш-хроматографии (10 г, 20×1,5 см) с этилацетатом / метанолом (95:5).

Выход: 115 мг (86%), бесцветная пена

Точка плавления: 56-59°C

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,06 (d, 3H, J=6,6 Гц); 1,30-1,41 (m, 2H); 1,49 (dd, 2H, J=14,5, 7,0 Гц); 1,72-1,98 (m, 4H); 2,02 (s, 6H); 2,04 (s, 1H); 2,08-2,30 (m, 3H); 2,61 (dd, 1H, J=14,3, 7,7 Гц); 2,84 (dd, 1H, J=14,2, 6,4 Гц); 7,02 (d, 1H, J=2,2 Гц); 7,08-7,40 (m, 8H); 7,65-7,67 (m, 1H); 8,09 (s, 1H).

¹³C-ЯМР (CDCl₃): 22,7; 27,2; 29,2; 29,3; 30,1; 33,6; 34,1; 34,7; 38,1; 48,1; 60,4; 71,8; 111,0; 115,6; 119,1; 119,2; 121,7; 122,3; 126,6; 127,2; 127,6; 127,9; 136,4; 137,9.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,92 (d, 3H, J=6,6 Гц); 1,23-1,40 (m, 4H); 1,45-1,86 (m, 6H); 1,84 (s, 6H); 1,91 (s, 2H); 2,00-2,31 (m, 3H); 2,43 (dd, 1H, J=14,1, 8,6 Гц); 2,81 (dd, 1H, J=14,0, 5,5 Гц); 6,92-7,10 (m, 2H); 7,17-7,27 (m, 1H); 7,29-7,38 (m, 6H); 7,53 (d, 1H, J=7,7 Гц); 10,73 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод I): m/z: [M+H]⁺=391,4, R_t 3,3 мин.

Стадия 8:

(S)-N,N,3-триметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин (Пример №15, диастереомер)

Раствор (R)-1-(3-(1H-индол-3-ил)-2-метилпропил)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексанола (100 мг, 0,25 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) смешивали с триметилсилиловым эфиром трифторметан сульфоновой кислоты (222 мг, 181 мкл, 1 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов при 50°C. После добавления дихлорметана (10 мл) раствор промывали 1 М раствором карбоната калия (2×10 мл), водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл), высушивали с помощью сульфата натрия и концентрировали до небольшого объема в вакууме. Остаток (90 мг) ресуспендировали в метаноле (10 мл) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Осажденное твердое вещество отделяли от раствора путем декантирования, оставшееся твердое вещество еще раз смешивали с метанолом, перемешивали и декантировали, в результате этого получали Пример №15.

Пример №15: выход: 38 мг (41%), белое твердое вещество

Точка плавления: 208-211°C

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,07 (d, 3H, J=6,5 Гц); 1,26 (br d, 2H, J=12,0 Гц); 1,52-1,71 (m, 3H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,04 (s, 6H); 2,22 (d, 1H, J=13,0 Гц); 2,53-2,70 (m, 3H); 2,76 (dd, 1H, J=14,9, 4,5 Гц); 3,17 (d, 1H, J=5,2 Гц); 6,85-7,01 (m, 2H); 7,22-7,45 (m, 7H); 10,56 (s, 1H).

ЖХ-МС: m/z: [M+H]⁺=373,3, 3,8 минут.

Исследования эффективности соединений в соответствии с изобретением

Измерение ORL 1-связи

Соединения исследовали в мембранах рекомбинантных CHO-ORL 1 клеток в исследовании связывания рецептора с ³H-ноцицептин/орфанин FQ. Эту тестируемую систему осуществляли в соответствии с методом, описанным в Ardati и др. (Mol. Pharma-

coL, 51, 1997, сс.816-824). Концентрация ^3H -ноцицептин/орфанин FQ составляла 0,5 нМ в этих тестах. Исследования связывания осуществляли в каждом случае на 20 мкг мембранного белка на 200 мкл препарата в 50 мМ HEPES, pH 7,4, 10 нМ MgCl_2 и 1 мМ EDTA. Связывание с ORL 1-рецептором определяли, используя 1 мг WGA-SPA шариков (Amersham-Pharmacia, Freiburg) в каждом случае путем инкубирования препарата в течение одного часа при КТ и затем осуществляя измерения на сцинтиляционном счетчике Trilux (Wallac, Finland). Сродство выражали в виде наномолярного К, значения или в % ингибирования при $c=1$ мкМ в таблице 1.

Измерение μ -связи

Сродство к μ -опиатному рецептору человека определяли в гомогенном препарате в микротитровальных планшетах. Для этого, серийные разведения тестируемых соответствующих соединений инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре с препаратом мембраны рецептора (15-40 мкг белка на 250 мкл инкубационной партии) CHO-K1 клеток, которые экспрессируют μ -опиатный рецептор человека (препарат мембраны рецептора RB-HOM NEN, Zaventem, Belgium), в присутствии 1 нмоль/л радиоактивного лиганда [$^3\text{H}'$ -налоксон (NET719, NEN, Zaventem, Belgium) и 1 мг WGA-SPA шариков (шариков агглютинаина из проростков пшеницы SPA от Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany) в суммарном объеме 250 мкл. В качестве буфера для инкубирования использовали 50 ммоль/л трис-HCl, дополненной 0,05 мас.% азида натрия и 0,06 мас.% бычьего сывороточного альбумина. Дополнительно добавляли 25 мкмоль/л налоксона для определения неспецифического связывания. После окончания инкубирования в течение девяноста минут, микротитровальные планшеты центрифугировали в течение 20 минут при 1000 g и радиоактивность измеряли на β -счетчике (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany). Определяли процент вытеснения радиоактивного лиганда из его связывания с μ -опиатным рецептором человека при концентрации тестируемых веществ 1 мкмоль/л и выражали в виде процента ингибирования (% ингибирования) специфического связывания. В некоторых случаях, получая процент вытеснения при различных концентрациях соединений общей формулы I в соответствии с изобретением, рассчитывали концентрации IC_{50} ингибирования, которые оказывают 50-процентное вытеснение радиоактивного лиганда. Значения K_i для тестируемых веществ получали путем превращения, используя уравнение Cheng-Prusoff. В некоторых случаях, не определяли значение K_i , а рассчитывали только ингибирование при тестируемой концентрации 1 мкМ.

Измерение каппа-связи

Определение проводили в гомогенной партии в микротитровальных планшетах. Для этого, серийные разведения тестируемых соответствующих веществ инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре с препаратом мембраны рецептора (7 мкг белка на 250 мкл инкубационной партии) CHO-K1 клеток, которые экспрессируют μ -опиатный рецептор человека, в присутствии 1 нмоль/л радиоактивного лиганда [$^3\text{H}'$]-C1-977 и 1 мг WGA-SPA шариков (шариков агглютинаина из проростков пшеницы SPA от Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany) в суммарном объеме 250 мкл. В качестве буфера для инкубации использовали 50 ммоль/л трис-HCl, дополненной 0,05 мас.% азида натрия и 0,06 мас.% бычьего сывороточного альбумина. Дополнительно добавляли 100 ммоль/л налоксона для определения неспецифического связывания. После окончания инкубирования в течение девяноста минут, микротитровальные планшеты центрифугировали в течение 20 минут при 500 об./мин. и измеряли радиоактивность в β -счетчике (Microbeta-Trilux 1450, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany). Определяли

процент вытеснения радиоактивного лиганда из его связи с μ -опиатным рецептором человека при концентрации тестируемых веществ 1 мкмоль/л и выражали в виде процента ингибирования (% ингибирования) специфического связывания. Получая процент вытеснения при различных тестируемых концентрациях соединений, могут быть
 5 рассчитаны концентрации IC₅₀ ингибирования, которые оказывают 50-процентное вытеснение радиоактивного лиганда. Ki значения для тестируемых веществ могут быть рассчитаны путем превращения, используя уравнение Cheng-Prusoff.

Исследования анальгезии в тесте отдергивания хвоста у крыс

Анальгезирующую эффективность тестируемых соединений исследовали в тесте
 10 горячего луча (отдергивания хвоста) у крыс, используя метод D'Amour и Smith (J.Pharm. Exp. Ther. 72, 74, 79 (1941)). Для этого использовали самки крыс Sprague Dawley весом 130-190 г. Животных помещали отдельно в специальные тестируемые клетки и основание хвоста подвергали воздействию фокусированного горячего луча от лампы (отдергивание хвоста типа 50/08/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Интенсивность лампы доводили таким образом,
 15 чтобы при включении лампы мгновенное отмахивание хвостом (скрытая боль) составляло 2,5-5 секунд у необработанных животных. Перед введением тестируемого соединения, животных предварительно тестировали в течение 30 минут и рассчитывали среднее значение этих измерений в качестве среднего значения перед тестом. Измерение боли осуществляли через 20, 40 и 60 минут после внутривенного введения.

Анальгезирующий эффект определяли в виде повышения латентной боли (%MPE)
 20 согласно следующей формуле: $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. В этом случае, T₀ представляет собой латентный период перед и T₁ представляет собой латентный период после введения вещества, T₂ представляет собой максимальную продолжительность воздействия (12 секунд). Для определения дозовой зависимости, соответствующее тестируемое
 25 соединение применяли в 3-5 логарифмически возрастающих дозах, которые соответственно включают пороговую дозу и максимальную эффективную дозу, и ED₅₀ значения, определенные с помощью регрессионного анализа. Расчет ED₅₀ осуществляли при максимальном эффекте, через 20 минут после внутривенного введения вещества.

30 Модель Chung: моновневропатическая боль после лигатуры спинномозгового нерва
 Животные: Самцов крыс Male Sprague Dawley (140-160 г) от коммерческого производителя (Janvier, Genest St. Isle, France) содержали в режиме день-ночь 12:12 ч. Животных содержали при свободном доступе к еде и водопроводной воде.

Выдерживали перерыв в течение одной недели между доставкой животных и операцией.
 35 Животных тестировали несколько раз после операции в течение 4-5 недель, в этом случае выдерживали период «вымывания» по меньшей мере в течение одной недели.

Описание модели: Под пентобарбитальным наркозом (Narcoren®, 60 мг/кг
 внутрибрюшинно, Merial GmbH, Hallbergmoos, Germany), в левых L5, L6 спинномозговых
 40 нервах удаляли участок паравертебральной мышцы и часть левого спинномозгового отростка тела поясничного позвонка L5. Спинномозговые нервы L5 и L6 осторожно выделяли и связывали прочной лигатурой (NC черный шелк, USP 5/0, metric 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) (Kim и Chung 1992). После лигатуры мышцы и смежные ткани сшивали и рану закрывали путем наложения металлических скоб.

После однонедельного периода восстановления животных помещали в клетки с
 45 проволочным основанием для измерения механической аллодинии. Порог отрывания определяли для ипси- и/или контралатеральной задней лапы с помощью электронной нити фон Фрея (Somedic AB, Malrno, Sweden). Среднее значение для пяти стимуляций давало экспериментальную точку. Животных тестировали за 30 мин. перед введением

и в различные промежутки времени после введения тестируемого вещества или раствора наполнителя. Данные выражали в виде % максимально возможного эффекта (%MPE) относительно значений перед тестированием для индивидуальных животных (=0%MPE) и тестируемых значений независимой холостой контрольной группы (=100%MPE).

5 Альтернативно, пороги отталкивания представлены в граммах.

Статистическая оценка: ED₅₀ значения и 95% доверительные интервалы определяли путем полулогарифмического регрессионного анализа в период максимального эффекта. Данные анализировали с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями, а также с помощью процедуры множественного сравнения Бонферрони. Количество животных на группы обычно составляло n=10.

Ссылки: Kim, S.H. и Chung, J.M.: An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

hERK-K+ исследование связывания канала

15 В исследовании связывания hERK тестировали вытеснение [³H] дофетилида тестируемыми веществами на клеточных мембранах (выделенных из hERK-трансфектированных клеток почек эмбриона человека, HEK293). Неспецифические связывания определяли в присутствии дофетилида. Время инкубирования составляло 60 минут при 37°C. После окончания времени инкубирования, тестируемый планет отсасывали выше фильтровального планшета. Таким образом, может быть
20 количественно определены рецепторные молекулы, связанные с [³H] дофетилидом и оставшиеся на фильтре, путем измерения радиоактивности, из которых получают вытеснение [³H] дофетилидом тестируемыми веществами. Дальнейшее подробное описание можно найти в части метода Finlayson и др. (2001).

25 Литература: [³H]dofetilide binding in SHSY5Y and HEK293 cells expressing a HERG-like K+ channel? Finlayson K, Pennington AJ, Kelly JS. Eur J Pharmacol. 2001 Feb2; 412(3):203-12.

№	Результаты					
	% ингибирования (ORL1) [1 мкМ]	Ki (ORL1) среднее [мкМ]	% ингибирования (μ) [1 мкМ]	Ki(μ) среднее [мкМ]	Отдергивание хвоста, крысы, в.в.	SNL крысы, в.в.
Пр.1	33	0,240	62	0,460	но	но
Пр.2	99	0,001	98	0,002	100% MPE при 100 мкг/кг	19% MPE при 5 мкг/кг
Пр.3	но	0,53	но	0,27	но	но
Пр.4	82	0,016	100	0,011	но	но
Пр.5	40	но	67	но	но	но
Пр.6	96	0,011	96	0,007	но	но
Пр.7	18	0,63	57	0,28	но	но
Пр.8	100	0,002	97	0,002	но	но
Пр.11	74	но	91	но	но	но
Пр.12	96	но	98	но	но	но
Пр.15	96	но	97	но	но	но

но = не определяли

Свойства соединений в соответствии с изобретением из примеров 1 и 2 и свойства соответствующих соединений, которые имеют идентичное исходное вещество и отличаются только остатком -CR₁₈R₁₉- (≡X), сравнивали в следующей таблице:

№	X	Диастереомер	Ki (каппа)/ Ki (ORL1)	Ki(ORL1) среднее [мкМ]	Ki (каппа) среднее [мкМ]	Ki (hERG) среднее [мкМ]
Пр.1	-CH ₂ -	полярный	4	0,240	1,02	13%(1 мкМ)
C-1	-NH-	полярный	1	0,006	0,007	19%(1 мкМ)

Пр.2	-CH ₂ -	полярный	11	0,001	0,011	н.э.
С-2	-NH-	полярный	2,5	0,0002	0,0005	0,49

Как видно из вышепредставленных сравнений, соединения в соответствии с изобретением обладают повышенной селективностью по отношению к каппа-опиоидному рецептору (определенной как $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(каппа)}]$) по сравнению со структурно сходными спиро аминами (X=-NH-).

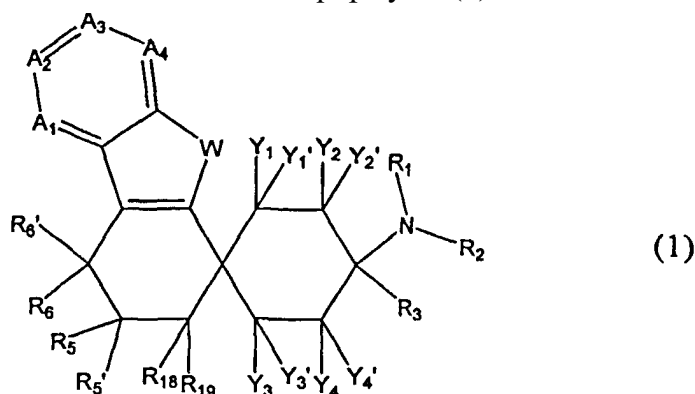
Таким образом, можно предположить, что при введении соединений в соответствии с изобретением те побочные действия, которые обычно ассоциированы со связыванием каппа-опиоидного рецептора (например, дисфория, успокоение и диурез), будут проявляться только в незначительной степени, или вообще не будут проявляться.

Кроме того, вышеприведенное сравнение свидетельствует о том, что соединения в соответствии с изобретением, в особенности более неполярный диастереомер, имеет низкое сродство к hERG ионному каналу по сравнению со структурно сходными спиро аминами (X=-NH-).

Таким образом, дополнительно можно предположить, что при введении соединений в соответствии с изобретением те побочные действия, которые обычно ассоциированы со связыванием hERG ионного канала (например, побочные действия на сердечнососудистую систему), будут проявляться только в незначительной степени, или вообще не будут проявляться.

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (1)



где A₁ представляет собой -N= или -CR₇=,

A₂ представляет собой -N= или -CR₈=,

A₃ представляет собой -N=или -CR₉=,

A₄ представляет собой -N=или -CR₁₀=;

при условии, что не более чем один из остатков A₁, A₂, A₃ и A₄ представляет собой -N=;

Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ и Y₄' в каждом случае независимо друг от друга представляют собой -H или -C₁₋₈-алкил;

W представляет собой -NR₄-, где R₄ представляет собой -H или -C₁₋₈-алкил; R₁, R₂ и R₃ независимо друг от друга в каждом случае представляют собой R₀, где R₀ представляет собой незамещенный или монозамещенный -C₁₋₈-алкил; незамещенный или монозамещенный - фенил; незамещенный или монозамещенный - гетероарил или незамещенный или монозамещенный -C₁₋₈-алкилфенил;

или R_1 и R_2 вместе представляют собой $-(CH_2)_{3-6}-$;

$R_5, R_5', R_6, R_6', R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{18}$ и R_{19} в каждом случае независимо друг от друга выбраны из группы, включающей $-H, -F, -Cl, -Br, -I$ и $-R_0$;

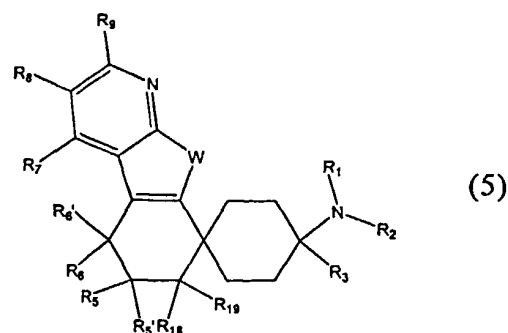
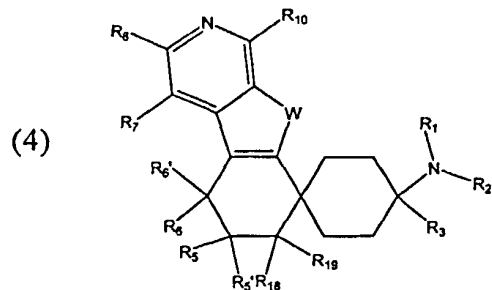
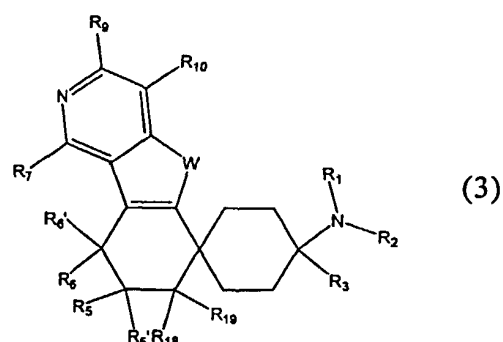
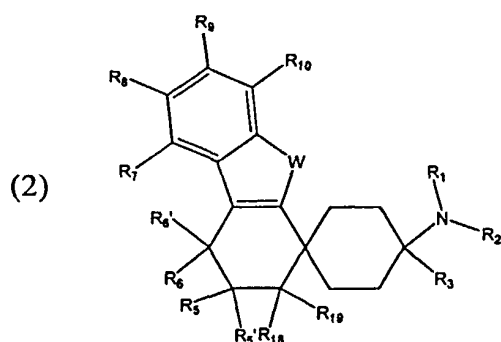
где "гетероарил" представляет собой 5-членный циклический ароматический остаток, который содержит 1 гетероатом, где гетероатом представляет собой серу;

где "алкил" в каждом случае представляет собой разветвленный или неразветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный алифатический углеводородный остаток;

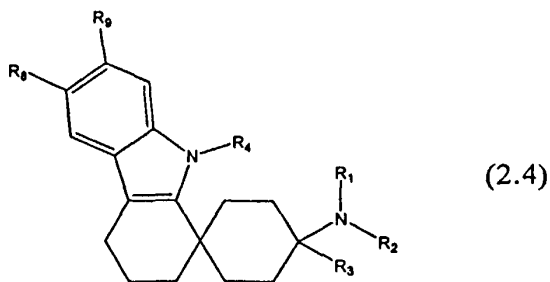
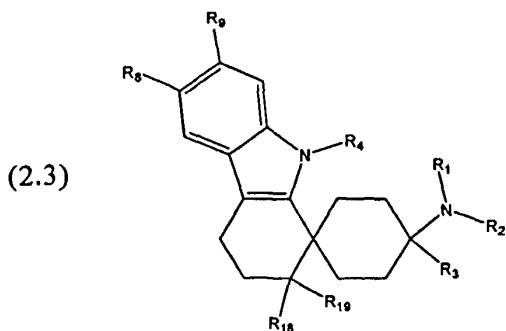
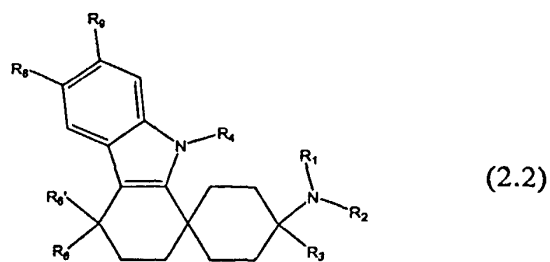
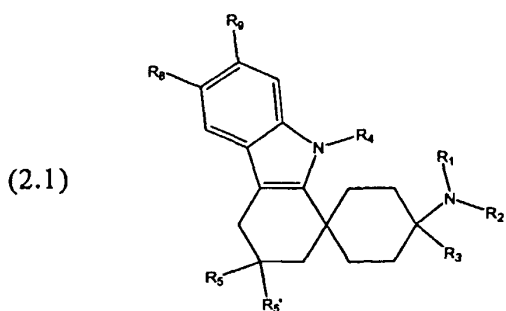
где по отношению к остаткам "фенил", " $-C_{1-8}$ -алкил", "гетероарил" и " $-C_{1-8}$ -алкилфенил" «монозамещенный» обозначает монозамещение одного атома водорода заместителями, выбранными из группы, включающей $-F, -Cl, -Br, -I$ или $-OH$,

в форме отдельного стереоизомера или их смеси, свободного соединения и/или его физиологически совместимых солей.

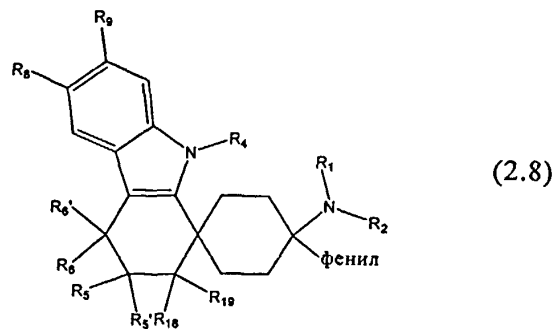
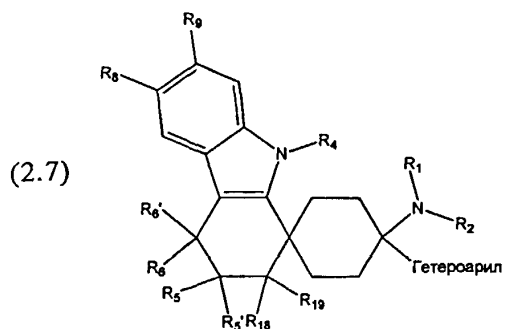
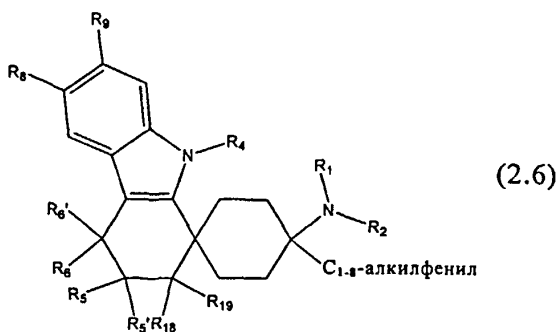
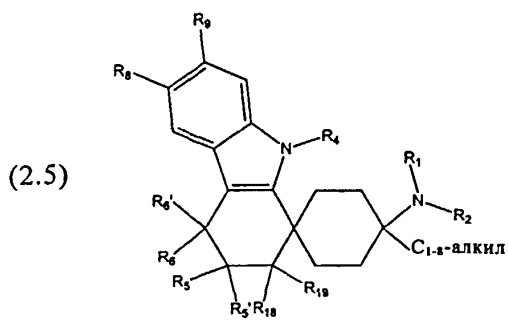
2. Соединение по п.1 общей формулы (2), (3), (4) или (5):



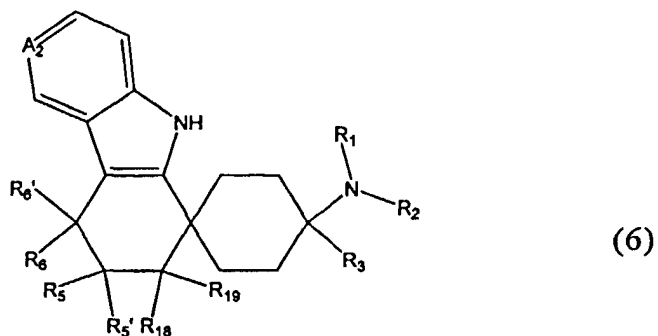
3. Соединение по п.2 общей формулы (2.1), (2.2), (2.3) или (2.4):



4. Соединение по п.2 общей формулы (2.5), (2.6), (2.7) или (2.8):



5. Соединение по п.1 общей формулы (6):



где A₂ представляет собой -N= или -CR₈=;

R_0 независимо представляет собой незамещенный или монозамещенный - C_{1-8} -алкил; незамещенный или монозамещенный - фенил; незамещенный или монозамещенный - гетероарил или незамещенный или монозамещенный - C_{1-8} -алкилфенил;

R_1 представляет собой $-CH_3$;

R_2 представляет собой $-CH_3$;

или R_1 и R_2 вместе представляют собой $-(CH_2)_{3-4}$;

R_3 представляет собой монозамещенный - C_{1-8} -алкил; незамещенный или монозамещенный - фенил; незамещенный или монозамещенный - гетероарил или незамещенный или монозамещенный - C_{1-8} -алкилфенил;

R_5 , R_5' , R_6 , R_6' , R_8 , R_{18} и R_{19} в каждом случае независимо друг от друга выбраны из группы, включающей -H, -F, -Cl, -Br, -I и $-R_0$.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, выбранное из группы, включающей:

N,N,3,3-тетраметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

N,N-диметил-3,4'-дифенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

4'-(3-фторфенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

N,N,4,4-тетраметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

N,N-диметил-4'-фенил-2-(фенилсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

4'-(диметиламино)-N-метокси-N-метил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-2-карбоксамид;

N,N-диметил-4'-фенил-2-(пиперидин-1-илсульфонил)-2,3,4,9-тетрагидро-спиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

(4'-(диметиламино)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-2-ил)метанол;

N4',N4'-диметил-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3,4'-диамин;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)циннамамид;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-2-фенилацетамид;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)бензо[b]тиофен-2-карбоксамид;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-3-фенилпропанамид;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)-2-фенилциклопропан карбоксамид;

N-(4'-(диметиламино)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-3-ил)ацетамид;

4'-бутил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро [карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин;

4'-бензил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро [карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин (полярный диастеромер);

N,N-диметил-4'-(тиофен-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]
-4'-амин(полярный диастеромер);

4'-(3-фторфенил)-M,M-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро [карбазол-1,1'-циклогексан]
-4'-амин(полярный диастеромер);

5 4'-(ацетидин-1-ил)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]
(полярный диастеромер);

4'-(ацетидин-1-ил)-4'-(3-фторфенил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1' -
циклогексан],

4'-(ацетидин-1-ил)-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]
10 (неполярный диастеромер),

N,N-диметил-N-(4-бутил-2',3',4',9'-тетрагидро-1H-спиро [циклогексан-1,1'-карбазол]
-4-ил)амин,

4'-бензил-N,N-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро [карбазол-1,1'-циклогексан]-4'-амин
(неполярный диастеромер),

15 4'-(3-фторфенил)-M,M-диметил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]
-4'-амин(неполярный диастеромер),

N,N-диметил-4'-(тиофен-2-ил)-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]
-4'-амин(неполярный диастеромер),

(S)-N,N,3-триметил-4'-фенил-2,3,4,9-тетрагидроспиро[карбазол-1,1'-циклогексан]-
20 4'-амин

в форме отдельного стереоизомера или их смеси, свободного соединения и/или его
физиологически совместимых солей.

7. Лекарственное средство для лечения боли, содержащее по меньшей мере одно
соединение по одному из пп.1-6 в форме отдельного стереоизомера или их смеси,
25 свободного соединения и/или его физиологически совместимых солей, а также
возможные подходящие вспомогательные вещества и/или адъюванты.

8. Применение соединения по одному из пп.1-6 в форме отдельного стереоизомера
или их смеси, свободного соединения и/или его физиологически совместимых солей для
получения лекарственного средства для лечения боли.

30 9. Применение соединения по одному из пп.1-6 в форме отдельного стереоизомера
или их смеси, свободного соединения и/или его физиологически совместимых солей для
получения лекарственного средства для лечения тревожных состояний, стресса и
синдромов, связанных со стрессом, депрессивных заболеваний, эпилепсии, болезни
Альцгеймера, старческого слабоумия, общих когнитивных дисфункций, нарушений
35 обучения и памяти (в качестве ноотропного средства), абстинентных синдромов,
злоупотребления и/или зависимости от алкоголя и/или наркотиков и/или лекарственных
средств, сексуальных дисфункций, сердечно-сосудистых заболеваний, гипотонии,
гипертонии, шума в ушах, зуда, мигрени, нарушения слуха, нарушений моторики
желудочно-кишечного тракта, расстройств питания, анорексии, булимии, опорно-
40 двигательных нарушений, диареи, кахексии, недержания мочи, или в качестве
миорелаксанта, противосудорожного средства или болеутоляющего средства, или для
совместного введения при лечении с опиоидным анальгетиком или анестетиком, для
диуреза или анти-наитриуреза, анксиолитизиса, для модуляции двигательной активности,
для модуляции высвобождения нейромедиатора и лечения связанных с этим
45 нейродегенеративных заболеваний, для лечения абстинентных синдромов и/или для
уменьшения возможности привыкания к опиоидам.