



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 387 646** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 261/04 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07C 45/61 (2006.01)

C07C 269/06 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61K 31/424 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006109366/04, 30.08.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.08.2004

(30) Конвенционный приоритет:
29.08.2003 US 60/498,947

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2007

(45) Опубликовано: 27.04.2010 Бюл. № 12

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: SU 986299 А3, 30.12.1982. WO 9514680 А1,
01.06.1995. WO 9514681 А1, 01.06.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 29.03.2006

(86) Заявка РСТ:
IB 2004/002804 (30.08.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/021515 (10.03.2005)

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

(72) Автор(ы):

ПАЛЛЕ Венката П. (IN),

БАЛАЧАНДРАН Сарала (IN),

САЛМАН Мохаммад (IN),

КУКРЕДЖА Гаган (IN),

ГУПТА Нидхи (IN),

РЭЙ Абхиджит (IN),

ДАСТИДАР Сунанда Г. (IN)

(73) Патентообладатель(и):

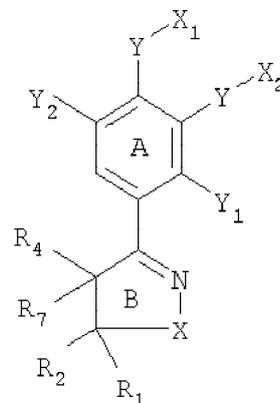
РЭНБАКСИ ЛАБОРАТОРИЗ

ЛИМИТЕД (IN)

(54) ИНГИБИТОРЫ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА-IV

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к соединениям структурной формулы I и их фармацевтически приемлемым солям. В структурной формуле I



Формула I

X представляет собой кислород; Y представляет собой кислород; Y₁, Y₂, R₇ и R₄

RU 2 387 646 C2

RU 2 387 646 C2

представляют собой Н; X₁ и X₂ выбраны независимо из группы, состоящей из водорода, алкильной группы, содержащей от 1 до 5 атомов углерода, в которой один или более атомов водорода алкильной группы могут быть замещены галогеном, арильной группой, содержащей от 6 до 10 атомов углерода или циклоалкильной группой, содержащей от 3 до 9 атомов углерода, или 5-9-членной гетероциклической группой с 2 гетероатомами,

выбранными из N и O, или циклоалкильной группы, содержащей от 5 до 9 атомов углерода; значения остальных радикалов представлены в формуле изобретения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, обладающей свойствами селективных ингибиторов фосфодиэстеразы типа IV, содержащей терапевтически эффективное количество соединения изобретения. 2 н. и 4 з.п. ф-лы.

R U 2 3 8 7 6 4 6 C 2

R U 2 3 8 7 6 4 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 261/04 (2006.01)*A61K 31/424* (2006.01)*C07D 261/20* (2006.01)*C07D 413/06* (2006.01)*C07D 413/14* (2006.01)*C07D 487/08* (2006.01)*C07D 498/10* (2006.01)*C07C 45/61* (2006.01)*C07C 269/06* (2006.01)*A61K 31/422* (2006.01)*A61K 31/423* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006109366/04, 30.08.2004**(24) Effective date for property rights:
30.08.2004(30) Priority:
29.08.2003 US 60/498,947(43) Application published: **10.10.2007**(45) Date of publication: **27.04.2010 Bull. 12**(85) Commencement of national phase: **29.03.2006**(86) PCT application:
IB 2004/002804 (30.08.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/021515 (10.03.2005)Mail address:
121087, Moskva, a/ja 33, pat.pov. V.V.Kuryshv, reg. № 0006

(72) Inventor(s):

**PALLE Venkata P. (IN),
BALACHANDRAN Sarala (IN),
SALMAN Mokhammad (IN),
KUKREDZHA Gagan (IN),
GUPTA Nidkhi (IN),
REHJ Abkhidzhit (IN),
DASTIDAR Sunanda G. (IN)**

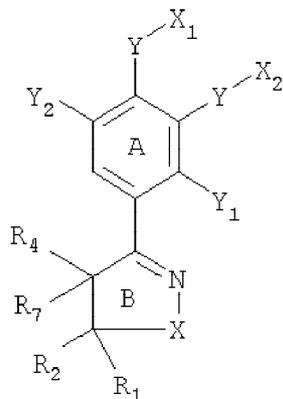
(73) Proprietor(s):

REHNBAXSI LABORATORIZ LIMITED (IN)(54) **TYPE IV PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to compounds of structural formula I and their pharmaceutically acceptable salts. In structural formula I, X is oxygen; Y is



I

oxygen; Y₁, Y₂, R₇ and R₄ represent H; X₁ and X₂ are independently selected from a group consisting of hydrogen, an alkyl group containing 1 to 5 carbon atoms, in which one or more hydrogen atoms of the alkyl group can be substituted with a halogen, aryl group containing 6 to 10 carbon atoms or a cycloalkyl group containing 3 to 9 carbon atoms, or a 5-9-member heterocyclic group with 2 heteroatoms selected from N and O, or a cycloalkyl group containing 5 to 9 carbon atoms; values of the rest of the radicals are given in the formula of invention. The invention also pertains to a pharmaceutical composition having properties of selective inhibitors of type IV phosphodiesterase, containing a therapeutically effective amount of the invented compound.

EFFECT: increased effectiveness of the compounds.

6 cl, 23 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным изоксазолина, которые могут
5 использоваться в качестве селективных ингибиторов фосфодиэстеразы (PDE) типа IV.
В частности, описанные соединения могут использоваться для лечения СПИДа, астмы,
10 артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания (COPD),
псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона,
респираторного дистрессового синдрома у взрослых (ARDS), эозинофильной
15 гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита и других
воспалительных заболеваний у пациента, особенно у человека. Настоящее изобретение
также относится к способам получения указанных соединений, а также к содержащим
20 их фармацевтическим композициям, и к их применению в качестве ингибиторов
фосфодиэстеразы (PDE) типа IV.

Предшествующий уровень техники

Известно, что циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) играет важную
30 роль, выступая в качестве внутриклеточного вторичного мессенджера.
Внутриклеточный гидролиз цАМФ до аденозин 5'-монофосфата (АМФ) вызывает ряд
воспалительных реакций, которые включают, но не ограничиваются ими, псориаз,
35 аллергический ринит, шок, атопический дерматит, болезнь Крона, респираторный
дистрессовый синдром у взрослых (ARDS), эозинофильную гранулему, аллергический
конъюнктивит, остеоартрит и язвенный колит. Циклические нуклеотидные
40 фосфодиэстеразы (PDE), биохимически и функционально высоко вариабельное
семейство ферментов, являются наиболее важным фактором контроля уровней цАМФ
(а также цГМФ). В настоящее время известно восемь различных семейств с более чем
45 15 генными продуктами. Хотя PDE I, PDE II, PDE III, PDE IV и PDE VII все используют
цАМФ в качестве субстрата, только PDE IV и PDE VII типы являются высоко

50

селективными для гидролиза цАМФ. Соответственно, ингибиторы PDE, особенно ингибиторы PDE IV, такие как ролипрам или Ro-1724, известны в качестве усилителей цАМФ. Иммунные клетки содержат PDE IV и PDE III, из которых PDE IV преобладает в моноядерных клетках человека. Таким образом, ингибирование фосфодиэстеразы типа IV было целью модуляции и, соответственно, терапевтического вмешательства для ряда заболеваний.

Первоначальное наблюдение того, что производные ксантина, теофиллин и кофеин ингибируют гидролиз цАМФ, привело к открытию необходимой гидролитической активности в циклических нуклеотидных фосфодиэстеразных (PDE) ферментах. Совсем недавно были обнаружены различные классы PDE и их селективное ингибирование привело к улучшенной лекарственной терапии. Таким образом, было обнаружено, что ингибирование PDE IV могло привести к ингибированию высвобождения воспалительного медиатора и релаксации гладких мышц дыхательных путей.

Производные 3-арил-2-изоксазолина известны в качестве противовоспалительных агентов и соединения изоксазолина известны в качестве ингибиторов высвобождения TNF. Однако, все еще остается потребность в новых селективных ингибиторах фосфодиэстеразы (PDE) типа IV.

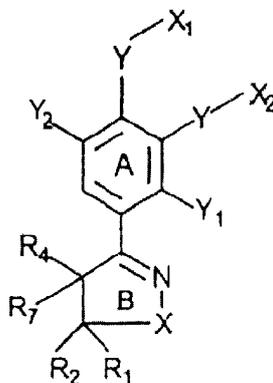
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к производным изоксазолина, которые могут использоваться для лечения СПИДа, астмы, артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания (COPD), псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона, респираторного дистрессового синдрома у взрослых (ARDS), эозинофильной гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита и других воспалительных заболеваний, и к способам получения этих соединений.

Также описаны фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, энантиомеры, диастереомеры или N-оксиды этих соединений, обладающие тем же видом активности.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения, которые также могут содержать фармацевтически приемлемые носители или разбавители, могут использоваться для лечения СПИДа, астмы, артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания (COPD), псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона, респираторного дистрессового синдрома у взрослых, эозинофильной гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита и других воспалительных заболеваний.

Настоящее изобретение включает соединение структурной Формулы I:



Формула I

и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, энантиомеры, диастереомеры или N-оксиды, где

X может представлять собой кислород;

R₁ может представлять собой водород; алкил; гетероцикл; (CH₂)₁₋₄OR', при условии, что R₂ также представляет собой (CH₂)₁₋₄OR'; -C(=O)NR_xR_y, при условии, что R₂ также представляет собой -C(=O)NR_xR_y; или -(CH₂)_m-C(=O)R₃;

R₂ может представлять собой -(CH₂)_m-C(=O)R₃; -(CH₂)₁₋₄OR' при условии, что R₁ также представляет собой (CH₂)₁₋₄OR'; -C(=O)NR_xR_y при условии, что R₁ также представляет собой -C(=O)NR_xR_y, или R₁ и R₂ вместе образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, в котором необязательным

заместителем является оксо, алкил, алкенил, алкинил, галоген, нитро, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $-\text{NHCOOR}_6$, циано, гидроксид, алкокси или замещенный амин;

R_4 может представлять собой водород; алкил; $-\text{OR}_5$; галоген; $-\text{NH}_2$, замещенный амин; циано; карбокси или $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$; или R_2 и R_4 образуют необязательно замещенную 4-12-членную насыщенную или ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, конденсированную с кольцом В, имеющую 0-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где заместителями являются один или несколько алкилов, галогенов, гидроксидов, алкокси, $-\text{NH}_2$ или замещенных аминов, при условии, что R_2 и R_4 вместе не образуют $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;

R_7 может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, $-\text{OR}_5$, галоген, циано, $-\text{NH}_2$ или замещенный амин;

X_1 и X_2 каждый независимо может представлять собой водород, алкил, алкирил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил, гетероциклический алкил или гетероарилалкил;

Y может представлять собой атом кислорода; атом серы или $-\text{NR}$;

Y_1 и Y_2 каждый независимо может представлять собой водород; алкил; $-\text{OR}$; $-\text{SR}$ или $-\text{NHR}$;

где любой из Y_1 и X_2 или X_1 и Y_2 вместе необязательно образуют циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, таких как N, O и S;

X_1 и X_2 могут вместе необязательно образовывать циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 2-3 гетероатома, таких как N, O и S,

где галоген может представлять собой F, Cl, Br, или I; R' может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, насыщенный или ненасыщенный циклоалкил, арил, гетероцикл или гетероарил; R_x и R_y каждый независимо может представлять собой водород, алкил, C_3 - C_6 алкенил, C_3 - C_6 алкинил, циклоалкил, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, арил, алкирил, гетероарил, гетероцикл, гетероарилалкил и гетероциклический алкил; m может иметь значение 0-2; R_3 может быть необязательно замещен R_p или R_q ; R_6 может представлять

собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкарил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил; и R может представлять собой водород, ацил, арил или алкил; и

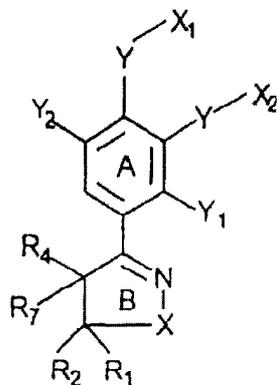
5 где R₅ может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил или гетероциклилалкил; R_p может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где кольца присоединены к $-(CH_2)_mC(=O)$ через N, и R_q может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где указанные

15 В некоторых вариантах осуществления Y может представлять собой кислород или -NR; Y₁ и Y₂ каждый независимо представляет собой водород, алкил или -OR. X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой метил, этил, бутил, пропил, изопропил, 20 изобутил, морфолинилметил, дифторметил, циклопропилметил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, инданил, адамантил и бензил. В другом варианте осуществления X и Y каждый независимо может представлять собой кислород, X₁ и X₂ независимо представляют собой необязательно замещенный алкил, циклоалкил, гетероциклилалкил или алкарил; R₁ и R₂ каждый независимо может представлять собой алкил или $-(CH_2)_mC(=O)R_3$, где R₃ представляет собой R_p, или R₁ и R₂ могут вместе образовывать необязательно замещенное циклоалкильное и гетероциклильное кольцо; и Y₁, Y₂, R₄ и R₇ каждый представляет собой водород.

35 R_p может представлять собой необязательно замещенное гетероциклильное кольцо, выбранное из пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила, гомопиперазинила или диаза-бициклогептана. В другом варианте осуществления X₁ и X₂ могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из циклогексила, циклобутила и циклопентила; или гетероциклильное кольцо, выбранное из группы, состоящей из тетрагидрофурана, пиперидина, пирролидина и 45 тетрагидропиранила. Необязательные заместители в R₁ и R₂ могут представлять собой -NH₂, дифторфениламинокарбонил, дихлорфениламинокарбонил, индандион, трет- 50 бутилкарбамат, карбокси, трет-бутоксикарбонил или хлорфенилсульфонамидкарбонил.

В другом варианте осуществления X_1 и X_2 могут вместе образовывать циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, содержащим 3-5 атомов углерода и 2-3 гетероатома, таких как N, O и S.

Настоящее изобретение также включает соединение структурной Формулы I:



Формула I

и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, энантиомеры, диастереомеры или N-оксиды, где

X может представлять собой NR_7 или S;

R_7 может представлять собой водород или (C_1-C_6) -алкил;

R_1 и R_2 каждый независимо может представлять собой алкил; алкенил; алкинил; алкокси; гидроксид; циано; нитро; галоген; гетероарил; гетероциклил; гетероарилалкил; гетероциклилалкил; $-NH_2$; замещенный амин; карбокси; $-(CH_2)_m(C=O)R_3$;

$-C(=O)NR_xR_y$; или $-(CH_2)_{1-4}OR'$, или R_1 и R_2 могут вместе образовывать необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, где заместители в этом R_1 - R_2 кольце могут представлять собой оксо, алкил, алкенил, алкинил, галоген, нитро, $-NH_2$, $-C(=O)NR_xR_y$, $-NHCOOR_6$, циано, гидроксид, алкокси или замещенный амин;

R_4 может представлять собой водород; алкил; галоген; $-OR_5$; циано; карбокси; $-NH_2$, замещенный амин или $-C(=O)NR_xR_y$, или R_2 и R_4 могут вместе образовывать необязательно замещенную 4-12-членную насыщенную или ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, конденсированную с кольцом В, имеющую 0-4 гетероатома, где гетероатом представляет собой N, O или S,

при условии, что R_2 и R_4 вместе не образуют $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-O-CH}_2-$, и где заместителями являются один или несколько алкилов, галогенов, гидроксильных, алкоксильных или аминогрупп;

5 R_7 может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, $-\text{OR}_5$, галоген, циано, $-\text{NH}_2$ или замещенный амин;

10 X_1 и X_2 каждый независимо может представлять собой алкил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероциклический, гетероарилалкил или гетероциклический алкил;

Y может представлять собой атом кислорода; атом серы или $-\text{NR}$;

15 Y_1 и Y_2 каждый независимо может представлять собой водород; алкил; $-\text{OR}$; $-\text{SR}$; или $-\text{NHR}$;

любой из Y_1 и X_2 или X_1 и Y_2 необязательно вместе образуют циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

20 X_1 и X_2 могут необязательно вместе образовывать циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, показанным в Формуле I, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 2-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

где галоген может представлять собой F, Cl, Br, или I; R_3 может быть
30 необязательно замещен R_p или R_q ; R_6 может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкарил, гетероарилалкил или гетероциклический алкил; R может представлять собой водород, ацил, арил или алкил; m может иметь значение 0-2; R_3
35 может быть необязательно замещен R_p или R_q ; R' может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, насыщенный или ненасыщенный циклоалкил, арил, гетероциклический или гетероарил; и R_x и R_y каждый независимо может представлять собой водород,
40 алкил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкинил, циклоалкил, $-\text{SO}_2\text{R}_5$, арил, алкарил, гетероарил, гетероциклический, гетероарилалкил и гетероциклический алкил;

45 где R_5 может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклический или гетероциклический алкил; R_p может представлять собой гетероциклическое или
50 гетероарильное кольцо, где кольца присоединены к $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ через N, и R_q может

представлять собой гетероциклическое или гетероарильное кольцо, где указанные кольца присоединены к $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ через С.

5 Настоящее изобретение также включает соединение, которое выбрано из следующих:

10 [3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-5-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-карбонил-4-карбоновой кислоты)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-4-карбоновой кислоты)этанон (Соединение 1),

15 1-{1-[5-(4-ацетил-4-фенил-пиперидин-1-карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-4-ацетил-4-фенил-пиперидин-4-ил]-этанон (Соединение 2),

20 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пирролидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-этанон (Соединение 3),

25 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-этанон (Соединение 4),

30 3-(3-циклопентилокси-4-метокси фенил)-5-(метилловый эфир 1-карбонил-пирролидин-2-карбоновой кислоты)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[метилловый эфир пирролидин-5-ил-2-карбоновой кислоты]этанон (Соединение 5),

35 [5-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон (Соединение 6),

40 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(гидроксиметил-пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-этанон (Соединение 7),

45 [5-(5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан)-2-(карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-4,5-бензил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил-этанон (Соединение 8),

50 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон (Соединение 9),

трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 10),

5 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-карбонил]-пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 11),

10 метиловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 12),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон (Соединение 13),

15 [1,4]-бипиперидинил-1-ил-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 14),

20 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-4-фенил-пиперидин-4-ил}-этанон (Соединение 15),

25 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 16),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперазин-1-ил-метанон (Соединение 17),

30 [4-(4-хлор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 18),

35 {4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 19),

40 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-циклопропилметил-пиперазин-й-ил)-метанон (Соединение 20),

45 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-изобутил-1-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 21),

[3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 22),

50

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон (Соединение 23),
5 (4-бензил-пиперидин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-
4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 24),
1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-
10 карбонил]-пиперидин-4-он (Соединение 25),
[4-(4-бромфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-
метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 26),
15 (5-бензил-2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-
фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 27),
(4-бензил-пиперазин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-
20 4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 28),
метиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-
25 изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 29),
диэтиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-
изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 30),
30 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
(2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 31),
метилвый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
35 дигидроизоксазол-5-карбонил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 32),
амид [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-
5-карбоксил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 33),
40 3-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-
карбонил]-бицикло[2.2.1]гептан-2-он (Соединение 34),
3-[3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-6-
45 он (Соединение 35),
3-[3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-7-метил-1-окса-2,7-диаза-
50 спиро[4.4]нон-2-ен-6,9-дион (Соединение 36),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 37),

5 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 38),

10 3-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
ен (Соединение 39),

15 3-(4-дифторметокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 40),

3-(4-дифтор-3-бутоксифенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение
41),

20 3-(4-дифторметокси-3-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 42),

25 3-(3-циклопропилметокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-
спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 43),

3-(3-бензилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 44),

30 3-(4-дифторметокси-3-циклопентилокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-
2-ен (Соединение 45),

35 3-(3,4-бис-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 46),

40 3-(3-бутоксифенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 47),

3-[3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-4-дифторметокси-фенил]-1,7-диоксо-2-аза-
спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 48),

45 3-(4-дифторметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 49),

50 3-(4-бензилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 50),

3-(3-циклогептилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 51),

5 4-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 52),

3-[3-(индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 53),

10 3-(4-этоксид-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 54),

15 3-(3-метокси-4-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 55),

20 3-(4-изопропокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 56),

3-(4-бутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 57),

25 3-(4-циклопентилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 58),

3-(4-изобутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 59),

3-(4-циклогексидокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 60),

35 3-(4-циклопропилметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 61),

40 3-(3,4-диметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 62),

3-(3-этоксид-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 63),

45 3-(4-метокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 64),

3-(3-изопропокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 65),

50

3-(3-бутокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 66),

3-(3-изобутокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 67),

3-[4-метокси-3-(3-метил-бутокси)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 68),

3-(3-циклогексилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 69),

3-(3-циклогептилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 70),

3-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-этокс)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-

спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 71),

3-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 72),

5-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 73),

изопропиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-

спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 74),

гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-

спиро[4.5]дец-2-ена (Соединение 75),

4-хлор-N-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-

спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонил]-бензолсульфонамид (Соединение 76),

(2,6-дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-

диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77),

(2,4-дихлор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-

диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 78),

изопропиловый эфир [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-

спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-карбаминовой кислоты (Соединение 79),

гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-иламина (Соединение 80),

5 2-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-изоиндол-1,3-дион (Соединение 81),

10 7-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ен (Соединение 82),

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен (Соединение 83),

15 трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты (Соединение 84),

20 гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 85).

Настоящее изобретение также включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения настоящего изобретения вместе с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

30 Настоящее изобретение также включает способ лечения СПИДа, астмы, артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания (COPD), псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона, респираторного дистрессового синдрома у взрослых (ARDS), эозинофильной гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита или других воспалительных заболеваний у животного или человека, включающий введение указанному животному или человеку терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

45 Настоящее изобретение также включает способ профилактики, ингибирования или подавления воспалительного состояния у животного или человека, включающий введение указанному животному или человеку терапевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения.

50

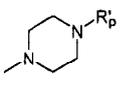
Настоящее изобретение включает способ получения соединения Формулы I, его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантимеров, диастереомеров или N-оксидов, который включает стадии:

a. реакцию соединения Формулы II с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата с получением соединения Формулы III;

b. реакцию соединения Формулы III с соединением Формулы IV с получением соединения Формулы V;

c. гидролиз соединения Формулы V с получением соединения Формулы VI;

d. реакцию соединения Формулы VI с соединением Формулы VII, где R_p

представляет собой , с получением соединения Формулы IX; или реакцию соединения Формулы VI с тионилхлоридом с получением соединения Формулы VIII, которое может реагировать с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы IX;

e. снятие защитных групп с соединения Формулы IX с получением соединения Формулы X; и

f. реакцию соединения Формулы X с Hal-Rp', где Rp' представляет собой алкил или ацил и Hal представляет собой галоген, с получением соединения Формулы XI.

Предпочтительно, ацетат представляет собой ацетат натрия. В одном варианте осуществления соединение Формулы V может подвергаться гидролизу в присутствии основного агента для гидролиза. В другом варианте осуществления основной агент для гидролиза выбран из группы, состоящей из гидроксида натрия, гидроксид лития, гидроксида калия и их смеси. В другом варианте осуществления соединение Формулы VI может реагировать с соединением Формулы VII в присутствии конденсирующего агента и в присутствии основания. В другом варианте осуществления конденсирующий агент выбран из группы, состоящей из 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, дициклогексилкарбодиимида и их смеси, и основание выбрано из группы, состоящей из 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена, N-метилморфолина,

триэтиламина, диизопропиламина, пиридина и их смеси. В другом варианте осуществления с соединения Формулы IX могут быть сняты защитные группы в присутствии агента для снятия защитных групп, такого как, например, трифторуксусная кислота. В другом варианте осуществления соединение Формулы VIII может реагировать с соединением Формулы VII в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и их смеси.

Настоящее изобретение включает способ получения соединения Формулы XV или Формулы XVI и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадии:

а. реакцию соединения Формулы III с соединением Формулы XII с получением соединения Формулы XIII;

б. гидролиз соединения Формулы XIII с получением соединения Формулы XIV;

и

с. реакцию соединения Формулы XIV с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы XVI, или

реакцию соединения Формулы XIV с метиламином с получением соединения Формулы XVI.

В одном варианте осуществления гидролиз соединения Формулы XIII может осуществляться в присутствии основного агента для гидролиза, такого как, например, гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия и их смеси. В другом варианте осуществления реакция соединения Формулы XIV с соединением Формулы VII может проводиться в присутствии органического основания, такого как, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, N-метилморфолина, диизопропиламина, пиридина и их смеси, и конденсирующего агента, такого как, например, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида, дициклогексилкарбодиимид и их смеси.

Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы XVIII и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых

сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадию
реакции соединения Формулы III с соединением Формулы XVII с получением
соединения Формулы XVIII.

Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы
XXI и соединения Формулы XXII и его фармацевтически приемлемых солей,
фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-
оксидов, включающий реакцию соединения Формулы XIX с соединением Формулы
XX, где Rz может представлять собой алкил, необязательно замещенный галогеном, с
получением соединения Формулы XXI и соединения Формулы XXII.

В одном варианте осуществления реакция соединения Формулы XIX с
соединением Формулы XX может осуществляться в присутствии катализатора
фазового переноса, такого как, например, хлорид бензилтриэтиламмония.

Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы
XXXI и соединения Формулы XXXII и его фармацевтически приемлемых солей,
фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-
оксидов, включающий стадии:

a. реакцию соединения Формулы XXII, где Rz представляет собой алкил,
необязательно замещенный галогеном, с соединением Формулы XXIII, где Rz₁
представляет собой алкил, алкарил или циклоалкил, с получением соединения
Формулы XXIV;

b. реакцию соединения Формулы XXIV с гидрохлоридом гидроксиламина с
получением соединения Формулы XXV;

c. реакцию соединения Формулы XXV с соединением Формулы XXVI, где P
представляет собой алкил или алкарил, с получением соединения Формулы XXVII;

d. гидролиз соединения Формулы XXVII с получением соединения Формулы
XXVIII;

e. восстановление соединения Формулы XXVIII с получением соединения
Формулы XXIX;

f. циклизацию соединения Формулы XXIX с получением соединения Формулы XXX; и

5 g. дебензилирование соединения Формулы XXX с получением соединения Формулы XXXI, где R_z представляет собой бензил и R_{z1} представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, или дебензилирование соединения Формулы
10 XXX с получением соединения Формулы XXXII, где R_z представляет собой бензил и R_{z1} представляет собой алкил или циклоалкил.

В одном варианте осуществления реакция соединения Формулы XXII с
15 соединением Формулы XXIII может осуществляться в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия и их смеси. В другом варианте осуществления соединение Формулы XXVII может подвергаться
20 гидролизу в присутствии основания, такого как, например, гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия и их смеси. В другом варианте осуществления соединение Формулы XXVIII может быть восстановлено в присутствии восстановительного агента, такого как, например, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия и их смеси. В одном
25 варианте осуществления соединение Формулы XXIX подвергается циклизации в присутствии катализатора, такого как, например, трифенилфосфин, три-трет-
30 бутилфосфин, три-циклогексилфосфин и их смеси.

В другом варианте осуществления соединение Формулы XXX может быть
35 дебензилировано с получением соединения Формулы XXXI, где R_{z1} представляет собой бензил и R_z представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном, или Формулы XXXII, где R_{z1} представляет собой бензил и R_z представляет собой алкил или
40 циклоалкил, в присутствии агента для снятия защитных групп, где агент для снятия защитных групп представляет собой палладий на угле.

45 Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы XXXIIa и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадию
50 дебензилирования соединения Формулы XXXII с получением соединения Формулы

XXXIIa, где Z_3 представляет собой бензил и R_z представляет собой алкил или циклоалкил.

5 В одном варианте осуществления дебензилирование соединения Формулы XXXII может проводиться в присутствии агента для снятия защитных групп или в условиях переноса водорода, включая водород и палладий на угле и с формиатом аммония и палладием на угле.

10 Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы XXXIV и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадию реакции соединения Формулы XXXI с соединением Формулы XXXIII с получением соединения Формулы XXXIV.

20 В одном варианте осуществления реакция соединения Формулы XXXI с соединением Формулы XXXIII может осуществляться в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия и их смеси.

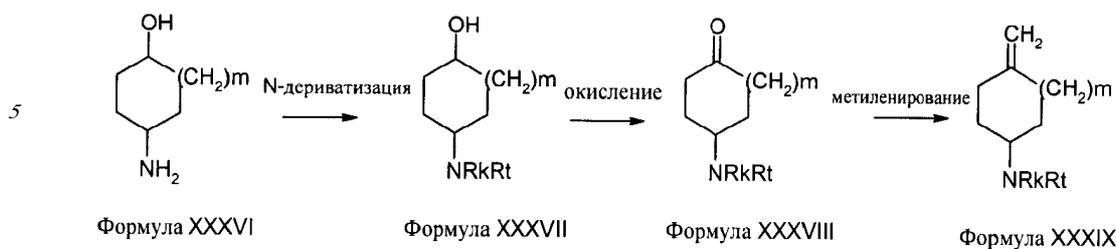
30 Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы XXXV и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадию реакции соединения Формулы XXXIIa с соединением Формулы XXXIII с получением соединения Формулы XXXV.

35 В одном варианте осуществления реакция соединения Формулы XXXIIa с соединением Формулы XXXIII может проводиться в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, карбонат натрия, бикарбонат натрия и их смеси.

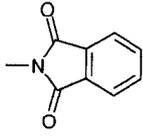
40 Настоящее изобретение включает способ получения соединения Формулы XXXIX и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадии:

50

Схема IX



10 а. N-derivatизацию соединения Формулы XXXVI с получением соединения Формулы XXXVII, где Rk представляет собой водород и Rt представляет собой

15 -C(=O)OC(CH₃)₃ или Rk и Rt связаны вместе с получением  ;

20 б. окисление соединения Формулы XXXVII с получением соединения Формулы XXXVIII, где и Rt представляет собой -C(=O)OC(CH₃)₃; и

25 в. метиленирование соединения Формулы XXXVIII с получением соединения Формулы XXXIX.

30 В одном варианте осуществления соединение Формулы XXXVI может быть N-derivatизировано с получением соединения Формулы XXXVII с трет-бутилдикарбонатом и в присутствии основания, где основание выбрано из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, пиридина и их смеси.

35 В одном варианте осуществления соединение Формулы XXXVI может быть N-derivatизировано с получением соединения Формулы XXXVII (где Rk) с помощью фталевого ангидрида в органическом растворителе. В другом варианте осуществления

40 соединение Формулы XXXVI может быть N-derivatизировано с получением соединения Формулы XXXVII в присутствии основания, выбранного из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, пиридина и

45 их смеси. В другом варианте осуществления окисление соединения Формулы XXXVII может проводиться в присутствии окислительного агента, где окислительный агент

50

выбран из группы, состоящей из пиридинхлорхромата, диоксида марганца, перманганата калия, реагента Джонса ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) и их смесей.

5 В другом варианте осуществления метиленирование соединения Формулы XXXVIII может проводиться в присутствии соли Виттига, где соль Виттига выбрана из группы, состоящей из йодида трифенилметилфосфония, бромида
10 трифенилметилфосфония и их смесей.

Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы XLII и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых
15 сольватов, энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадии:

- a. реакцию соединения Формулы XL с соединением Формулы XXV с
20 получением соединения Формулы XLI; и
- b. снятие защитных групп с соединения Формулы XLI с получением соединения Формулы XLII.

25 В одном варианте осуществления реакция соединения Формулы XL с соединением Формулы XXV может проводиться в присутствии основания, где основание выбрано из группы, состоящей из пиридина, N-метилморфолина, триэтиламина, диизопропилэтиламина и их смесей.
30

Настоящее изобретение также включает способ получения соединения Формулы L и его фармацевтически приемлемых солей, фармацевтически приемлемых сольватов,
35 энантиомеров, диастереомеров или N-оксидов, включающий стадии:

- a. N-защиту соединения Формулы XLIII с получением соединения Формулы XLIV;
40
- b. окисление соединения Формулы XLIV с получением соединения Формулы XLV;
45
- c. метиленирование соединения Формулы XLV с получением соединения Формулы XLVI;
- d. реакцию соединения Формулы XLVI с соединением Формулы XXV с
50 получением соединения Формулы XLVII;

е. снятие защитных групп с соединения Формулы XLVII с получением соединения Формулы XLVIII; и

5 f. реакцию соединения Формулы XLVIII с соединением Формулы XLIX с получением соединения Формулы L.

10 В одном варианте осуществления N-защита соединения Формулы XLIII может осуществляться в присутствии основания, где основание выбрано из группы, состоящей из триэтиламина, диизопропилэтиламина, N-метилморфолина, пиридина и их смесей.

15 В другом варианте осуществления окисление соединения Формулы XLIV может проводиться с помощью окислительного агента, где окислительный агент выбран из группы, состоящей из хлорхромата пиридина, диоксида марганца, перманганата калия, 20 реагента Джонса ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) и их смесей.

25 В другом варианте осуществления метиленирование соединения Формулы XLV может проводиться в присутствии соли Виттига, где соль Виттига выбрана из группы, состоящей из йодида трифенилметилфосфония, бромид трифенилметилфосфония и их смесей.

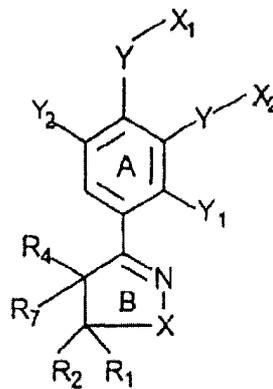
30 В другом варианте осуществления реакция соединения Формулы XLVI с соединением Формулы XXV может проводиться в присутствии основания, где основание выбрано из группы, состоящей из пиридина, N-метилморфолина, 35 диизопропилэтиламина, триэтиламина и их смесей.

Подробное описание изобретения

40 В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение включает соединение структурной Формулы I:

45

50



Формула I

и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, энантиомеры, диастереомеры или N-оксиды, где

X может представлять собой кислород;

R₁ может представлять собой водород; алкил; гетероциклил; (CH₂)₁₋₄OR', при условии, что R₂ также представляет собой (CH₂)₁₋₄OR'; или C(=O)NR_xR_y, при условии, что R₂ также представляет собой -C(=O)NR_xR_y; или -(CH₂)_m-C(=O)R₃;

R₂ может представлять собой -(CH₂)_mC(=O)R₃; -(CH₂)₁₋₄OR' при условии, что R₁ также представляет собой (CH₂)₁₋₄OR'; -C(=O)NR_xR_y при условии, что R₁ также представляет собой -C(=O)NR_xR_y, или R₁ и R₂ вместе образуют необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, в котором необязательным заместителем R₁-R₂ кольца(колец) является оксо, алкил, алкенил, алкинил, галоген (например, F, Cl, Br или I), нитро, -NH₂, -C(=O)NR_xR_y, -NHCOOR₆, циано, гидрокси, алкокси или замещенный amino;

R₄ может представлять собой водород; алкил; -OR₅; галоген (например, F, Cl, Br или I); -NH₂, замещенный amino; циано; карбокси или -C(=O)NR_xR_y; или R₂ и R₄ образуют необязательно замещенную 4-12-членную насыщенную или ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, конденсированную с кольцом B, имеющую 0-4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, при условии, что R₂ и R₄ вместе не образуют -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, где заместителями являются один или несколько алкилов, галогенов (например, F, Cl, Br или I), гидрокси, алкокси, -NH₂ или замещенных amino;

R₇ может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, -OR₅, галоген, циано, -NH₂ или замещенный amino;

5 X₁ и X₂ каждый независимо может представлять собой водород, алкил, алкарил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, гетероциклилалкил или гетероарилалкил;

Y может представлять собой атом кислорода; атом серы или -NR;

10 Y₁ и Y₂ каждый независимо может представлять собой водород; алкил; -OR; -SR или -NHR;

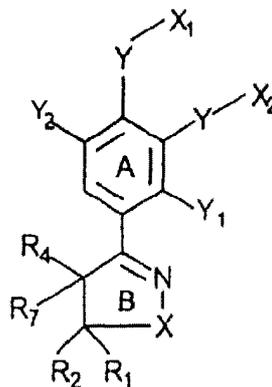
15 где любой из Y₁ и X₂ или X₁ и Y₂ вместе необязательно образуют циклическое кольцо, конденсированное с кольцом A, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, таких как N, O и S;

20 X₁ и X₂ могут вместе необязательно образовывать циклическое кольцо, конденсированное с кольцом A, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 2-3 гетероатома, таких как N, O и S,

25 где R' может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, насыщенный или ненасыщенный циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил; R_x и R_y может представлять собой водород, алкил, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода, циклоалкил, -SO₂R₅, арил, алкарил, гетероарил, гетероциклил, гетероарилалкил и гетероциклилалкил; m может обозначать 0-2; R₃ может представлять собой необязательно замещенный R_p или R_q, где R_p может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где указанные кольца присоединены к (CH₂)_mC(=O) через N, и R_q, может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где указанные кольца могут быть присоединены к - (CH₂)_mC(=O) через C; R₆ может представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкарил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил; R может представлять собой водород, ацил, арил или алкил; и R₅ может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил или гетероциклилалкил.

50

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение включает соединение структурной Формулы I:



Формула I

и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, энантиомеры, диастереомеры или N-оксиды, где

X может представлять собой NR₇ или S, где R₇ может представлять собой водород или (C₁-C₆)-алкил, то есть низший алкил;

R₁ и R₂ каждый независимо может представлять собой алкил; алкенил; алкинил; алкокси; гидрокси; циано; нитро; галоген (например, F, Cl, Br, I); гетероарил; гетероциклил; гетероарилалкил; гетероциклилалкил; -NH₂; замещенный amino; карбокси; -(CH₂)_m(C=O)R₃; -C(=O)NR_xR_y; или -(CH₂)₁₋₄OR', или R₁ и R₂ могут вместе образовывать необязательно замещенное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, где заместители R₁-R₂ кольца (колец) могут представлять собой оксо, алкил, алкенил, алкинил, галоген (например, F, Cl, Br, I), нитро, -NH₂; -C(=O)NR_xR_y, -NHCOOR₆, циано, гидрокси, алкокси или замещенный amino;

R₄ может представлять собой водород; алкил; галоген (например, F, Cl, Br, I); -OR₅; циано; карбокси; -NH₂, замещенный amino или -C(=O)NR_xR_y, или R₂ и R₄ могут вместе образовывать необязательно замещенную 4-12-членную насыщенную или ненасыщенную моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, конденсированную с кольцом B, имеющую 0-4 гетероатома, где гетероатом представляет собой N, O или S, при условии, что R₂ и R₄ вместе не образуют

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, и где заместителями являются один или несколько алкилов, галогенов (например, F, Cl, Br, I), гидрокси, алкокси или амино;

5 R_7 может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, $-\text{OR}_5$, галоген (например, F, Cl, Br, I), циано, $-\text{NH}_2$ или замещенный амино;

10 X_1 и X_2 каждый независимо может представлять собой алкил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероциклил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил;

Y может представлять собой атом кислорода; атом серы или $-\text{NR}$;

15 Y_1 и Y_2 каждый независимо может представлять собой водород; алкил; $-\text{OR}$; $-\text{SR}$; или $-\text{NHR}$;

любой из Y_1 и X_2 или X_1 и Y_2 необязательно вместе образуют циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 1-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и

20 X_1 и X_2 могут необязательно вместе образовывать циклическое кольцо, конденсированное с кольцом А, показанным в Формуле I, где кольцо содержит 3-5 атомов углерода и 2-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, O и S,

где m может обозначать 0-2; R_3 может быть необязательно замещен R_p или R_q ,

30 где R_p может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где указанные кольца присоединены к $(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ через N, и R_q может представлять собой гетероциклильное или гетероарильное кольцо, где указанные кольца могут быть присоединены к $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})$ через C; R_x и R_y может представлять собой водород,

алкил, алкенил с 3-6 атомами углерода, алкинил с 3-6 атомами углерода, циклоалкил,

40 $-\text{SO}_2\text{R}_5$, арил, алкарил, гетероарил, гетероциклил, гетероарилалкил и

гетероциклилалкил; R' может представлять собой алкил, алкенил, алкинил,

насыщенный ненасыщенный циклоалкил, арил, гетероциклил или гетероарил; R_6 может

45 представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкарил, гетероарилалкил

или гетероциклилалкил; R_5 может представлять собой водород, алкил, алкенил,

алкинил, арил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил или

50 гетероциклилалкил; R может представлять собой водород, ацил, арил или алкил.

Для используемых терминов применяются следующие определения.

Термин "алкил," если не указано иное, обозначает моновалентный разветвленный или неразветвленный насыщенный углеводород, содержащий от 1 до около 20 атомов углерода. Этот термин представлен группами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-гексил, н-децил, тетрадецил и им подобными. Алкильные группы могут быть замещены одним или несколькими заместителями, такими как алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, ацил, ациламино, ацилокси, амино, аминокарбонил, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галоген, гидроксид, оксо, тиокарбонил, карбокси, арилтио, тиол, алкилтио, арилокси, аминосульфони́л, аминокарбониламино, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, $-S(O)_nR_5$ (где n может обозначать 0, 1 или 2 и R_5 может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, арил, циклоалкил, алкарил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил или гетероциклилалкил), гетероциклил или гетероарил. Если иное не указано в описании, все заместители могут необязательно быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , амино, замещенного амино, циано, и $-S(O)_nR_5$ (где n и R_5 являются такими, как определено ранее) или алкильная группа как определено выше прерывается 1-5 атомами или группами, независимо выбранными из кислорода, серы и $-NR_a-$ (где R_a может представлять собой водород, алкил, циклоалкил, алкенил, алкинил или арил). Если иное не указано в описании, все заместители необязательно могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, аминокарбонила, гидроксид, алкокси, галогена, CF_3 , амино, замещенного амино, циано и $-S(O)_nR_5$ (где n и R_5 являются такими, как определено ранее); или алкильная группа как определено выше имеет оба заместителя, как определено выше, и также прерывается 1-5 атомами или группами, как определено выше.

Термин "алкенил," если не указано иное, относится к моновалентной разветвленной или неразветвленной ненасыщенной углеводородной группе, предпочтительно содержащей от 2 до 20 атомов углерода в цис- или транс-положении.

Предпочтительные алкенильные группы включают этенил или винил ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропилен или аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) или изопропилен ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), бицикло[2.2.1]гептен и им подобные. Когда алкенил присоединен к гетероатому, двойная связь не находится в альфа-положении к гетероатому. Алкенильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, такими как алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, ацил, ациламино, ацилокси, амино, аминокарбонил, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галоген, гидрокси, оксо, тиокарбонил, карбокси, арилтио, тиол, алкилтио, арил, арилокси, аминосульфонил, аминокарбониламино, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (где n и R_5 являются такими, как определено выше), гетероцикл или гетероарил. Если иное не указано в описании, все заместители необязательно могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из алкила, карбокси, аминокарбонила, гидрокси, алкокси, галогена, $-\text{CF}_3$, амино, замещенного амино, циано или $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (где R_5 и n являются такими, как определено ранее).

Термин "алкинил", если не указано иное, относится к моновалентному насыщенному углеводороду, предпочтительно содержащему от 2 до 20 атомов углерода. Предпочтительные алкинильные группы включают этинил, ($-\text{C}=\text{CH}$) или пропаргил (или пропинил, $-\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), и им подобные. Когда алкинил присоединен к гетероатому, тройная связь не находится в альфа-положении к гетероатому. Алкинильная группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, такими как алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, ацил, ациламино, ацилокси, амино, аминокарбонил, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галоген, гидрокси, оксо, тиокарбонил, карбокси, арилтио, тиол, алкилтио, арил, арилокси, аминосульфонил, аминокарбониламино, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро или $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_5$ (где R_5 является таким, как определено ранее). Если иное не указано в описании, все заместители необязательно могут быть замещены 1-3 заместителями, которыми может быть алкил, карбокси, аминокарбонил, гидрокси, алкокси, галоген, CF_3 , амино,

замещенный амино, циано, или $-S(O)_nR_5$ (где R_5 и n являются такими, как определено ранее).

5 Термин "циклоалкил," если не указано иное, относится к насыщенным или ненасыщенным циклическим алкильным группам, содержащим от 3 до 20 атомов углерода, имеющим одно кольцо или несколько конденсированных колец, которые
10 обязательно содержат двойную связь. Такие циклоалкильные группы включают, например, однокольцевые структуры, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклооктил, циклопропилен, циклобутилен и им подобные, или
15 кольцевые структуры из нескольких колец, такие как адамантан и бицикло[2.2.1]гептан, или циклические алкильные группы, с которыми конденсирована арильная группа, например, индан и им подобные. Циклоалкил может быть замещен
20 одним или несколькими заместителями, такими как алкил, алкенил, алкинил, алкокси, циклоалкил, ацил, ациламино, ацилокси, амино, аминокарбонил, алкоксикарбониламино, азидо, циано, галоген, гидроксид, оксо, тиокарбонил, карбокси,
25 арилтио, тиол, алкилтио, арил, арилокси, аминосульфонил, аминокарбониламино, гидроксиамино, алкоксиамино, нитро, $-S(O)_nR_5$ (где R_5 является таким, как определено ранее), гетероарил или гетероцикл. Если иное не указано в описании, все
30 заместители обязательно могут быть замещены 1-3 заместителями, которыми могут быть алкил, карбокси, аминокарбонил, гидроксид, алкокси, галоген, CF_3 , $-NH_2$,
35 замещенный амино, циано или $-S(O)_nR_5$ (где R_5 и n являются такими, как определено ранее).

40 Термин "алкокси" обозначает группу O-алкил, где алкил является таким, как определено выше.

45 Термин "алкарил" обозначает алкил-арил, присоединенный через алкильную часть (где алкил является таким, как определено выше) и алкильная часть содержит 1-6 атомов углерода и арил является таким, как определено далее.

50 Термин "арил," если не указано иное, относится к фенильному или нафтильному кольцу, и также обязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из группы,

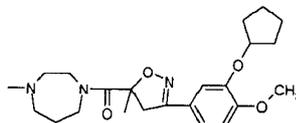
состоящей из галогена (такого как F, Cl, Br, I), гидрокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, алкокси, арилокси, $-S(O)_nR_5$ (где R_5 является таким, как определено ранее), циано, нитро, карбокси, гетероцикл, гетероарил, гетероциклилалкил, гетероарилалкил, ацил и $(CH_2)_{0-3}C(=O)NR_xR_y$ (где R_x и R_y являются такими, как определено ранее).

Термин "карбокси," если не указано иное, относится к $-C(=O)O-R_6$, где R_6 может представлять собой, например, водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкарил, гетероарилалкил или гетероциклилалкил.

Термин "гетероарил," если не указано иное, относится к ароматической кольцевой структуре, содержащей 5 или 6 атомов углерода, или к бициклической ароматической группе, содержащей от 8 до 10 атомов углерода, с одним или несколькими гетероатомами, независимо выбранными из группы, состоящей из N, O и S, необязательно замещенной 1-3 заместителями, такими как галоген (F, Cl, Br, I), гидрокси, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, $-S(O)_nR_5$ (где n и R_5 являются такими, как определено ранее), алкокси, алкарил, циано, нитро, ацил или $C(=O)NR_xR_y$ (где R_x и R_y являются такими, как определено ранее). Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пирролил, оксазолил, тиазолил, тиенил, изоксазолил, триазилил, фуранил, бензофуранил, индолил, бензотиазолил, бензоксазолил и им подобные, включая аналогичные группы, содержащие атом кислорода, серы или несколько гетероатомов.

Термин "гетероцикл", если не указано иное, относится к насыщенному или ненасыщенному моноциклическому или полициклическому кольцу, содержащему от 5 до 10 атомов, в котором от 1 до 3 атомов углерода в кольце замещены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из O, S и N, и необязательно конденсированному с бензольным кольцом или конденсированному с гетероарильным 5-6-членным кольцом и/или необязательно замещены, где заместителями может быть галоген (F, Cl, Br, I), гидрокси, алкил, алкенил, алкинил, гидроксиалкил, циклоалкил, карбокси, арил, алкокси, алкарил, гетероарил, гетероциклил, гетероарилалкил, гетероциклилалкил,

оксо, алкоксиалкил или $-S(O)_nR_5$ (где n и R_5 являются такими, как определено выше),
 циано, нитро, $-NH_2$, замещенный амино, ацил или $-C(=O)NR_xR_y$ (где R_x и R_y являются
 5 такими, как определено ранее). Примеры гетероциклических групп включают, но не
 ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, азабициклогексан,
 дигидропиридинил, пиперидинил, изоксазолин, пиперазинил, дигидробензофурил,



изоиндолдион, дигидроиндолил, и им подобные.

15 "Гетероарилалкил," если не указано иное, относится к алкил-гетероарильной
 группе, где алкильная и гетероарильная части являются такими, как определено ранее.

20 "Гетероциклический алкил," если не указано иное, относится к алкил-
 гетероциклической группе, где алкильная и гетероциклическая части являются такими,
 как определено ранее.

25 Термин "ацил" относится к $-C(=O)R$, где R является таким, как определено
 ранее.

30 Термин "замещенный амино," если не указано иное, относится к группе $-N(R_k)_2$,
 где каждый R_k может представлять собой водород [при условии, что обе R_k группы не
 представляют собой водород (определено как " $-NH_2$ ")], алкил, алкенил, алкинил,
 алкарил, циклоалкил, арил, гетероарил, гетероциклический, гетероциклический алкил,
 35 гетероарилалкил, ацил, $-S(O)_mR_5$ (где m и R_5 являются такими, как определено ранее),
 $-C(=O)NR_xR_y$, $-C(=O)OR_x$ (где R_x и R_y являются такими, как определено ранее) или
 $-NHC(=O)NR_yR_x$ (где R_y и R_x являются такими, как определено ранее).

40 Если не указано иное, все заместители необязательно могут быть замещены 1-3
 заместителями, которые могут представлять собой алкил, алкарил, циклоалкил, арил,
 гетероарил, гетероциклический, карбокси, гидроксильный, алкокси, галоген, $-CF_3$, циано,
 45 $-C(=O)NR_xR_y$, $-O(C=O)NR_xR_y$ (где R_x и R_y являются такими, как определено ранее) и
 $-OC(=O)NR_xR_y$, или $-S(O)_mR_5$ (где R_5 является таким, как определено ранее и m
 50 обозначает 0, 1 или 2).

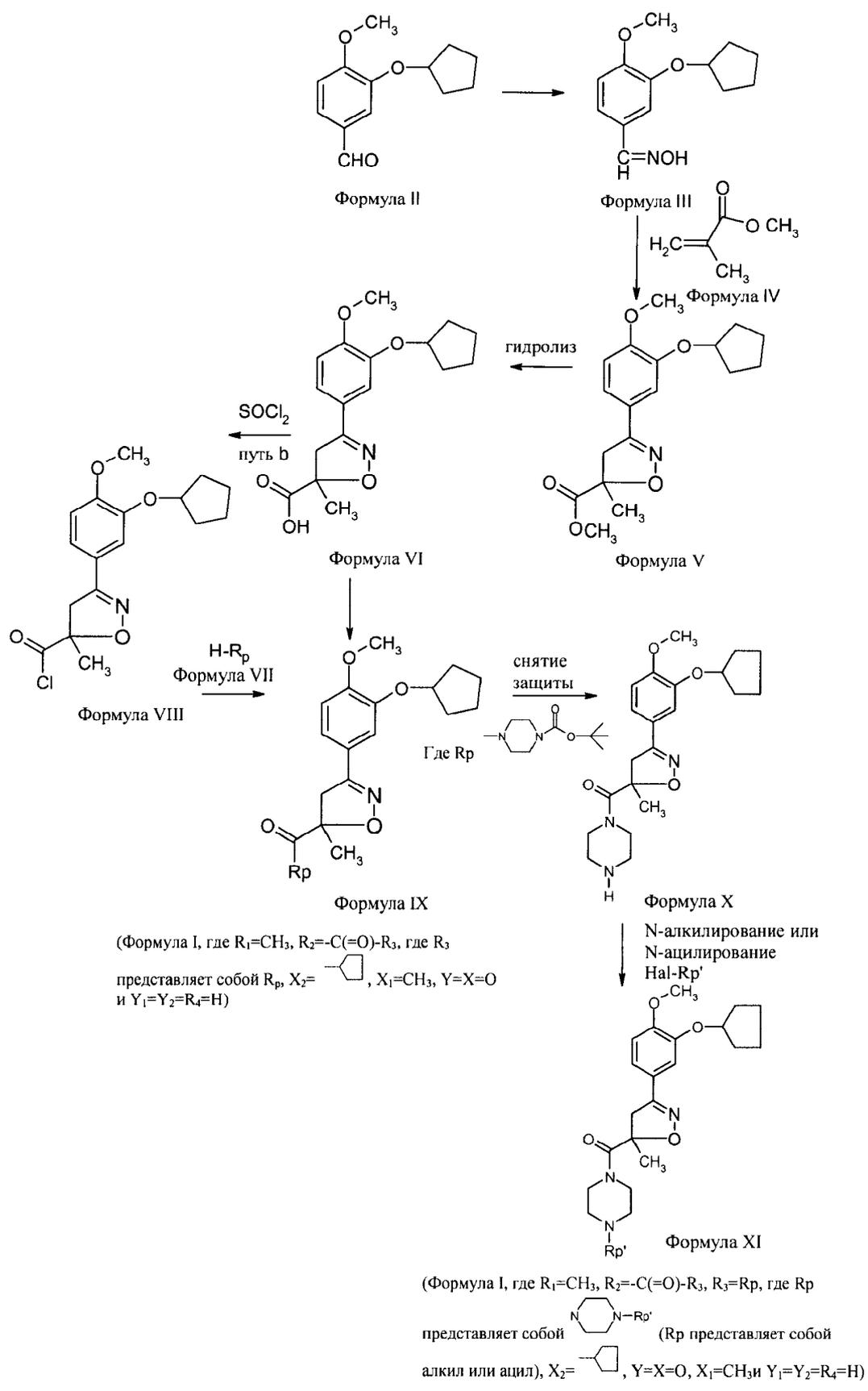
Соединения настоящего изобретения может использоваться для лечения СПИДа, астмы, артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания, псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона, респираторного дистрессового синдрома у взрослых, эозинофильной гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита и других воспалительных заболеваний. Соответственно, настоящее изобретение включает способ лечения СПИДа, астмы, артрита, бронхита, хронического обструктивного легочного заболевания, псориаза, аллергического ринита, шока, атопического дерматита, болезни Крона, респираторного дистрессового синдрома у взрослых, эозинофильной гранулемы, аллергического конъюнктивита, остеоартрита, язвенного колита или других воспалительных заболеваний, который включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически активного количества производного изоксазолина по настоящему изобретению, и особенно производного изоксазолина по настоящему изобретению вместе с терапевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения предлагаются способы получения описанных соединений.

Соединения настоящего изобретения могут быть получены методами, хорошо известными из предшествующего уровня техники. Кроме того, соединения настоящего изобретения могут быть получены в соответствии с приведенной далее последовательностью реакций.

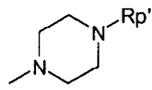
Схема I

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50



Соединения Формулы XI могут быть получены способами, показанными на
 Схеме I. Так, соединение Формулы II подвергают реакции с гидрохлоридом
 5 гидроксиламина в присутствии ацетата, такого как ацетат натрия, с получением
 соединения Формулы III, которое затем может подвергаться реакции с соединением
 Формулы IV с получением соединения Формулы V, которое может подвергаться
 10 гидролизу с получением соединения Формулы VI.

Соединение Формулы VI (Путь a) может быть конденсировано с соединением
 Формулы II с получением соединения Формулы IX (Формулы I, где $R_1=CH_3$,
 15 $R_2=C(=O)R_3$, где R_3 может представлять собой R_p , Y и X могут представлять собой O,
 X_2 может представлять собой циклопентильное кольцо, X_1 может представлять собой
 $-CH_3$, и Y_1 , Y_2 и R_4 может представлять собой H), с которого может быть снята
 20 защитная группа с получением соединения Формулы X, которое может быть N-
 алкилировано или ацилировано с помощью соединения Формулы Hal-Rp' (где Rp'
 25 может представлять собой алкил или ацил, например, трет-бутилкарбонил, и Hal
 представляет собой галоген) с получением соединения Формулы XI (Формула I, R_1
 может представлять собой $-CH_3$, R_2 может представлять собой $-C(=O)R_3$, где R_3

30 представляет собой R_p (R_p представляет собой , X_2 может представлять
 собой циклопентильное кольцо, X_1 может представлять собой $-CH_3$ и Y_1 , Y_2 и R_4 могут
 35 представлять собой H).

Альтернативно, соединение Формулы VI может подвергаться реакции с
 тионилхлоридом (Путь b) с получением соединения Формулы VIII, которое может быть
 40 конденсировано с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы IX
 (Формула I, где R_1 может представлять собой CH_3 , R_2 может представлять собой
 45 $-C(=O)R_3$, где R_3 может представлять собой R_p , Y и X могут представлять собой O, X_2
 может представлять собой циклопентильное кольцо, X_1 может представлять собой $-CH_3$
 и Y_1 , Y_2 и R_4 могут представлять собой H).

50

Реакция соединения Формулы III с соединением Формулы IV с получением соединения Формулы V может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформамид или диметилсульфоксид. Гидролиз соединения Формулы V с получением соединения Формулы VI может осуществляться в присутствии основного агента для гидролиза, такого как, например, гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия. Альтернативно, гидролиз соединения Формулы V с получением соединения Формулы VI также может осуществляться в присутствии кислотных агентов для гидролиза, таких как, например, разбавленная серная кислота, разбавленная соляная кислота или уксусная кислота.

Гидролиз соединения Формулы V с получением соединения Формулы VI может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропиловый спирт. Конденсация соединения Формулы VI (Путь а) с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы IX может осуществляться в присутствии конденсирующего агента, такого как, например, гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC*HCl) или дициклогексилкарбодиимида (DCC).

Конденсация соединения Формулы VI с соединением Формулы VII до соединения Формулы IX может осуществляться в присутствии основания, такого как, например, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), N-метилморфолин (NMM), триэтиламин, диизопропилэтиламин или пиридин. Конденсация соединения Формулы VII с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы IX может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, диметилформамид, диметилсульфоксид или тетрагидрофуран.

С соединения Формулы IX может быть снята защитная группа с получением соединения Формулы X с помощью агента для снятия защитных групп, такого как, например, трифторуксусная кислота, и в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ или тетрахлорид углерода.

Соединение Формулы X может быть N-алкилировано или ацилировано с соединением

Формулы Hal-R_p' с получением соединения Формулы XI в органическом растворителе, таком как, например, сухой ацетон.

5 Соединение Формулы VI (Путь b) может подвергаться реакции с
тионилхлоридом с получением соединения Формулы VIII в органическом
растворителе, таком как, например, дихлорметан, хлороформ или тетрахлорид
10 углерода. Соединение Формулы VIII может быть конденсировано с соединением
Формулы VII с получением соединения Формулы IX в органическом растворителе,
таким как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид или диметилсульфоксид.
15 Соединение Формулы VIII может быть конденсировано с соединением Формулы VII с
получением соединения Формулы IX в органическом основании, таком как, например,
20 триэтиламин, диизопропиламин или пиридин.

Примерные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на
описанной Схеме I, Путь a, включают:

25 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
пиперидин-1-ил-метанон (Соединение 9),

30 трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 10),

1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-
карбонил]-пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 11),

35 метиловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 12),

40 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
пирролидин-1-ил-метанон (Соединение 13),

45 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-
карбонил]-4-фенил-пиперидин-4-ил-этанон (Соединение 15),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 16),

50

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
пиперазин-1-ил-метанон (Соединение 17),

5 [4-(4-хлор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-
метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 18),

10 {4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-
карбонил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 19),

15 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 20),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
20 (4-изобутил-1-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 21),

[3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-
метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 22),

25 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон (Соединение 23),

30 (4-бензил-пиперидин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-
4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 24),

1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-
карбонил]-пиперидин-4-он (Соединение 25),

35 [4-(4-бромфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-
метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 26),

40 (5-бензил-2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-
фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон
(Соединение 27),

45 (4-бензил-пиперазин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-
4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 28),

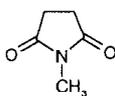
50 метиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-
изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 29),

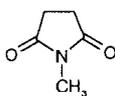
диэтиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
 дигидроизоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 30),
 5 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
 (2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 31),
 метиловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-
 10 дигидроизоксазол-5-карбонил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 32),
 амид [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-
 5-карбоксил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 33) и
 15 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-
 (2-метокси-метил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 37).

20 Примерные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на
 описанной Схеме I, Путь b, включают:

[1,4]-бипиперидинил-1-ил-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-
 25 4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 14).

Соединения Формулы XV также могут быть получены с помощью следующей
 последовательности реакций, приведенной на Схеме II. Так, соединение Формулы III
 30 может подвергаться реакции с соединением Формулы I с получением соединения
 Формулы XIII, которое затем может подвергаться гидролизу с получением соединения
 Формулы XIV. Соединение Формулы XIV (Путь a) либо может быть конденсировано с
 35 соединением Формулы VII с получением соединения Формулы XV (Формула I, где R₁
 может представлять собой CH₃, R₂ может представлять собой -CH₂-C(=O)R₃, где R₃
 может представлять собой R_p, X и Y могут представлять собой O, X₁ может
 40 представлять собой CH₃, X₂ может представлять собой цикlopентил, и Y₁, Y₂ и R₄
 могут представлять собой H) в присутствии подходящего конденсирующего агента и
 подходящего органического основания, либо соединение Формулы XIV (Путь b)
 45 подвергается реакции с метиламином с получением соединения Формулы XVI



50 (Формула I, R₁ и R₂ вместе образуют , Y и X могут представлять собой O, Y₁,

Y₂ и R₄ могут представлять собой H, X₁ может представлять собой CH₃, X₂ может представлять собой циклопентил).

Схема II

5

10

15

20

25

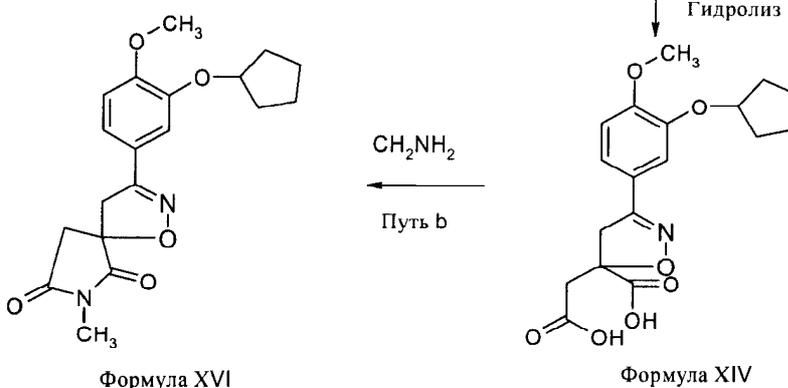
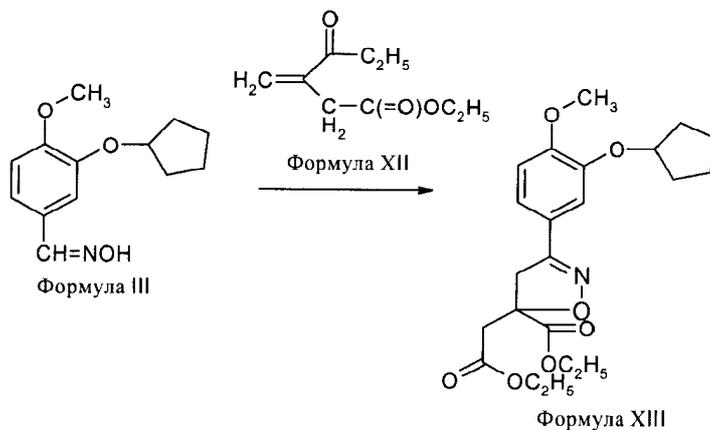
30

35

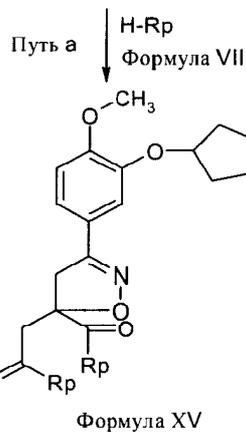
40

45

50



(Формула I, где R₁ и R₂ вместе образуют ,
 Y=X=O, Y₁=Y₂=R₄=H, X₁=CH₃, X₂=)



(Формула I, где R₁=-C(=O)-R₃, R₂=-CH₂-C(=O)-R₃, где R₃ представляет собой R_p и m=1, Y₁=Y₂=R₄=H,
 Y=X=O, X₁=CH₃ и X₂=)

Реакция соединения Формулы III с соединением Формулы XII с получением соединения Формулы XIII может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид или диметилсульфоксид. Гидролиз соединения Формулы XIII с получением соединения Формулы XIV может осуществляться в присутствии основного агента для гидролиза, такого как, например, гидроксид натрия, гидроксид лития или гидроксид калия. Гидролиз соединения Формулы XIII с получением соединения Формулы XIV может осуществляться в подходящем органическом растворителе, таком как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропиловый спирт.

Альтернативно, гидролиз соединения Формулы XIII с получением соединения Формулы XIV может осуществляться в присутствии подходящего кислотного агента для гидролиза, такого как, например, разбавленная серная кислота, разбавленная соляная кислота или уксусная кислота. Конденсация соединения Формулы XIV с соединением Формулы VII (Путь а) с получением соединения Формулы XV может осуществляться в присутствии конденсирующего агента, такого как, например, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этил-карбодиимид-гидрохлорид (EDC*HCl), дициклогексилкарбодиимид (DCC). Конденсация соединения Формулы XIV с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы XV может осуществляться в присутствии органического основания, такого как, например, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), метилморфолин, триэтиламин, диизопропиламин или пиридин.

Конденсация соединения Формулы XIV с соединением Формулы VII с получением соединения Формулы XV может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилсульфоксид или диметилформаид. Конденсация соединения Формулы XIV с аминотилом (Путь b) с получением соединения Формулы XVI может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, метилсульфоксид или диметилформаид.

Примерные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме II, Путь а, включают:

5 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-карбонил-4-карбоновой кислоты)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-4-карбоновой кислоты)этанон (Соединение 1),

10 1-{1-[5-(4-ацетил-4-фенил-пиперидин-1-карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-4-ацетил-4-фенил-пиперидин-4-ил]-этанон (Соединение 2),

15 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пирролидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-этанон (Соединение 3),

20 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-этанон (Соединение 4),

25 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(метилловый эфир 1-карбонил-пирролидин-2-карбоновой кислоты)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[метилловый эфир пирролидин-5-ил-2-карбоновой кислоты]этанон (Соединение 5),

30 [5-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон (Соединение 6),

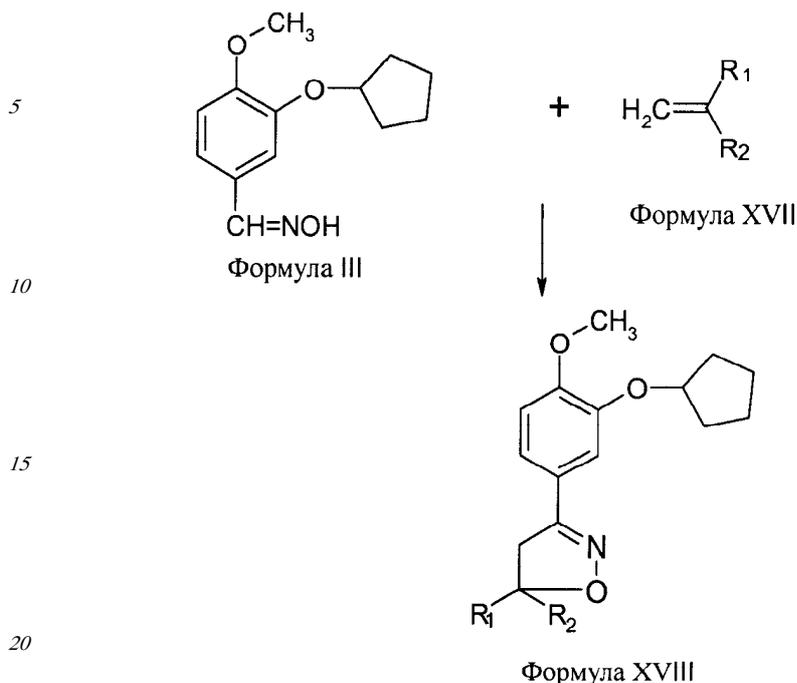
35 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(гидроксиметил-пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-этанон (Соединение 7) и

40 [5-(5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан)-2-(карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-5-бензил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил-этанон (Соединение 8).

45 Примерные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме II, Путь b, включают:

50 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-7-метил-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-6,9-дион (Соединение 3б).

Схема III



25 (Формула I, где R_1 и R_2 вместе образуют моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома, необязательно замещенную одной или несколькими оксогруппами. $Y=X=O$, $X_1=CH_3$, X_2 =циклопентильное кольцо, $Y_1=Y_2=R_4=H$)

30 Соединения Формулы I также могут быть получены с помощью последовательности реакций, приведенной на Схеме III. Так, соединение Формулы III может подвергаться реакции с соединением Формулы XVII с получением соединения Формулы XVIII (Формула I, где R_1 и R_2 вместе образуют моноциклическую или бициклическую кольцевую систему, содержащую 0-4 гетероатома, необязательно замещенную одной или несколькими оксогруппами, X и Y могут представлять собой O, X_1 может представлять собой CH_3 , X_2 может представлять собой циклопентильное

35

40

кольцо, Y_1, Y_2, R_4 могут представлять собой H).

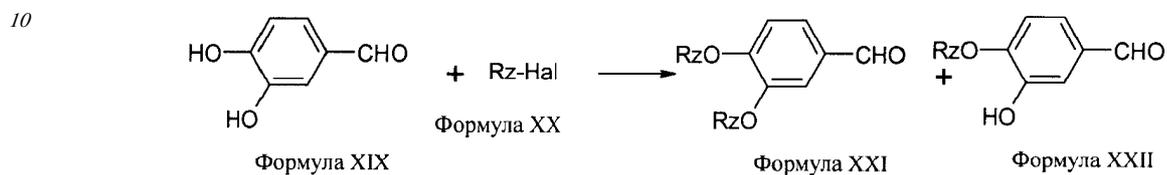
45 Реакция соединения Формулы III с соединением Формулы XVII с получением соединения Формулы XVIII может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например тетрагидрофуран, диметилформамид или диметилсульфоксид.

50 Соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме III, включают:

3-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-бицикло[2.2.1]гептан-2-он (Соединение 34) и

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-6-он (Соединение 35).

Схема IV



Соединения Формул XXI и XXII также могут быть получены с помощью последовательности реакций, приведенной на Схеме IV., Так, соединение Формулы XIX может подвергаться реакции с соединением Формулы XX (где R_z представляет собой алкил, необязательно замещенный галогеном) с получением соединения Формул XXI и XXII.

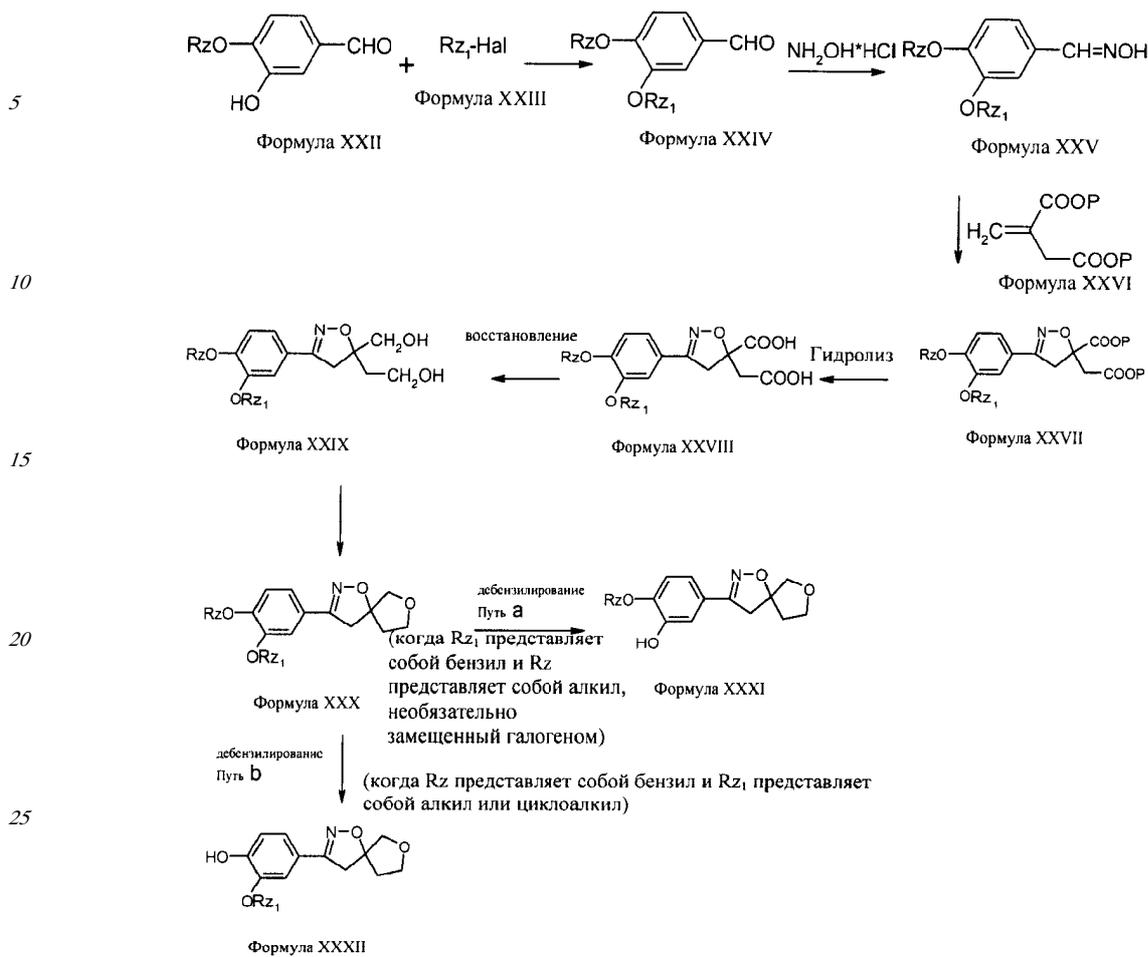
Соединение Формулы XIX может подвергаться реакции с соединением Формулы XX с получением соединений Формул XXI и XXII в органическом растворителе, таком как, например, этилформамид, тетрагидрофуран, диоксан или диэтиловый эфир в присутствии катализатора переноса фаз, такого как, например, бензилтриэтиламмоний хлорид.

Соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме IV, включают:

4-дифторметокси-3-гидрокси-бензальдегид и

3,4-бис-дифторметокси-бензальдегид.

Схема V



Соединения Формул XXX и XXXI могут быть получены с помощью последовательности реакций, приведенной на Схеме V. Так, соединение Формулы XXII (где R_2 является таким, как определено ранее) может подвергаться реакции с соединением Формулы XXIII (где R_{z1} может представлять собой алкил, алкарил или циклоалкил) с получением соединения Формулы XXIV, которое может подвергаться реакции с гидрохлоридом гидроксиламина с получением соединения Формулы XXV, которое может подвергаться реакции с соединением Формулы XXVI (где P может представлять собой алкил или алкарил) с получением соединения Формулы XXVII, которое затем подвергается гидролизу с получением соединения Формулы XXVIII, которое может подвергаться восстановлению с получением соединения Формулы XXIX, которое затем может подвергаться циклизации в кольцо с получением

соединения Формулы XXX, которое может подвергаться дебензилированию с получением соединения Формулы XXXI.

5 Реакция соединения Формулы XXII с соединением Формулы XXIII с
получением соединения Формулы XXIV может осуществляться в органическом
растворителе, таком как, например, диметилформаид, тетрагидрофуран, диэтиловый
10 эфир или диоксан, в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия,
карбонат натрия или бикарбонат натрия. Соединение Формулы XXIV может
подвергаться реакции с гидрохлоридом гидроксиламина с получением соединения
15 Формулы XXV в органическом растворителе, таком как, например, этанол, метанол,
пропанол или изопропиловый спирт. Соединение Формулы XXV может подвергаться
реакции с соединением Формулы XXVI с получением соединения Формулы XXVII в
20 органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид,
диоксан или диэтиловый эфир. Гидролиз соединения Формулы XXVII с получением
соединения Формулы XXVIII может осуществляться в системе растворителей, такой
25 как, например, тетрагидрофуран, метанол, диоксан или этанол, в воде в присутствии
основания, такого как, например, гидроксид лития, гидроксид натрия или гидроксид
калия. Соединение Формулы XXVIII может подвергаться восстановлению с
30 получением соединения Формулы XXIX в органическом растворителе, таком как,
например, тетрагидрофуран, диметилформаид, диоксан или диэтиловый эфир, с
восстанавливающим агентом, таким как, например, боргидрид натрия или
35 цианоборгидрид натрия. Соединение Формулы XXIX может подвергаться циклизации в
кольцо с получением соединения Формулы XXX в органическом растворителе, таком
40 как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид, диоксан или диэтиловый эфир, с
реагентами, такими как, например, диизопропилдиазидикарбоксилат (DIAD) или
диэтилдиазидикарбоксилат (DEAD), в присутствии катализатора, такого как, например,
45 трифенилфосфин, три-трет-бутилфосфин или трициклогексилфосфин. Соединение
Формулы XXX может быть дебензилировано (когда R_{z1} может представлять собой
50 бензил) с получением соединения Формулы XXXI в органическом растворителе, таком

как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропиловый спирт, с агентом для снятия защитных групп, таким как, например, палладий на угле.

5 Соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной
Схеме V, включают:

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
10 (Соединение 38),

3-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
ен (Соединение 39),

15 3-(4-дифторметокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 40),

20 3-(4-дифтор-3-бутокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение
41),

25 3-(4-дифторметокси-3-изобутокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 42),

3-(3-циклопропилметокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-
спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 43),

30 3-(3-бензилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 44),

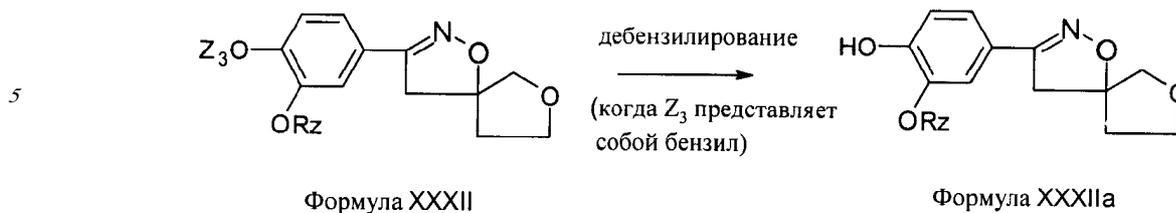
35 3-(4-дифторметокси-3-циклопентилокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-
2-ен (Соединение 45),

40 3-(3,4-бис-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 46),

3-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 72) и

45 5-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 73).

Схема VI



10 Соединение Формулы XXXIIa может быть получено, например, с помощью реакции, приведенной на Схеме VI. Так, соединение Формулы XXXII может быть бензилировано (где Z_3 может представлять собой бензил) с получением соединения

15 Формулы XXXIIa.

Дебензилирование соединения Формулы XXXII с получением соединения Формулы XXXIIa может осуществляться в органическом растворителе, таком как,

20 например, метанол, этанол, пропанол или изопропиловый спирт, с агентом для снятия защитных групп, таким как, например, водород и палладий на угле или в условиях каталитического гидрирования формиатом аммония и палладием на угле.

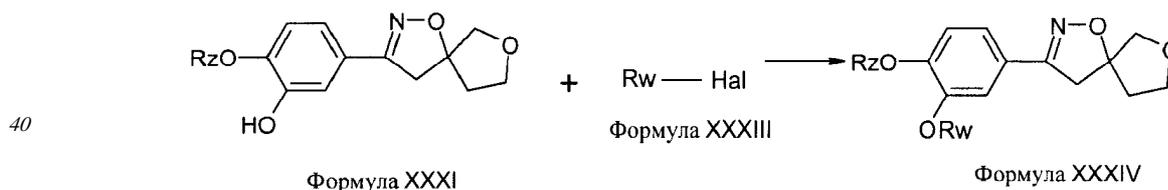
25

Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме VI, включают:

30 3-(4-бензилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 50) и

4-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метоксифенол (Соединение 52).

Схема VII



45 Соединение Формулы XXXIV может быть получено, например, с помощью реакции, приведенной на Схеме VII. Так, соединение Формулы XXXI может подвергаться реакции с соединением Формулы XXXIII (где R_w может представлять собой алкил или циклоалкил и Hal может представлять собой Cl или I) с получением соединения Формулы XXXIV.

50

Реакция соединения Формулы XXXI с соединением Формулы XXXIII с
получением соединения Формулы XXXIV может осуществляться в органическом
5 растворителе, таком как, например, диметилформамид, тетрагидрофуран, диэтиловый
эфир или диоксан, в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия,
карбонат натрия или бикарбонат натрия.

10 Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на
описанной Схеме VII, включают:

15 3-(3-бутоксипропилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 47),

20 3-[3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-4-дифторметокси-фенил]-1,7-диоксо-2-аза-
спиро[4,4]нон-2-ен (Соединение 48),

3-(4-дифторметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 49),

25 3-(3-циклогептилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-
2-ен (Соединение 51),

30 3-[3-(индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 53),

3-(3,4-диметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен (Соединение 62),

35 3-(3-этоксипропилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен (Соединение
63),

40 3-(4-метокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 64),

3-(3-изопропокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 65),

45 3-(3-бутоксипропилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 66),

50 3-(3-изобутоксипропилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 67),

3-[4-метокси-3-(3-метил-бутоксипропилокси)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 68),

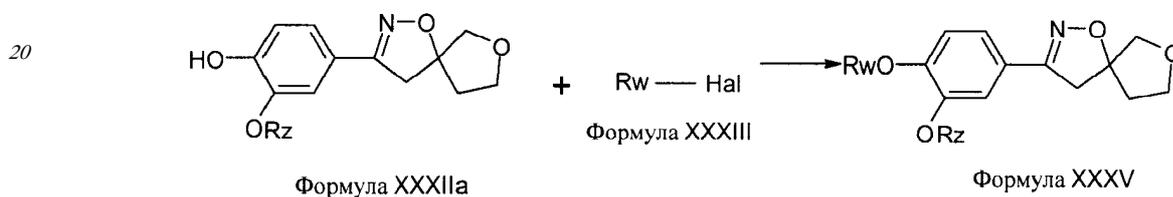
3-(3-циклогексилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 69),

3-(3-циклогептилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 70),

3-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-этокси)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-
спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 71) и

5-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 73).

Схема VIII



Соединение Формулы XXXV может быть получено, например, с помощью
реакции, приведенной на Схеме VIII. Так, соединение Формулы XXXIIa может
подвергаться реакции с соединением Формулы XXXIII с получением соединения
Формулы XXXV.

Реакция соединения Формулы XXXIIa с соединением Формулы XXXIII с
получением соединения Формулы XXXV может осуществляться в органическом
растворителе, таком как, например, диметилформамид, тетрагидрофуран, диэтиловый
эфир или диоксан, в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия,
карбонат натрия или бикарбонат натрия.

Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на
описанной Схеме VIII, включают:

3-(4-этокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение
54),

3-(3-метокси-4-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 55),

3-(4-изопропокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 56),

3-(4-бутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 57),

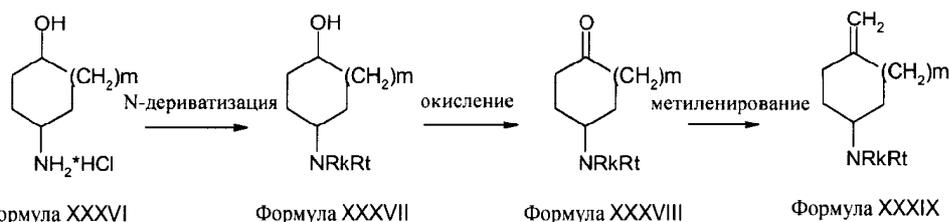
3-(4-циклопентилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 58),

3-(4-изобутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 59),

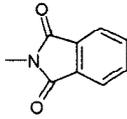
3-(4-циклогексилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 60),

3-(4-циклопропилметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 61).

Схема IX



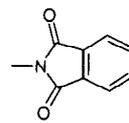
Соединение Формулы XXXIX может быть получено, например, с помощью
реакции, приведенной на Схеме IX. Так, соединение Формулы XXXVI (где m может
обозначать 0 или 1) подвергается N-derivatизации с получением соединения Формулы
XXXVII (где Rk может представлять собой водород и Rt может представлять собой -

C(=O)OC(CH₃)₃ или Rk и Rt вместе с атомом азота образуют , которое может
быть окислено с получением соединения Формулы XXXVIII, которое может далее
подвергаться реакции метилирования с получением соединения Формулы XXXIX.

Соединение Формулы XXXVI может быть N-derivatизировано с получением
соединения Формулы XXXVII [где Rk может представлять собой водород и Rt может
представлять собой -C(=O)OC(CH₃)₃] с помощью трет-бутилдикарбоната в

органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан, тетрахлорид углерода или хлороформ, в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин или пиридин.

Соединение Формулы XXXVI может быть N-derivatизировано с получением



соединения Формулы XXXVII (когда Rk и Rt вместе образуют) с помощью фталевого ангидрида в органическом растворителе, таком как, например, толуол, диоксан, диэтиловый эфир или бензол, в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин или пиридин.

Окисление соединения Формулы XXXVII с получением соединения Формулы XXXVIII может осуществляться с помощью окислительного агента, такого как, например, хлорхромат пиридина, диоксид марганца, перманганат калия или реагент Джонса ($\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$).

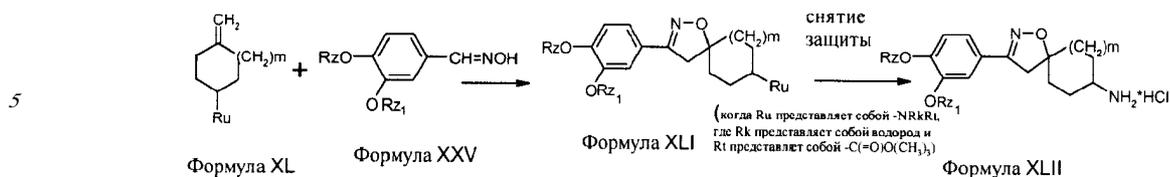
Метиленирование соединения Формулы XXXVIII с получением соединения Формулы XXXIX может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформамид, диоксан или диэтиловый эфир, в присутствии соли Виттига, такой как, например, йодид трифенилметилфосфония или бромид трифенилметилфосфония.

Альтернативно, метиленирование соединения Формулы XXXVIII с получением соединения Формулы XXXIX может осуществляться с помощью $\text{Zn}/\text{CH}_2\text{Br}_2/\text{TiCl}_4$ в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформамид, диоксан или диэтиловый эфир.

Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме IX, включают:

трет-бутиловый эфир 4-(метилен-циклогексил)-карбаминовой кислоты и 2-(4-метилен-циклогексил)-изоиндол-1,3-дион.

Схема X



10 Соединение Формулы XLII может быть получено, например, с помощью
 15 последовательности реакций, приведенной на Схеме X. Так, соединение Формулы XL
 (где m может обозначать 0 или 1 и Ru может быть -NRkRt или отсутствовать) может
 20 подвергаться реакции с соединением Формулы XXV с получением соединения
 Формулы XLI, с которого может быть снята защитная группа [где Ru может
 представлять собой -NRkRt, где Rk может представлять собой водород и Rt может
 представлять собой -C(=O)OC(CH₃)₃] с получением соединения Формулы XLII.

25 Реакция соединения Формулы XL с соединением Формулы XXV с получением
 соединения Формулы XLI может осуществляться в органическом растворителе, такой
 как, например, хлороформ, дихлорметан, тетрахлорид углерода или дихлорэтан, в
 30 присутствии основания, такого как, например, пиридин, N-метилморфолин,
 триэтиламин или диизопропилэтиламин.

35 Снятие защитной группы с соединения Формулы XLI с получением соединения
 Формулы XLII [где Ru может представлять собой -NRkRt, где Rk может представлять
 собой водород и Rt может представлять собой -C(=O)OC(CH₃)₃] может осуществляться
 в органическом растворителе, таком как, например, метанол в соляной кислоте или
 этанол в соляной кислоте.

40 Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на
 описанной Схеме X, включают:

45 изопропиловый эфир [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-
 спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-карбаминной кислоты (Соединение 79),

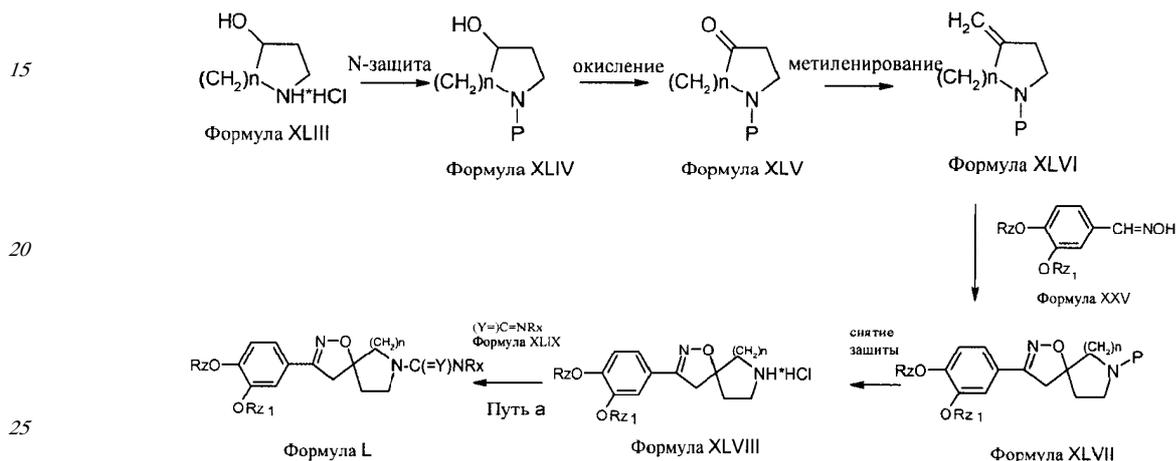
50 гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-
 спиро[4.5]дец-2-ен-8-иламина (Соединение 80),

2-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-изоиндол-1,3-дион (Соединение 81),

7-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ен (Соединение 82) и

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен (Соединение 83).

Схема XI



Соединения Формулы L могут быть получены, например, с помощью

последовательности реакций, приведенной на Схеме XI. Так, в соединение Формулы XLIII (где n может обозначать 1, 2 или 3) может быть введена N-защита с получением соединения Формулы XLIV (где P может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ или $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$) с получением соединения Формулы XLIV, которое может быть окислено с получением соединения Формулы XLV, которое может подвергаться метиленированию с получением соединения Формулы XLVI, которое может подвергаться реакции с соединением Формулы XXV с получением соединения Формулы XLVII, с которого может быть снята защитная группа с получением соединения Формулы XLVIII, которое может подвергаться реакции с соединением Формулы XLIX (где Y может представлять собой кислород или серу и Rx может быть таким, как указано выше) с получением соединения Формулы L.

N-защита соединения Формулы XLIII с получением соединения Формулы XLIV [где P может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_3$] может осуществляться в

органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан, дихлорэтан или тетрахлорид углерода, в присутствии основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфолин или пиридин.

N-защита соединения Формулы XLIII с получением соединения Формулы XLIV [когда R может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$ или $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$] может осуществляться по той же методике, как описано в Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts, "Protecting Groups In Organic Synthesis," 3rd edition, John Wiley and Sons, New York 1999.

Окисление соединения Формулы XLIV с получением соединения Формулы XLV может осуществляться с помощью окислительного агента, такого как, например, хлорхромат пиридина, диоксид марганца, перманганата калия или реагент Джонса (CrO_3/H_2SO_4).

Метиленирование соединения Формулы XLV с получением соединения Формулы XLVI может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид, диоксан или диэтиловый эфир, в присутствии соли Виттига, например, йодида трифенилметилфосфония или бромида трифенилметилфосфония.

Альтернативно, метиленирование соединения Формулы XLV с получением соединения Формулы XLVI может осуществляться с помощью $Zn/CH_2Br_2/TiCl_4$ в органическом растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диметилформаид, диоксан или диэтиловый эфир.

Реакция соединения Формулы XLVI с соединением Формулы XXV с получением соединения Формулы XLVII может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид углерода или дихлорметан, в присутствии основания, такого как, например, пиридин, N-метилморфолин, диизопропилэтиламин или триэтиламин.

Снятие защитной группы с соединения Формулы XLVII (где R может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_3$) с получением соединения Формулы XLVIII

может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, метанол, этанол, пропанол или изопропиловый спирт, в присутствии кислоты в спиртовом растворе, таком как, например, этанольная соляная кислота или метанольная соляная кислота.

Снятие защитной группы с соединения Формулы XLVII (где R может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_2CHBr_2$) может осуществляться в органическом растворителе, таком как, например, этанол, метанол, пропанол или изопропиловый спирт, или с помощью гидробромида в уксусной кислоте.

Снятие защитной группы с соединения Формулы XLVII (где R может представлять собой $-C(=O)OC(CH_3)_2CCl_3$) может осуществляться с помощью сильного нуклеофила, такого как, например, фталоцианин литийкобальта (I), цинк и уксусная кислота или фталоцианин кобальта.

Соединение Формулы XLVIII может подвергаться реакции с соединением Формулы XLIX в органическом растворителе, таком как, например, дихлорэтан, дихлорметан, хлороформ или тетрахлорид углерода, с получением соединения Формулы L.

Конкретные соединения, полученные с помощью методики, приведенной на описанной Схеме XI, включают:

изопропиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 74),

гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ена (Соединение 75),

4-хлор-N-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонил]-бензолсульфонамид (Соединение 76),

(2,6-дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77),

(2,4-дихлор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 78),

трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты (Соединение 84) и

5 гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 85).

В приведенных выше Схемах могут использоваться известные среднему
10 специалисту в данной области техники конкретные основания, конденсирующие агенты, агенты для гидролиза, растворители и им подобные. Аналогично, температура реакции и продолжительность реакции может быть выбрана в зависимости от
15 желаемого действия.

Приведенные ниже примеры демонстрируют общую методику синтеза для
20 получения некоторых соединений. Примеры предназначены для иллюстрации конкретной части описания и не должны ограничивать объем формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общие методики

Синтез 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегида (Формула II)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом,
30 описанным в *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 1696-1703.

Синтез 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегидоксима (Формула III)

Гидрохлорид гидроксиламина (0.473 г, 6.8181 ммоль) и ацетат натрия (0.56 г,
35 6.8181 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения Формулы II (0.5 г, 2.2727 ммоль) в этаноле (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Этанол упаривали при пониженном давлении, остаток
40 разбавляли водой (20 мл) и органическое соединение экстрагировали этилацетатом (2x15 мл). Этилацетатный слой сушили безводным сульфатом натрия,
45 отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения Формулы III. Анализ ¹НЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): 9.84 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.84-7.24 (m, 3H), 4.79-4.83 (m, 1H), 3.87(s, 3H), 1.62-
50 2.18 (m, 8H).

Синтез метилового эфира 2-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбоновой кислоты (Формула V)

5 Метилметакрилат (42.5 г, 0.42 моль, 10 эквив.) добавляли к раствору соединения
Формулы III (10 г, 0.042 моль, 1 эквив.) в тетрагидрофуране (70 мл) и полученную
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. К полученной таким
10 образом смеси медленно добавляли гипохлорит натрия (100 мл) в течение 20 минут и
реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси
добавляли вторую партию гипохлорита натрия (100 мл) и перемешивали в течение 2
15 часов при комнатной температуре. Тетрагидрофуран упаривали и органическое
соединение дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой
концентрировали с получением указанного в заголовке соединения с выходом 14 г.
20 Температура плавления соединения составляла 107-108°C. Анализ ¹H ЯМР
спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.38-7.39 (d, 1H), 7.02-7.06 (dd, 1H),
6.85-6.88 (d, 1H), 4.82-4.85 (m, 1H), 3.80-3.83 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.63 (s, 1H), 3.2-3.25 (d,
25 1H), 1.92-2.07 (m, 8H), 1.79 (s, 3H). Масс-спектрометрия показала следующие пики
(m/z): 333 (M)⁺, 334.3 (M+1)⁺.

30 **Синтез 2-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4-метил-4,5-дигидро-
изоксазол-5-карбоновой кислоты (Формула VI)**

35 Соединение Формулы V (0.07 г, 0.2102 ммоль, 1 эквив.) растворяли в
тетрагидрофуране (1.5 мл) и добавляли раствор гидроксида лития в воде (0.48 мл 0,5 М
водного раствора, 0.24 ммоль, 1.2 эквив.). Смесь перемешивали в течение 1 часа при
комнатной температуре и добавляли дополнительное количество раствора гидроксида
40 лития в воде (0.19 мл, 0.5 М, 0.004г). Смесь перемешивали в течение 2 часов 35 минут.
Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный таким образом остаток
разбавляли водой и подкисляли по каплям концентрированной соляной кислотой.
Органическое соединение экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным
раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и наконец
50 концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

органического соединения с выходом 0.066 г, температура плавления 142-144°C.

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$): 7.31-7.32 (d, 1H),
5 7.15-7.18 (dd, 1H), 6.69-7.00 (d, 1H) 4.85-4.87 (m, 1H), 3.83-6.89 (s, 3H, OCH_3), 3.60 (s,
1H), 3.30-3.31 (d, 1H), 1.96-2.06 (m, 8H), 1.64 (s, 3H, $1\times\text{CH}_3$). Масс-спектропия
показала следующие пики (m/z): 319 (M)⁺, 320.2 ($\text{M}+1$)⁺.

10 **Синтез этилового эфира 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-
этоксикарбонилметил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-уксусной кислоты (Формула
XIII)**

15 Соединение Формулы III (3 г, 0.0127 моль, 1 эквив.) растворяли в
тетрагидрофуране и добавляли диэтиловый эфир 2-метилентанной кислоты (4.74 г,
0.0255M). Полученную реакционную смесь нагревали при 60°C при постоянном
20 перемешивании. К смеси медленно добавляли раствор гипохлорита натрия (24.0 мл)
при 60-65°C и перемешивали в течение 20 часов. К смеси добавляли вторую порцию
25 гипохлорита натрия (2 мл) и перемешивали в течение пяти часов. Тетрагидрофуран
упаривали из реакционной смеси и к полученному таким образом остатку добавляли
этилацетат (30 мл), промывали водой (40 мл), сушили сульфатом натрия и
30 концентрировали при пониженном давлении с получением сырого органического
соединения. Соединение очищали колоночной хроматографии с помощью смеси
этилацетата и гексана в качестве элюента, с выходом 2.52 г, температура плавления 85-
35 86°C. Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): 7.35 (s, 1H),
7.03-7.07 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 4.18-4.31 (m, 4H), 3.98-4.04 (d, 1H),
40 3.88 (s, 3H), 3.43-3.49 (d, 1H), 3.22-3.28 (d, 1H), 2.92-2.98 (d, 1H), 1.80-1.99 (m, 8H), 1.11-
1,33 (m, 6H). Масс-спектропия показала следующие пики (m/z): 419(M)⁺,
420.6($\text{M}+1$)⁺.

45 **Синтез 5-карбоксиметил-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4,5-
дигидро-изоксазол-5-карбоновой кислоты (Формула XIV)**

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной
50 для синтеза соединения Формулы VI, с помощью соединения Формулы XIII вместе

соединения Формулы V. Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (ДМСО- d_6): 6.98-7.21 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 3.78 (S, 3H), 3.49-3.55 (d, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.50-2.73 (d, 1H), 1.70-1.99 (m, 8H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 363 (M) $^+$, 364.1 (M+1) $^+$.

Пример 1: 1-{1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-4-фенил-пиперидин-4-ил}-этанон (Соединение 15)

Гидроксibenзотриазол (0.0296 г, 0.2194 ммоль) и N-метилморфолин (48 мкл, 0.4388 ммоль) добавляли к охлажденному (0-5°C) раствору соединения Формулы VI (0.07 г, 2194 ммоль) и 1-(4-фенил-пиперидин-4-ил)-этанона (0.0789 г, 0,3291 ммоль) в 0.6 мл сухого диметилформаида. Полученный раствор перемешивали при 0-5°C в течение 1 часа. Затем добавляли дициклогексилкарбодиимид (0.0903 г, 0.4388 ммоль) и полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение 22.5 часов. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) к реакционной смеси. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2x 15 мл). Белое твердое вещество, которое отделяли при хранении этилацетатного слоя при комнатной температуре, отфильтровывали. Фильтрат сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке органического соединения с выходом 0.1916 г. Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl $_3$): δ 6.82-7.26(m, 8H), 4.79 (s, 1H), 4.06-4.08 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.06-3.12 (d, 1H), 1.158-1.836 (m, 22H).

Конкретные аналоги 1-{1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-4-фенил-пиперидин-4-ил}-этанона (Соединения 15), которые описаны далее, могут быть получены заменой соединения Формулы VI на соответствующие циклические амины.

1-[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-карбонил]-пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 11)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl $_3$): δ 7,32-7.33 (d, 1H), 6.99-7.07 (dd, 1H), 6.83-6.83 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.87-4.56 (m, 5H), 3.18-3.31 (m,

1H), 1.25-2.23 (m, 14H), 1.25 (s, 3H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 416 (M)⁺, 417 (M+1)⁺.

5 **[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон (Соединение 9)**

10 Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.3 (s, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86-3.93 (m, 7H), 3.07-3.35 (m, 2H), 1.52-2.01 (m, 17H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 386 (M)⁺, 387.6 (M+1)⁺.

15 **[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 16)**

20 Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики: 7.26-7.32 (d, 1H), 7.06-7.09 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.32-4.38 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08-3.14 (d, 1H), 2.35-2.53 (m, 7H), 1.58-2.04 (m, 15H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 401 (M)⁺, 402.5 (M+1)⁺.

25 **[4-(4-Хлор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 18)**

30 Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 6.84-7.43 (m, 7H), 4.80 (s, 1H), 4.40-4.46 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.09-3.11 (1H), 1.71-2.34 (m, 19H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 512.5 (M)⁺, 513.2 (M+1)⁺.

35 **Метилловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 12)**

40 Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.33-7.37 (d, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 6.85-6.83 (d, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.10-4.23 (d, 1H), 3.71-3.91 (m, 6H), 3.09-3.22 (d, 1H), 1.67-2.19 (m, 18H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 430 (M)⁺, 431.2 (M+1)⁺.

45 **[3-Гидроксиметил-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 22)**

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.32 (s, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 2.84(s, 2H), 1.47-2.08 (m, 20H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 416 (M)⁺, 417.3 (M+1)⁺.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон (Соединение 13)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): 7.32 (s, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 6.83-6.85 (d, 1H), 4.80-4.81 (m, 1H), 4.17-4.23 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.11-3.16 (d, 1H), 1.63-2.01 (m, 19H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 372 (M)⁺, 373.1 (M+1)⁺.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-изобутил-1-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 21)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): 7.28 (s, 1H), 7.01-7.04 (d, 1H), 6.78-6.81 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.27- 4.32 (d, 1H), 3.02-3.08 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.56-2.03 (m, 18H), 1.20 (s, 3H), 0.84-0.86 (m, 7H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 443 (M)⁺, 444 (M+1)⁺.

Трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 10)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): 7.26-7.32 (d, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 4.79-4.81(m, 1H), 4.32-4.38 (d, 1H), 3.09-3.15 (d, 1H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 1.68-1.99 (m, 16H), 1.43 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 487 (M)⁺, 488.5 (M+1)⁺.

Диэтиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-3-карбоновой кислоты (Соединение 30)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.320 (d, 1H), 7.047-7.078 (d, 1H), 6.828-6.849 (d, 1H) 4.816 (s, 1H) 4.80 (m, 1H), 4.25-4.31 (d, 1H),

3.90-3.96 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.5-3.6 (2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.1-3.23 (m, 2H), 1.08-1.97 (m, 21H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 471(M)⁺, 472.700 (M+1)⁺.

Амид циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбоксил]-пирролидин-3-карбоновой кислоты (Соединение 33)

Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.32 (s, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.80-4.82 (s, 1H), 4.06-4.125 (d, 1H), 3.87-3.89 (s, 3H), 3.35-3.40 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.6-2.0 (M, 13H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 415 (M)⁺, 416.300 (M+1)⁺.

[4-(4-Бромфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 26)

Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.342-7.49 (m, 5H), 7.09-7.11 (d, 1H), 6.84-6.87 (d, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.40-4.46 (d, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.09-3.21 (m, 1H), 1.68-2.17 (m, 19H). Масс-спектрометрия показала следующие пики: 557 (M)⁺, 558 (M+1)⁺.

1-[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперидин-4-он (Соединение 25)

Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.32-7.33 (d, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 6.84-6.87 (d, 1H), 9.81-4.83 (m, 1H), 4.42-4.44 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.13-3.19 (d, 1H), 2.49-2.51 (m, 4H) 1.57-2.04 (m, 15H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 400 (M)⁺, 401.2 (M+1)⁺.

(5-Бензил-2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 27)

Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.303-7.35 (m, 1H) 7.06-7.08 (d, 1H) 6.83-6.88 (m, 1H), 4.8 (s, 1H), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.70-3.78 (m, 3H), 3.33-3.5 (m, 2H), 2.8 (s, 2H), 1.6-2.04 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z); 489(M)⁺, 490.500 (M+1)⁺.

(4-Бензил-пиперазин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 28)

5 Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.26-7.32 (m, 6H) 7.06-7.08 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H) 4.8 (s, 1H) 4.31-3.37 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.36-3.4 (m, 2H), 3.13 (d, 1H) 2.35-2.55 (m, 8H), 1.61-2.04 (m, 11H). Масс-спектрометрия показала
10 следующие пики (m/z): 477(M) $^+$, 478.500 (M+1) $^+$.

Метиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 29)

15 Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33 (d, 1H), 7.05-7.07 (d, 1H), 6.84-6.87 (d, 1H), 4.80-4.81 (d, 1H); 4.18-4.23 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 1H), 2.72-2.82 (m, 3H), 1.62-2.10 (m, 18H). Масс-спектрометрия показала
20 следующие пики (m/z) : 429 (M) $^+$, 430.500 (M+1) $^+$.

25 **Метилловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 32)**

30 Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33-7.35 (d, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 4.79-9.8 (d, 1H), 4.36-4.42 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.71-3.79 (m, 3H), 3.0-3.16 (d, 1H), 1.23-2.04 (m, 20H). Масс-спектрометрия показала
35 следующие пики (m/z): 444 (M) $^+$, 445.5 (M+1) $^+$.

(4-Бензил-пиперидин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 24)

40 Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 6.8-7.34 (m, 8H), 4.8 (d, 1H), 4.54-4.48 (d, 1H), 9.36-4.41 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.06-3.15 (m, 2H), 2.53-2.63 (m, 4H), 1.64-2.04 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z):
45 476 (M) $^+$, 477.3 (M+1) $^+$.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон (Соединение 23)

50

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 6.86-7.13 (d, 2H), 4.8 (s, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.1 (d, 1H), 1.85-2.01 (m, 8H) 1,25-1.56 (m, 12H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 402.4 (M)⁺, 403.4 (M+1)⁺.

{4-[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-[1,4]дiazепан-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 19)}

Анализ масс-спектропии показал следующие пики (m/z): 702 (M)⁺, 703.4 (M+1)⁺.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 37)}

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 7.05-7.08 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.11-4.20 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.84 (m, 1H), 3.35-3.40 (d, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.06-3.12 (d, 1H), 1.54-2.00 (m, 17H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): (416) (M)⁺, 417.50 (M+1)⁺.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 31)}

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.307 (d, 1H), 7.036-7.064 (d, 1H), 6.820-6.848 (d, 1H), 4.783 (s, 1H), 4.14-4.28 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.66 (m, 3H), 3.13-3.19 (m, 1H), 1.54-2.02 (m, 15H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 402 (M)⁺, 403.400 (M+1)⁺.

Пример 2: [3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперазин-1-ил-метанон (Соединение 17)

Трифторуксусную кислоту (0.13 мл, 1.6825 ммоль) добавляли к раствору соединения 1 (0.1639 г, 0.3365 ммоль) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4.5 часов. Реакцию гасили добавлением воды (10 мл) и реакционную смесь подщелачивали добавлением раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2x10 мл).

Этилацетатный слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и наконец концентрировали при пониженном давлении с получением полутвердого остатка, который, после обработки гексаном, приводил к получению указанного в заголовке органического соединения.

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33 (d, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 6.84-6.86 (d, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.33-4.39 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.09-3.14 (d, 1H), 2.8-2.9 (m, 4H), 1.62-2.05 (m, 15H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 387 (M)⁺, 388.1 ($\text{M}+1$)⁺.

Пример 3: [3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-циклопропилметил-пиперазин-й-ил)-метанон (Соединение 20)

Безводный карбонат калия (0.1368 г, 0.992 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 17 (0.048 г, 0.1240 ммоль) и циклопропилметилхлорида (25 мкл, 0.2728 ммоль) в сухом ацетоне (4 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником на масляной бане и температуру поддерживали на уровне 50-55°C в течение 24 часов. Реакцию гасили добавлением воды (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2x 10 мл). Этилацетатный слой промывали водой и сушили безводным карбонатом калия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке органического соединения.

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.33 (s, 1H), 7.07-7.09 (d, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.08-3.14 (d, 1H), 1.33-1.85 (m, 21H), 0.07-0.56 (m, 5H).

Пример 4: [1,4]-Бипиперидинил-1-ил-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 14)

Тионилхлорид (0.186 г, 1.57 ммоль, 10 эквив.) добавляли к раствору соединения Формулы VI (0.05 г) в ацетонитриле (1.5 мл) и раствор кипятили с обратным холодильником при 70-72°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и избыток тионилхлорида азеотропно отгоняли с помощью толуола.

Полученный продукт переносили в дихлорметан (2 мл) и к нему добавляли 4-пиперидино-пиперазин (0.0526 г) и триэтиламин (0.13 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 19 часов при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали. Сырое органическое соединение выделяли и очищали колоночной хроматографии с помощью системы растворителей метанол:этилацетат [1:10] в качестве элюента. Выход = 0.038 г.

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.32-7.35 (d, 1H), 7.07-7.10 (d, 1H), 6.84-6.87 (d, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.7 (m, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 1H), 1.5-2.07 (m, 27H). Масс-спектропия показала следующие пики (m/z): 469 (M) $^+$, 470.1 (M+1) $^+$.

Пример 5: [3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пирролидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-этанон (Соединение 3)

Соединение Формулы XIV (70 мг, 0.193 ммоль, 1 эквив.) переносили в диметилформамид (0.7 мл), затем добавляли пирролидин (0.035 мл, 0.424 ммоль, 2.2 эквив.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и к смеси добавляли гидроксibenзотриазол (52 мг, 0.385 ммоль, 2 эквив.) и N-метилморфолин (0.84 мл, 0.77 ммоль, 4 эквив.) и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. К смеси добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (EDC*HCl) (81.33 мг, 0.424 ммоль, 2.2 эквив.) при 0°C при постоянном перемешивании. Реакцию выдерживали до нагревания до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и органическое соединение экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырое полученное таким образом соединение очищали колоночной хроматографией.

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.323-7.327 (d, 1H, Ar), 7.07-7.10 (dd, 1H), 6.83-6.86 (d, 1H, Ar), 4.79-4.81 (m, 1H), 3.84-3.98 (m, 5H, OCH_3 , CH_2), 3.43-3.55 (m, 5H), 2.9-3.04 (d, 1H), 2.84-2.89 (d, 1H), 1.77-1.97 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 469(M) $^+$, 470.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

Конкретные аналоги [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пирролидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанона (Соединение 3), которое описано ранее, могут быть получены реакцией соединения Формулы VI с соответствующими циклическими аминами.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-этанон (Соединение 4)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.325 (d, 1H), 7.09-7.11 (d, 1H, Ar), 6.83-6.85 (d, 1H, Ar), 4.79-4.816 (m, 1H) 3.96-4.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.44-3.60 (m, 8H), 2.99 (s, 2H), 1.49-2.01 (m, 20H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 497 (M) $^+$, 498.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси фенил)-5-(метилловый эфир 1-карбонил-пирролидин-2-карбоновой кислоты)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[метилловый эфир пирролидин-5-ил-2-карбоновой кислоты]этанон (Соединение 5)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.26-7.32 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 6.8-6.86 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 2H), 3.8-8.6 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.5-3.78 (m, 8H), 2.84-3.59 (m, 6H), 1.83-2.1 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 585 (M^+), 586.2 ($\text{M}+1$) $^+$.

[5-[4-(4-Хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон (Соединение 6)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.27-7.44 (m, 11H, ArH), 7.08-7.11 (d, 1H, Ar), 6.84-6.87 (d, 1H, Ar), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.51-4.54 (m, 2H), 4.08 (m, 5H, OCH_3 , CH_2), 3.00-3.92 (m, 8H), 1.58-2.15 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 749 (M) $^+$, 750.1 ($\text{M}+1$) $^+$.

1-{1-[5-(4-Ацетил-4-фенил-пиперидин-1-карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-4-ацетил-4-фенил-пиперидин-4-ил]-этанон (Соединение 2)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.28-7.35 (m, 11H, ArH), 7.015-7.078 (d, 1H, ArH), 6.804-6.85 (d, 1H, ArH), 4.677-4.807 (m, 3H, CH), 4.184-4.22 (m, 2H), 3.861 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$), 3.38-3.44 (m, 2H), 2.32-3.15 (m, 8H), 1.8-2.08 (m, 22H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 733 (M^+), 734.4 ($\text{M}+1^+$).

[3-(3-Циклопентилокси-4-метоксифенил)-5-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-карбонил-4-карбоновой кислоты)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-4-карбоновой кислоты)этанон (Соединение 1)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.26-7.31 (d, 1H, ArH), 7.06-7.09 (d, 1H, Ar), 6.87-6.84 (d, 1H, Ar), 4.81 (m, 1H, CH_2), 4.11-4.13 (m, 1H, CH_2), 3.88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.48-3.68 (m, 16H, 8 x NCH_2), 2.96-3.05 (m, 2H, 2x CH_2), 1.85-1.97 (m, 8H, 4 x CH_2), 1.47 (s, 19H, 9x CH_3). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 699 (M^+), 700.600 ($\text{M}+1^+$).

[5-(5-Бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-(карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-5-бензил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил-этанон (Соединение 8)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (DMCO): δ 6.99-7.34 (m, 13H, Ar), 4.809 (m, 1H), 4.4-4.53 (d, 1H), 3.5-3.91 (m, 13H), 2.7-3.08 (m, 5H), 1.56-1.8 (m, 16H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 703 (M^+), 704.4 ($\text{M}+1^+$).

[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(гидроксиметил-пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-этанон (Соединение 7)

Анализ ^1H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl_3): δ 7.26-7.34 (m, 1H), 7.08-7.11 (d, 1H), 6.83-6.85 (d, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.87-3.96 (m, 5H, 3x OCH_3 , CH_2), 3.36-3.68 (m, 8H), 2.8-3.05 (m, 4H), 1.67-1.89 (m, 20H).

ПРИМЕР 6: 3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-7-метил-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-6,9-дион (Соединение 36)

5 К раствору соединения Формулы XIII (0.070 г, 0.016 ммоль, 1 эквив.) в диметилформамиде (1.0 мл), добавляли метиламин (0.015 г, 0.16 ммоль, 10.0 эквив.) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение ночи. Полученную
10 реакционную смесь разбавляли водой (10.0 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный
15 таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 50%.

20 Тпл 169-170°C.

Масс-спектрокопия (m/z): 359.0 (M⁺+1).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7.3545 (d, 1H, Ar), 6.99-7.02 (d, 1H, Ar), 6.84-6.86 (d, 1H, Ar),
25 4.80-4.82 (m, 1H), 3.94-4.00 (d, 1H), 3.88 (s, 1H, OCH₃), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.09 (s, 3H, -NCH₃), 2.8-2.83 (m, 1H), 1.59-2.01 (m, 8H).

ПРИМЕР 7: 3-[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-бицикло[2.2.1]гептан-2-он (Соединение 34)

30 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной для синтеза соединения Формулы V, с помощью 3-метил-2-норборненона вместо метилметакрилата.

Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): 7.34 (s, 1H),
40 7.0-7.03 (d, 1H), 6.82-6.85 (d, 1H), 4.80-4.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.24-3.43 (m, 2H), 2.68-2.75 (d, 2H), 2.40-2.43 (d, 1H), 1.43-2.01 (m, 12H). Масс-спектрокопия показала следующие пики (m/z): 355 (M)⁺, 356.5 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 8: 3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-6-он (Соединение 35)

50 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной для синтеза соединения Формулы V, с помощью α-метил-γ-бутиролактона вместо

метилметакрилата. Продукт имел температуру плавления 152.5-152.7°C. Анализ ¹H ЯМР спектроскопии показал следующие пики (CDCl₃): δ 7.36 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.84-6.87 (d, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 2H), 3.86-3.91(m, 4H), 3,32-338 (d, 1H), 2.69-2.71 (m, 1H), 2.37-2.41 (m, 1H), 1.78-1.79 (m, 8H). Масс-спектрометрия показала следующие пики (m/z): 331 (M)⁺, 332.3 (M+1)⁺.

ПРИМЕР 9: 4-Дифторметокси-3-гидрокси-бензальдегид и 3,4-бис-дифторметокси-бензальдегид

К раствору соединения 3,4-дигидроксibenзальдегида (коммерчески доступный) (0.072 моль) в диметилформамиде (70 мл), добавляли хлорид бензилтриэтиламмония (0.036 моль). К полученной реакционной смеси по каплям добавляли раствор гидроксида натрия (0.0018 моль в виде 30% раствора) в течение 3 минут при постоянной подаче хлор-дифторметана. Реакционную смесь подкисляли разбавленной соляной кислотой и разбавляли водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

ПРИМЕР 10: 3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 38)

Стадия а: Синтез 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегида

К раствору 3-гидрокси-4-метокси-бензальдегида (коммерчески доступный) (1 эквив.) в диметилформамиде (10 мл) добавляли йодид калия (0.1 эквив.) и карбонат калия (2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C и по каплям добавляли циклопентилбромид (2 эквив.). Полученную реакционную смесь перемешивали при 70-80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия b: Синтез оксима 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегида

К раствору соединения, полученного на Стадии а (1 эквив.), в этаноле добавляли
5 гидрохлорид гидроксиламина (2 эквив.) и ацетат натрия (2 эквив.). Реакционную смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение 2-3 часов. Органический
растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток
10 разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили
безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с
получением указанного в заголовке соединения.

**Стадия с: Синтез метилового эфира 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-
15 фенил)-5-метокси-карбонилметил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбоновой кислоты**

К раствору соединения, полученного на Стадии b (1 эквив.) в тетрагидрофуране,
20 добавляли диметилитаконат (2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в
течение 0.5 часов, затем добавляли раствор гипохлорита натрия. Полученную
25 реакционную смесь перемешивали при 60-70°C в течение 5-6 часов. Тетрагидрофуран
удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток разбавляли
водой, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида
30 натрия и водой. Реакционную смесь сушили безводным сульфатом натрия и
концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке
соединения.

**Стадия d: Синтез 5-карбоксиметил-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-
35 фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбоновой кислоты**

К раствору соединения, полученного на Стадии с, в тетрагидрофуране (1.0
40 эквив.) добавляли гидроксид лития (5.0 эквив.) в воде (в виде 5N раствора). Смесь
перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при
45 пониженном давлении и полученный таким образом остаток разбавляли водой и
подкисляли по каплям концентрированной соляной кислотой. Органическое
соединение экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида
50

натрия, сушили безводным сульфатом натрия и наконец концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке органического соединения.

5 **Стадия e: Синтез 2-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-гидроксиметил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-этанола**

К раствору боргидрида натрия (3 эквив.) в тетрагидрофуране добавляли раствор соединения, полученного на Стадии d (1 эквив.) в тетрагидрофуране. К полученной реакционной смеси добавляли эфирный раствор трифторборана (3 эквив.) при 0°C и перемешивали в течение 14-16 часов при температуре окружающей среды. Добавляли раствор гидроксида натрия (1N) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа.

15 Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Объединенные экстракты промывали насыщенным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

20 **Стадия f: Синтез 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диоксаза-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**

К раствору соединения, полученного на Стадии e (1 эквив.) в тетрагидрофуранфенилфосфину (1.12 эквив.) и сукцинимиде (1 эквив.), добавляли изопропилдиазидикарбоксилат (1.14 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

30 Конкретные аналоги 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 38), которое описано выше, могут быть получены реакцией соответствующей бензальдегидной группы с алкилгалогенидом, алкарилгалогенидом или циклоалкилгалогенидом.

40 **3-(3-Циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 39)**

45 Масс-спектроскопия (m/z): 304.11 (M⁺+1)

3-(4-Дифторметокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

Масс-спектрокопия (m/z): 328.15 ($M^+ + 1$)

3-(4-Дифтор-3-бутокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 41)

Масс-спектрокопия (m/z): 342,17 ($M^+ + 1$)

3-(4-Дифторметокси-3-изобутокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-

ен (Соединение 42)

Масс-спектрокопия (m/z): 328.15 ($M^+ + 1$)

3-(3-Циклопропилметокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-

спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 43)

Масс-спектрокопия (m/z): 340.17 ($M^+ + 1$)

3-(3-Бензилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-

ен (Соединение 44)

Масс-спектрокопия (m/z): 376.14

3-(4-Дифторметокси-3-циклопентилокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-

спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 45)

Масс-спектрокопия (m/z): 354.11

3-(3,4-Бис-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

(Соединение 16)

Масс-спектрокопия (m/z): 366.18 ($M^+ + 1$).

3-(3-Бензилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен

(Соединение 72)

ПРИМЕР 11: 5-(1,7-Диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол

(Соединение 73)

К раствору соединения 72 (100 мг, 0.29 ммоль) в метаноле (5 мл), добавляли палладий на угле (40 мг, 10%). Реакционную смесь насыщали газообразным водородом и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита. Фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 48 мг.

Масс-спектрометрия (m/z): 250.19 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 12: 4-(1,7-Диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол
(Соединение 52)

Стадия а: Синтез 3-(4-бензилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ена

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной для синтеза Соединения 38, с помощью бензилбромида вместо циклопентилбромида.

Стадия b: Синтез 4-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенола

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной для синтеза Соединения 73, с помощью Соединения 50 вместо Соединения 72.

Масс-спектрометрия (m/z): 250 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 13: 3-(3-Этокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 63)

К раствору соединения 73 (1 эквив.) в диметилформамиде (10 мл) добавляли йодид калия (0.1 эквив.) и карбонат калия (2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли этилбромид (2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и промывали насыщенным раствором хлорида натрия. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 90%.

Масс-спектрометрия (m/z): 278.18 ($M^+ + 1$).

Аналоги 3-(3-этокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 63), описанного выше, могут быть получены с помощью

соответствующего алкилгалогенида или циклоалкилгалогенида вместо этилбромиды, соответственно, как подходит в каждом конкретном случае.

5 **3-(3-Бутокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 47)

Масс-спектроскопия (m/z): 342 ($M^+ + 1$)

10 **3-[3-(Бицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-4-дифторметокси-фенил]-1,7-диокса-2-**
аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 48)

Масс-спектроскопия (m/z): 380 ($M^+ + 1$).

15 **3-(4-Дифторметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 49)

Масс-спектроскопия (m/z): 300.06 ($M^+ + 1$).

20 **3-(3-Циклогептилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-**
спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 51)

Масс-спектроскопия (m/z): 382.28 ($M^+ + 1$).

25 **3-[3-(Индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 53)

Масс-спектроскопия (m/z): 366.37($M^+ + 1$).

30 **3-(3,4-Диметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение**
62)

Масс-спектроскопия (m/z): 264.8 ($M^+ + 1$).

35 **3-(4-Метокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 64)

Масс-спектроскопия (m/z): 292.14 ($M^+ + 1$).

40 **3-(3-Изопропокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 65)

Масс-спектроскопия (m/z): 292.14 ($M^+ + 1$).

45 **3-(3-Бутокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен**
(Соединение 66)

Масс-спектрокопия (m/z): 306.18 ($M^+ + 1$).

3-(3-Изобутоксн-4-метоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 67)

Масс-спектрокопия (m/z): 306.18 ($M^+ + 1$).

3-[4-Метоксн-3-(3-метил-бутоксн)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 68)

Масс-спектрокопия (m/z): 320.18 ($M^+ + 1$).

3-(3-Циклогекснлоксн-4-метоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 69)

Масс-спектрокопия (m/z): 332.17 ($M^+ + 1$).

3-[4-Метоксн-3-(2-морфолин-4-ил-этоксн)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 71)

Масс-спектрокопия (m/z): 363.14 ($M^+ + 1$).

3-(3-Бензилоксн-4-метоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 72)

Масс-спектрокопия (m/z): 340.14 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 14: 3-(4-этоксн-3-метоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 54)

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной в Примере 13, с помощью Соединения 52 вместо Соединения 73. Выход = 79%.

Масс-спектрокопия (m/z): 278.24 ($M^+ + 1$).

Аналоги 3-(4-этоксн-3-метоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 54), описанного выше, могут быть получены с помощью соответствующего алкилгалогенида или циклоалкилгалогенида вместо этилбромиды, соответственно, как подходит в каждом конкретном случае.

3-(3-Метоксн-4-пропоксн-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен
(Соединение 55)

Масс-спектрокопия (m/z): 292.28 ($M^+ + 1$).

**3-(4-Изопропокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 56)**

5 Масс-спектроскопия (m/z): 292.28 (M⁺+1).

**3-(4-Бутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 57)**

10 Масс-спектроскопия (m/z): 366.18 (M⁺+1).

**3-(4-Циклопентилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 58)**

15 Масс-спектроскопия (m/z): 318.27 (M⁺+1).

**3-(4-Изобутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 59)**

20 Масс-спектроскопия (m/z): 306.25 (M⁺+1).

**3-(4-Циклогексилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 60)**

25 Масс-спектроскопия (m/z): 332.25 (M⁺+1).

**5-(4-Циклопропилметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 61)**

30 Масс-спектроскопия (m/z): 304.24 (M⁺+1).

**ПРИМЕР 15: Трет-бутиловый эфир 4-(метилен-циклогексил)-карбаминовой
кислоты**

Стадия а: Синтез трет-бутилового эфира (4-гидрокси-циклогексил)-карбаминовой кислоты

40 К раствору соединения транс-аминоциклогексанолгидрохлорида (4.0 г, 26,4 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (7.35 мл, 52.8 ммоль) и
45 реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли трет-бутилдикарбонат (8.64 г, 39.6 ммоль) в дихлорметане (10.0 мл). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 8 часов. Реакционную
50 смесь разбавляли водой и интенсивно перемешивали в течение 30 минут. Органический

слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия b: Синтез трет-бутилового эфира (4-оксо-циклогексил)-карбаминовой кислоты

К раствору соединения, полученного на стадии a (5 г, 23.4 ммоль) в дихлорметане (100 мл), добавляли хлорхромат пиридина (7.6 г, 35.0 ммоль) и целит (5.0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Дихлорметан упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли этилацетатом. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Сырое полученное таким образом соединение очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения.

Выход: 3.5 г

Стадия c: Синтез трет-бутилового эфира 4-метилен-циклогексил-карбаминовой кислоты

Йодид трифенилметилфосфония (17.2 г, 42.5 ммоль) и трет-бутоксид калия (4.13 г, 36.8 ммоль) помещали вместе в атмосферу азота и добавляли сухой тетрагидрофуран (150 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. К полученной реакционной смеси добавляли раствор соединения, полученного на стадии b в сухом тетрагидрофуране в атмосфере азота и охлаждали до 0°C, затем перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (5.0 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили безводным сульфатом натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход = 2.1 г

Масс-спектрокопия (m/z): 211 (M⁺+1).

ПРИМЕР 16: 2-(4-Метилен-циклогексил)-изоиндол-1,3-дион

Аминоциклогексанола гидрохлорид (6.3 г, 41.6 ммоль) и триэтиламин (11.6 мл, 5 S3.1 ммоль) перемешивали в толуоле (150 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли фталевый ангидрид (7.4 г, 49.9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 120-130°C. Побочный продукт – воду - удаляли из реакционной 10 смеси. Толуол концентрировали при пониженном давлении. Полученное таким образом сырое соединение очищали колоночной хроматографией с помощью смеси растворителей диэтиловый эфир в гексане (2:1) в качестве элюента с получением 15 указанного в заголовке соединения (8.5 г, 84%).

Масс-спектрокопия (m/z): 241 (M⁺+1).

ПРИМЕР 17: Изопропиловый эфир [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1- 20 окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-карбаминовой кислоты (Соединение 79)

К раствору трет-бутилового эфира 4-метилен-циклогексил-карбоновой кислоты 25 (0.55 г, 2.62 ммоль), 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегидоксима (0.62 г, 2.62 ммоль) и пиридина (1 мл) в 20% хлороформе в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре под атмосферой азота по каплям добавляли гипохлорит натрия (4.1, 5.0 мл, 30 2.62 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре, затем по каплям добавляли гипохлорит натрия (4%, 5.0 мл, 2.62 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при 35 комнатной температуре, затем добавляли гипохлорит натрия (4%, 5 мл, 2.62 ммоль). Реакционную смесь снова перемешивали в течение 15 часов. Органический слой промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным 40 сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в 45 заголовке соединения. Выход = 0.85 г.

Масс-спектрокопия (m/z): 445

Аналоги изопропилового эфира [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1- 50 окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-карбаминовой кислоты (Соединение 79),

описанной выше, могут быть получены с помощью соответствующего метилен-циклоалкильной группы вместо трет-бутилового эфира 4-метилен-циклогексил-8-карбоновой кислоты, соответственно, как подходит в каждом конкретном случае.

**7-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ен
(Соединение 82)**

Масс-спектроскопия (m/z): 302 ($M^+ + 1$).

**3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-аза-спиро[4.5]дец-2-ен
(Соединение 83)**

Масс-спектроскопия (m/z): 332.22 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 18: 2-[3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-изоиндол-1,3-дион (Соединение 81)

Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной в Примере 15, с помощью 2-(4-метилен-циклогексил)-изоиндол-1,3-диона вместо трет-бутилового эфира 4-метилен-циклогексил-карбаминовой кислоты. Выход; 0.9 г

Масс-спектроскопия (m/z): 475 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 19: 3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-иламин (Соединение 80)

К раствору Соединения 79 (0.26 г, 0.54 ммоль) в дихлорметане (50 мл), добавляли метанольный раствор соляной кислоты (5.9 мл, 29.3 ммоль) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Полученную реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 0.19 г

Масс-спектроскопия (m/z): 345 ($M^+ + 1$).

ПРИМЕР 20: Трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты (Соединение 84)

Стадия а: Синтез трет-бутилового эфира 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоновой кислоты

5 К раствору трет-бутилдикарбоната (9.06 г, 0.02325 моль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли раствор R(+)-3-гидрокси-пирролидина в дихлорметане (15 мл).
Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре окружающей
10 среды. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали дихлорметаном.
Органический слой промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и
концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток
15 очищали колоночной хроматографией с помощью смеси растворителей этилацетат в гексане (40:60) в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения.
Выход = 4.0 г

Стадия б: Синтез трет-бутилового эфира 3-оксо-пирролидин-1-карбоновой кислоты

25 К раствору соединения, полученного на стадии а (500 мг, 0.0027 моль) в дихлорметане (10 мл) добавляли целит (400 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Порциями добавляли пиридинхлорхромат (869 мг,
30 0.0040 моль) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Дихлорметан удаляли при пониженном давлении, затем добавляли этилацетат. Полученную реакционную смесь снова перемешивали в течение
35 10 минут и отфильтровывали через слой целита. Органический слой удаляли при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с помощью смеси растворителей этилацетат в гексане (30:70) в
40 качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 350 мг

Стадия с: Синтез трет-бутилового эфира 3-метил-пирролидин-1-карбоновой кислоты

45 Раствор соединения йодида трифенилметилфосфония (2.24 г, 0.0055 моль), трет-бутоксид калия (517 мг, 0.0046 моль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при -
50 78°C в течение 20 минут и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. К

полученной реакционной смеси добавляли раствор трет-бутилового эфира 3-метилена-пирролидин-1-карбоновой кислоты (340 мг, 0.0018 моль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем разбавляли водой. Тетрагидрофуран упаривали при пониженном давлении, экстрагировали этилацетатом, промывали безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с помощью смеси растворителей этилацетат в гексане (10:90) в качестве элюента. Выход: 170 мг

Стадия d: Синтез трет-бутилового эфира 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты

Соединение, полученное на стадии с (170 мг, 0.0010 моль) и 3-циклопентилокси-4-метокси-бензальдегидоксим (236 мг, 0.0010 моль) вводили в дихлорметан (20%) в хлороформе, затем добавляли пиридин (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем по каплям добавляли гипохлорит натрия (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Тетрагидрофуран упаривали при пониженном давлении, затем разбавляли водой. Соединение экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 200 мг.

Описанные ниже аналоги трет-бутилового эфира 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты (Соединение 84) могут быть получены с помощью соответствующей пиперидинильной группы вместо трет-бутилового эфира 3-метилена-пирролидин-1-карбоновой кислоты.

Трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 74)

ПРИМЕР 21: 3-(3-Циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 85)

5 Указанное в заголовке соединение получали с помощью методики, описанной в Примере 19. Выход: 60%.

Масс-спектрокопия 5 (m/z): 317.16 (M⁺-HCl).

10 Описанные ниже аналоги (Соединения 85) могут быть получены с помощью соответствующей аминогруппы, соответственно, как подходит в каждом конкретном случае.

15 **Гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ена (Соединение 75)**

Масс-спектрокопия (m/z): 331.25(M⁺-HCl).

20 ПРИМЕР 22: (2,6-Дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77)

25 К раствору Соединения 75 в дихлорметане (5 мл) добавляли 1,3-дифтор-2-изоцианато-бензол (0.2954 моль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали колоночной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 96 мг.

Масс-спектрокопия (m/z): 486.07 (M⁺+1).

35 Описанные ниже аналоги (2,6-дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77) могут быть получены с помощью соответствующей изоцианатной группы вместо 1,3-дифтор-изоцианат-ена, соответственно, как подходит в каждом конкретном случае.

45 **4-Хлор-N-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбонил]-бензолсульфонамид (Соединение 76)**

Масс-спектрокопия (m/z): 548.01 (M⁺+1).

(2,6-Дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77)

Масс-спектроскопия (m/z): 486.07 ($M^+ + 1$).

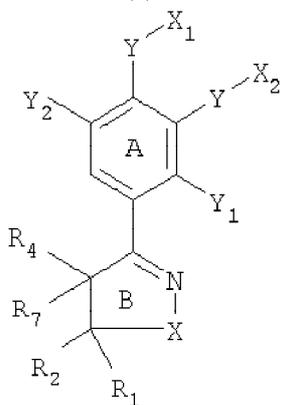
ПРИМЕР 23: Эффективность Соединений в качестве ингибиторов PDE IV

Ферментативный анализ с PDE-IV

Эффективность соединений в качестве ингибиторов PDE-4 определяли с помощью ферментативного анализа (Burnouf *и др.*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43:4850-4867). Используемым источником фермента PDE-4 являлась клеточная цитозольная фракция U937, полученная обработкой ультразвуком. Ферментативную реакцию осуществляли с цитозольной фракцией в качестве источника фермента, в присутствии цАМФ (1 мкМ) при 30°C в присутствии или отсутствии NCE в течение 45-60 мин. Аликвоту этой реакционной смеси переносили далее в анализ ELISA для определения уровня цАМФ в образце. Концентрация цАМФ в образце прямо соотносится со степенью ингибирования фермента PDE-4. Результаты были выражены как процент контроля, и значения IC_{50} тестируемых соединений лежали в пределах от мкМ до менее нМ.

Формула изобретения

1. Соединение структурной Формулы I



Формула I

и его фармацевтически приемлемые соли, где

X представляет собой кислород;

Y представляет собой кислород;

Y_1 , Y_2 , R_7 и R_4 представляют собой H;

X_1 и X_2 выбраны независимо из группы, состоящей из водорода, алкильной группы, содержащей от 1 до 5 атомов углерода, в которой один или более атомов водорода алкильной группы могут быть замещены галогеном, арильной группой, содержащей от 6 до 10 атомов углерода, или циклоалкильной группой, содержащей от 3 до 9 атомов углерода, или 5-9-членной гетероциклической группой с 2

гетероатомами, выбранными из N и O, или циклоалкильной группы, содержащей от 5 до 9 атомов углерода;

R_1 представляет собой алкильную группу из 1-2 атомов углерода или $-CH_2-CO-R_p$,

где R_p представляет необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 атомов азота, в котором заместители выбираются из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, гидроксила, $-CO-C_1-C_5$ алкила, $-COO-C_1-C_5$ алкила, C_1-C_5 алкил-фенила, фенила, где C_1-C_5 алкильная группа или фенил могут быть замещены гидроксильной группой или галогеном,

R_2 замещается $-CO-R_p$,

где R_p представляет необязательно замещенное 5-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее от 1 до 2 атомов азота, в котором заместители выбираются из группы, состоящей из C_1-C_5 алкила, $-CO-C_1-C_5$ алкила, $-COOH$, 6-членного гетероциклила, содержащего 1 атом азота, оксо, $-COO-C_1-C_5$ алкила, $-CONH_2$, $-CONH-C_1-C_5$ алкила, $-CON(C_1-C_5$ алкила) $_2$, (3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанонила, гидроксила, C_1-C_5 алкил-фенила, фенила, где C_1-C_5 алкильная или фенильная группы могут быть далее замещены гидроксилом, метокси группой, C_3-C_7 циклоалкильной или галогенной группой, при условии, когда заместителем является (3-циклопентокси-4-метоксифенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил)-метанонильная группа, то R_p представляет 1,4-дiazепановое кольцо и замещение происходит на атоме азота;

альтернативно R_1 и R_2 могут необязательно образовывать совместно замещенное циклоалкильное кольцо, содержащее от 4 до 9 атомов углерода, где заместители выбираются из группы, состоящей из оксо, NH_2 , $-NH-COO-C_1-C_5$ алкила, $-NH-(COO-C_1-C_5$ алкила) $_2$ и фталимидо групп или необязательно замещенного 5-6 членного гетероциклического кольца, содержащего от 1 до 2 атомов кислорода и азота, где заместители выбираются из группы, состоящей из C_1-C_5 алкила, оксо, NH_2 , $COO-C_1-C_5$ алкила, $-CONH-SO_2$ -фенила, $-CO-NH$ -фенила, где фенил может быть замещен галогенными группами, при условии, что гетероциклическое кольцо не является дигидрофурановым кольцом.

2. Соединение по п.1, где X_1 выбирается из группы, состоящей из метила, этила, бутила, пропила, изопропила, изобутила, дифторметила, циклопропилметила и бензильных групп и X_2 выбирается независимо из группы, состоящей из метила, этила, бутила, пропила, изопропила, изобутила, морфолинилметила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, инданила и бензильных групп.

3. Соединение по п.1, где R_p выбирается из группы, состоящей из пиперазинила, пиперидинила, пирролидинила и диаза-бициклогептильных колец.

4. Соединение по п.1, где заместители 5-6 членного гетероциклического кольца, содержащего от 1 до 2 атомов азота, образованного R_1 и R_2 , представляют собой $-NH_2$, дифторфениламинокарбонил, дихлорфениламинокарбонил, трет-бутоксикарбонил или хлорфенилсульфонамидкарбонил.

5. Соединение по п.1, которое выбирается из следующих групп соединений:

[3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-5-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-карбонил-4-карбоновой кислоты)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-(трет-бутиловый эфир пиперазин-1-ил-4-карбоновой кислоты)этанон (Соединение 1),

1-{1-[5-(4-ацетил-4-фенил-пиперидин-1-карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-4-ацетил-4-фенил-пиперидин-4-ил]-этанон (Соединение 2),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пирролидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-этанон (Соединение 3),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-этанон (Соединение 4),

5 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(метиловый эфир 1-карбонил-пирролидин-2-карбоновой кислоты)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[метиловый эфир пирролидин-5-ил-2-карбоновой кислоты]этанон (Соединение 5),

10 [5-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил]-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-[4-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-этанон (Соединение 6),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-(гидроксиметил-пиперидин-1-карбонил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидроксиметил-пиперидин-1-ил)-этанон (Соединение 7),

15 [5-(5-бензил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан)-2-(карбонил)-3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-5-бензил-2,5-диазабицикло-[2.2.1]гепт-2-ил-этанон (Соединение 8),

20 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперидин-1-ил-метанон (Соединение 9),

трет-бутиловый эфир 4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперазин-1-карбоновой кислоты (Соединение 10),

1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-карбонил]-пирролидин-2-карбоновая кислота (Соединение 11),

25 метиловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 12),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пирролидин-1-ил-метанон (Соединение 13),

30 [1,4]-бипиперидинил-1-ил-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 14),

1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-4-фенил-пиперидин-4-ил}-этанон (Соединение 15),

35 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 16),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-пиперазин-1-ил-метанон (Соединение 17),

40 [4-(4-хлор-фенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 18),

{4-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-[1,4]дiazепан-1-ил}-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 19),

45 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-циклопропилметил-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 20),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-изобутил-1-пиперазин-1-ил)-метанон (Соединение 21),

50 [3-гидроксиметил-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 22),

[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(4-гидрокси-пиперидин-1-ил)-метанон (Соединение 23),

(4-бензил-пиперидин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-

дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 24),

1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пиперидин-4-он (Соединение 25),

5 [4-(4-бромфенил)-4-гидрокси-пиперидин-1-ил]-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 26),

(5-бензил-2,5-диаза-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 27),

10 (4-бензил-пиперазин-1-ил)-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-метанон (Соединение 28),

метиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 29),

диэтиламид 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 30),

15 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(2-гидроксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 31),

метиловый эфир 1-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбонил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 32),

20 амид [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбоксил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты (Соединение 33),

3-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-карбонил]-бицикло[2.2.1]гептан-2-он (Соединение 34),

25 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-6-он (Соединение 35),

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-7-метил-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-6,9-дион (Соединение 36),

30 [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-метил-4,5-дигидро-изоксазол-5-ил]-(2-метоксиметил-пирролидин-1-ил)-метанон (Соединение 37),

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 38),

3-(3-циклопропилметокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 39),

35 3-(4-дифторметокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 40),

3-(4-дифторметокси-3-бутоксифенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 41),

40 3-(4-дифторметокси-3-изобутоксифенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 42),

3-(3-циклопропилметокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 43),

45 3-(3-бензилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 44),

3-(4-дифторметокси-3-циклопентилокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 45),

3-(3,4-бис-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 46),

50 3-[3-(бицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)-4-дифторметокси-фенил]-1,7-диоксо-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 48),

3-(4-дифторметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен

- (Соединение 49),
3-(4-бензилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 50),
3-(3-циклогептилокси-4-дифторметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
5 ен (Соединение 51),
4-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 52), 3-
[3-(индан-2-илокси)-4-метокси-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 53),
10 3-(4-этоксис-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 54), 3-(3-метокси-4-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
ен (Соединение 55),
3-(4-изопропокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 56), 3-(4-бутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
15 (Соединение 57),
3-(4-циклопентилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 58),
3-(4-изобутокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
20 (Соединение 59), 3-(4-циклогексилокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]
нон-2-ен (Соединение 60),
3-(4-циклопропилметокси-3-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 61),
3-(3,4-диметокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4,4]нон-2-ен (Соединение 62), 3-(3-
25 этокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен (Соединение 63),
3-(4-метокси-3-пропокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 64), 3-(3-изопропокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]
нон-2-ен (Соединение 65),
30 3-(3-бутокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 66), 3-(3-изобутокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
ен (Соединение 67),
3-[4-метокси-3-(3-метил-бутокси)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 68),
35 3-(3-циклогексилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 69),
3-(3-циклогептилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 70),
40 3-[4-метокси-3-(2-морфолин-4-ил-этоксис)-фенил]-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-
ен (Соединение 71),
3-(3-бензилокси-4-метокси-фенил)-1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен
(Соединение 72),
5-(1,7-диокса-2-аза-спиро[4.4]нон-2-ен-3-ил)-2-метокси-фенол (Соединение 73),
45 трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-
спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 74),
гидрохлорид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]
дец-2-ен (Соединение 75),
4-хлор-N-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]
50 дец-2-ен-8-карбонил]-бензолсульфонамид (Соединение 76),
(2,6-дифтор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-
спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 77),

(2,4-дихлор-фенил)-амид 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,8-диаза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоновой кислоты (Соединение 78),

изопропиловый эфир [3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-карбаминовой кислоты (Соединение 79),

5 гидрохлорид соли 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-иламина (Соединение 80),

2-[3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен-8-ил]-изоиндол-1,3-дион (Соединение 81),

10 7-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-5-окса-6-аза-спиро[3.4]окт-6-ен (Соединение 82),

3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2-аза-спиро[4.5]дец-2-ен (Соединение 83),

15 трет-бутиловый эфир 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ен-7-карбоновой кислоты (Соединение 84),

гидрохлорид соли 3-(3-циклопентилокси-4-метокси-фенил)-1-окса-2,7-диаза-спиро[4.4]нон-2-ена (Соединение 85)

их применимые фармацевтически приемлемые соли.

20 б. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами селективных ингибиторов фосфодиэстеразы типа IV, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 или 5 вместе с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом или разбавителем.

25

30

35

40

45

50