



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4353 (2020.02); A61K 31/537 (2020.02); A61P 29/00 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02); C07D 471/10 (2020.02); C07D 471/20 (2020.02); C07D 487/10 (2020.02); C07D 498/20 (2020.02)

(21)(22) Заявка: 2018133279, 02.03.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.03.2017

Дата регистрации:
24.08.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.03.2016 GB 1603779.8

(43) Дата публикации заявки: 06.04.2020 Бюл. № 10

(45) Опубликовано: 24.08.2020 Бюл. № 24

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 04.10.2018

(86) Заявка РСТ:
GB 2017/050565 (02.03.2017)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2017/149313 (08.09.2017)

Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24,
"НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КЕМП Марк Иэн (GB),
СТОКЛИ Мартин Ли (GB),
ВУДРОУ Майкл Дэвид (GB),
ДЖОНС Элисон (GB)

(73) Патентообладатель(и):

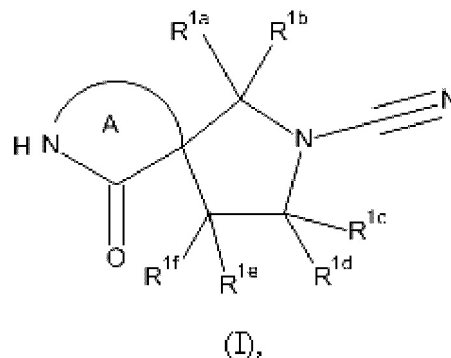
МИШН ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД
(GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 212264738 A1, 18.10.2012. WO
2008036168 A2, 27.03.2008. SHIMRT O. et al,
Targeting Deubiquitinases Enabled by Chemical
Synthesis of Proteins, JOURNAL OF THE
AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 2012,
vol.134, no.6, p.3281-3289. WO 2009026197 A1,
26.02.2009. RU 2571100 C2, 20.12.2015.

(54) Спиро конденсированные пирролидиновые производные в качестве ингибиторов деубиквитирующих ферментов (DUB)

(57) Реферат:

Изобретение относится к области
органической химии, а именно к соединению
формулы I:



его таутомеру или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения. В формуле (I) каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой водород; каждый из R^{1e} и R^{1f} представляет собой водород; кольцо А представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо, которое в дополнение к амидному азоту может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и которое возможно может быть замещено одним или двумя $-Q^1-(R^2)_n$, которые могут быть одинаковыми или разными, где n представляет собой 0 или 1, Q^1 представляет собой галоген, оксо, $-\text{CONR}^3R^4$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, ковалентную связь, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^3-$ или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен}$; где указанный алкил возможно замещен 1-4 заместителями галогена, R^2 представляет собой 3-10-членное гетероциклическое, гетероарильное или арильное кольцо, которое возможно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, оксо, $-\text{CONR}^6R^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкокси}$, $-\text{Q}^{2a}\text{-R}^8$,

$-\text{Q}^{2b}\text{-CONR}^6\text{-Q}^{2c}\text{-R}^8$ и $-\text{Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{-Q}^{2c}\text{-R}^8$; где указанные гетероциклические и гетероарильные кольца содержат 1, 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S; где указанное арильное кольцо выбрано из фенила и нафтила; где указанный алкил возможно замещен гидроксилом; и где указанный алкокси возможно замещен одним или более галогеном; Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$ или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкилен}$; каждый из Q^{2b} и Q^{2c} представляет собой ковалентную связь; каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$; каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$; R^8 представляет собой 6-членный гетероциклический, который возможно замещен метилом; фенил, который возможно замещен хлором; или циклопропил; где указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O. Также предложена фармацевтическая композиция. Технический результат: предложены новые соединения для применения в качестве ингибиторов Cezanne 1. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 7 табл., 39 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 471/20 (2006.01)

C07D 498/20 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/4353 (2020.02); A61K 31/537 (2020.02); A61P 29/00 (2020.02); A61P 35/00 (2020.02); C07D 471/10 (2020.02); C07D 471/20 (2020.02); C07D 487/10 (2020.02); C07D 498/20 (2020.02)

(21)(22) Application: 2018133279, 02.03.2017

(24) Effective date for property rights:
02.03.2017

Registration date:
24.08.2020

Priority:

(30) Convention priority:
04.03.2016 GB 1603779.8

(43) Application published: 06.04.2020 Bull. № 10

(45) Date of publication: 24.08.2020 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 04.10.2018

(86) PCT application:
GB 2017/050565 (02.03.2017)

(87) PCT publication:
WO 2017/149313 (08.09.2017)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ya 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

KEMP Mark Ien (GB),
STOKLI Martin Li (GB),
VUDROU Majkl Devid (GB),
DZHONS Elison (GB)

(73) Proprietor(s):

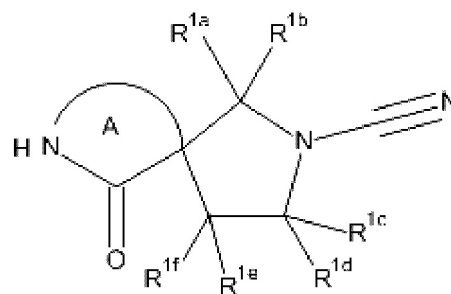
MISHN TERAПYUTIKS LIMITED (GB)

(54) SPIRO CONDENSED PYRROLIDINE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF DEUBIQUITINATING ENZYMES (DUB)

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of
formula I:



(I),

a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable
salt thereof. In formula (I), each of R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} and

R^{1d} is hydrogen; each of R^{1e} and R^{1f} is hydrogen; ring A is 5–11 member monocyclic or bicyclic heterocyclyl ring which in addition to amide nitrogen can contain 1, 2 or 3 heteroatoms, each of which is independently selected from N, O and S, and which can optionally be substituted with one or two $-Q^1-(R^2)_n$, which can be identical or different, where n is 0 or 1, Q^1 is halogen, oxo, $-\text{CONR}^3R^4$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, covalent bond, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^3-$ or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkylene}$; wherein said alkyl is optionally substituted with 1–4 halogen substituents, R^2 represents 3–10 membered heterocyclyl, heteroaryl or aryl ring, which is optionally substituted with one or two substitutes independently selected from halogen, cyano, oxo, $-\text{CONR}^6R^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkoxy}$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-\text{CONR}^6-Q^{2c}-R^8$ and $-Q^2-\text{NR}^6\text{SO}_2-Q^{2c}-R^8$; wherein said heterocyclyl and heteroaryl rings contain 1, 2 or 3

heteroatoms, each of which is independently selected from N, O and S; wherein said aryl ring is selected from phenyl and naphthyl; wherein said alkyl is optionally substituted with hydroxyl; and wherein said alkoxy is optionally substituted with one or more halogen; Q^{2a} is a covalent bond, an oxygen atom, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$ or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkylene}$; each of Q^{2b} and Q^{2c} is a covalent bond; each of R^3 and R^4 independently represents hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$; each of R^6 and R^7 independently represents hydrogen or $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$; R^8 denotes 6-member heterocyclyl which is optionally substituted with methyl; phenyl, which is optionally substituted with chlorine; or cyclopropyl; where said heterocyclyl ring contains 1 or 2 heteroatoms, each of which is independently selected from N and O. Also disclosed is a pharmaceutical composition.

EFFECT: disclosed are novel compounds for use as Cezanne 1 inhibitors.

16 cl, 7 tbl, 39 ex

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и способам получения ингибиторов деубиквитирующих ферментов (DUB). В частности, изобретение относится к ингибированию Cezanne 1. Изобретение также относится к применению ингибиторов DUB в лечении рака.

5 Предшествующий уровень техники

Перечисление или обсуждение документа, несомненно опубликованного ранее настоящей заявки, не обязательно должно быть воспринято как признание того, что этот документ является частью предшествующего уровня техники или представляет собой общеизвестные сведения.

10 Убиквитин представляет собой небольшой белок, состоящий из 76 аминокислот, который является важным для регуляции функции белков в клетке. Убиквитилование и деубиквитилование представляют собой ферментативно опосредованные процессы, в результате которых убиквитин ковалентно связывается с целевым белком или отщепляется от него. Эти процессы вовлечены в регуляцию многих клеточных функций, включая прохождение по клеточному циклу, апоптоз, модификацию поверхностных рецепторов клетки, регуляцию транскрипции ДНК и восстановление ДНК. Таким образом, система убиквитина вовлечена в патогенез многочисленных болезненных состояний, включая воспаление, вирусную инфекцию, метаболическую дисфункцию, расстройства ЦНС и онкогенез.

20 Молекулы убиквитина отщепляются от белков посредством деубиквитирующих ферментов (DUB), из которых в человеческих клетках встречается приблизительно 95 DUB, разделенных на подсемейства на основании гомологии последовательностей. Семейство опухолей яичников (OTU) состоит из по меньшей мере 14 активных DUB и отличается присутствием домена OTU и тенденцией расщеплять убиквитиновые цепи связь-специфичным образом. Cezanne 1, также известный как OTUD7B, представляет собой белок из 843 аминокислот, который был идентифицирован благодаря его сходству с членом семейства OTU A20, который, как было продемонстрировано биохимически, имеет сильное предпочтение в отношении связей K11 убиквитиновой цепи.

30 Было показано, что Cezanne 1 действует в качестве отрицательного регулятора как канонического, так и неканонического сигнального пути NF-κB. Было показано, что Cezanne 1 действует на канонический сигнальный путь путем обработки цепей K63 белка RIP1, и на неканонический сигнальный путь путем деубиквитилования ингибирующего компонента TRAF3 (фактор 3, связанный с рецептором TNF). Так же было показано, что он играет роль в гипоксии путем регуляции уровней белка HIF1α (фактор 1α, индуцируемый гипоксией). мРНК (малая интерферирующая РНК) Cezanne 1 снижала уровни белка HIF1α при гипоксии и, соответственно, снижала экспрессию гена-мишени HIF1α. Нокдаун Cezanne 1 приводил к более высоким уровням апоптоза после гипоксии. Поскольку HIF1α обладает онкогенными свойствами и Cezanne 1 играет роль, способствующую выживанию при гипоксии, Cezanne 1 был предложен в качестве 40 хорошей мишени для фармакологического вмешательства.

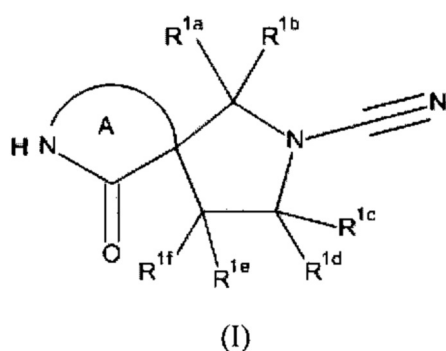
Было показано, что Cezanne 1 облегчает активацию Т-клеток и воспалительные ответы путем регулирования убиквитилования ZAP70 (Hu et al 2016 Journal of Exploratory Medicine). Это демонстрирует, что ингибирование Cezanne 1 приводило бы к уменьшению воспалительного ответа. Существует непрекращающаяся потребность в соединениях, которые ингибируют DUB, такие как Cezanne, для лечения воспаления.

Было показано, что Cezanne 1 играет роль в пролиферации клеток, миграции и инвазии путем противодействия интернализации и разрушения EGFR (рецептор эпидермального фактора роста). Cezanne 1 и Cezanne 2 были определены в ходе генетического скрининга

с целью найти фермент DUB для EGFR. Чрезмерная экспрессия Cezanne 1 приводила к более высоким уровням фосфорилированного EGFR, к более низким уровням убиквитилированного EGFR и к стабилизации EGFR. В клетках рака молочной железы MDA-MB-231 нокдаун Cezanne 1 приводил к сниженной инвазии и миграции. Анализ The Cancer Genome Atlas авторов Pareja et al. (2012) показал, что Cezanne 1 чрезмерно экспрессировался при раке молочной железы, и амплификацию этого гена наблюдали в трети опухолей молочной железы. Уровень экспрессии Cezanne 1 коррелировал с плохим прогнозом. Хотя в литературе опубликовано несколько ингибиторов DUB, существует непрекращающаяся потребность в соединениях и фармацевтических композициях, которые ингибируют DUB, такие как Cezanne 1 и USP30, для лечения рака или других показаний, где наблюдается активность DUB.

Краткое изложение сущности изобретения

В соответствии с первым аспектом изобретения предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород или возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, или R^{1a} и R^{1b} вместе образуют возможно замещенное циклоалкильное кольцо, R^{1c} и R^{1d} вместе образуют возможно замещенное циклоалкильное кольцо, или R^{1d} вместе с R^{1e} образует возможно замещенное циклоалкильное кольцо; каждый из R^{1e} и R^{1f} независимо представляет собой водород, фтор, циано, гидроксил, амина, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси или возможно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо, или R^{1e} образует возможно замещенное циклоалкильное кольцо с R^{1f} или R^{1d} ; кольцо A представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо, которое возможно может быть дополнительно замещенным.

В одном из аспектов изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению и один или более чем один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте соединения по изобретению являются полезными для лечения рака.

Краткое описание графических материалов

На Фиг. 1 представлено изображение Cezanne 1, очищенного из клеток млекопитающих. Очищенный FLAG-белок или указанные концентрации BSA разделяли посредством SDS-PAGE и окрашивали красителем белка Imperial (Pierce Biotechnology).

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий протеолитическую активность

Cezanne 1, измеренную с помощью флуоресцентно-поляризационного метода. Как указано, различные объемы очищенного Cezanne 1 инкубировали с пептидом, меченным TAMRA, связанным с убиквитином посредством изопептидной связи.

Подробное описание изобретения

5 Определения и разъяснения ниже представлены для терминов, использованных на протяжении всей заявки, включая как описание, так и формулу изобретения. Ссылка на соединения, описанные в настоящей заявке, (например, соединение Формулы I), включает ссылку на Формулу I и II, включая любые его субродовые воплощения.

Там, где любая группа соединений формулы I обозначается как возможно
10 замещенная, эта группа может быть замещенной или незамещенной. Замещение может осуществляться одним или более конкретными заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Следует отметить, что число и природа заместителей будет выбрана так, чтобы избежать любых стерически нежелательных комбинаций.

В контексте настоящей заявки, если не указано иное, алкильная, алкиленовая, алкокси,
15 алкенильная или алкинильная заместительная (или линкерная) группа или алкильная, алкенильная группировка в заместительной группе может быть линейной или разветвленной. Алкильные, алкиленовые и алкенильные цепи также могут включать промежуточные гетероатомы, такие как кислород.

C_x-C_y алкил относится к насыщенной алифатической углеводородной группе,
20 имеющей x-y атомов углерода, которые могут быть линейными или разветвленными. Например, C_1-C_6 алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 . "Разветвленный" означает, что в группе присутствует по меньшей мере одна углеродная точка разветвления. Например, трет-бутил и изопропил представляют собой
25 разветвленные группы. Примеры C_1-C_6 алкильных групп включают метил, этил, пропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-
30 гексил. C_1-C_6 алкил, C_1-C_4 алкил и C_1-C_3 алкил в пределах определений R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 , и в пределах определения заместителей R^2 , могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке. Таким образом, примеры замещенного C_1-C_6 алкила включают
35 CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CN , CH_2OH и CH_2CH_2OH .

C_x-C_y алкиленовая группа или группировка может быть линейной или разветвленной и относится к двухвалентной углеводородной группе, имеющей на один атом водорода меньше по сравнению с C_x-C_y алкилом, определенным выше. C_1-C_6 алкилен может
40 включать промежуточные гетероатомы, такие как кислород, и таким образом включает алкиленокси группы. Алкиленокси, как использовано в настоящей заявке, также распространяется на воплощения, в которых конкретный или любой атом кислорода (например, один атом кислорода) расположен в алкиленовой цепи, например, $CH_2CH_2OCH_2$ или CH_2OCH_2 . Примеры C_1-C_6 алкиленовых групп включают метилен,
45 метиленокси, этилен, этиленокси, н-пропилен, н-пропиленокси, н-бутилен, н-бутиленокси, метилметилен и диметилметилен. Если не указано иное, C_1-C_6 алкилен, C_1-C_4 алкилен и C_1-C_3 алкилен в пределах определений R^5 , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} и Q^{2c} могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

C_2 - C_6 алкенил относится к линейному или разветвленному радикалу углеводородной цепи, содержащему по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну двойную связь и включает C_2 - C_4 алкенил. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 1-гексенил, 2-метил-1-пропенил, 1,2-бутадиенил, 1,3-пентадиенил, 1,4-пентадиенил и 1-гексадиенил. Если не указано иное, C_2 - C_6 алкенил в пределах определений Q^1 и в пределах определений заместителей R^2 , может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

C_2 - C_6 алкенилен относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей на один атом водорода меньше по сравнению с C_2 - C_6 алкенилом, определенным выше. Примеры C_2 - C_6 алкенилена включают этенилен, пропенилен и бутенилен. Если не указано иное, C_2 - C_6 алкенилен в пределах определений Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} и Q^{2c} может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

C_2 - C_6 алкинил относится к линейному или разветвленному радикалу углеводородной цепи, содержащему по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну тройную связь. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил и 1-гексинил. Если не указано иное, C_2 - C_6 алкинил в пределах определений Q^1 и в пределах определения заместителей R^2 может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

C_1 - C_6 алкокси относится к группе или к части группы, имеющей -O- C_x - C_y алкильную группу согласно определению C_x - C_y алкила выше. C_1 - C_6 алкокси содержит от 1 до 6 атомов углерода и включает C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 . Примеры C_1 - C_6 алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси, пентокси и гексокси. Алкокси, как использовано в настоящей заявке, также распространяется на воплощения, в который атом кислорода (например, один атом кислорода) расположен в пределах алкильной цепи, например, $CH_2CH_2OCH_3$ или CH_2OCH_3 . Таким образом, алкокси может быть связан через атом углерода с остатком молекулы, например, $-CH_2CH_2OCH_3$, или, альтернативно, алкокси связан через кислород с остатком молекулы, например, с - OC_{1-6} алкилом. В одном из случаев алкокси связан через атом кислорода с остатком молекулы, но алкокси группа содержит дополнительный атом кислорода, например - $OCH_2CH_2OCH_3$. Если не указано иное, C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_3 алкокси в пределах определений R^{1e} , R^{1f} , Q^1 и в пределах определений заместителей R^2 могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке. Таким образом, примеры замещенного C_1 - C_6 алкокси включают OCF_3 , $OSnF_2$, OCH_2CF_3 , $CH_2CH_2OCH_3$ и $CH_2CH_2OCH_2CH_3$.

Термин "галоген" или "галогено" относится к атому хлора, брома, фтора или йода, в частности, к атомам хлора или фтора.

Термин "оксо" означает =O.

Термин "амино" означает -NR'R", где каждый из R' и R" независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил.

Термин "амидо" означает -C(O)NR'R", где каждый из R' и R" независимо представляет

собой водород или C₁-C₃алкил.

Во избежание сомнения следует понимать, что циклоалкильное, гетероциклическое, арильное и гетероарильное кольца, раскрытые в настоящей заявке и в определениях R², R⁸, кольца А, не включают какие-либо нестабильные кольцевые структуры или, в случае гетероарильных и гетероциклических кольцевых систем, каких-либо связей О-О, О-S или S-S. Кольцевые системы могут быть моноциклическими или бициклическими. Бициклические кольцевые системы включают мостиковые, конденсированные и спирокольцевые системы. Заместитель, если он присутствует, может быть присоединен к любому подходящему кольцевому атому, который может представлять собой атом углерода или, в случае гетероарильных и гетероциклических кольцевых систем, гетероатом. Замещение на кольцо также может включать изменение кольцевого атома в положении замещения. Например, замещение на фенильном кольце может включать изменение кольцевого атома в положении замещения с углерода на азот, что приводит к пиридиновому кольцу.

Термин "циклоалкил" относится к моноциклическому насыщенному или частично насыщенному неароматическому кольцу, где все из кольцевых атомов представляют собой углерод, и которое имеет указанное число кольцевых атомов. Например, C₃-C₁₀циклоалкил относится к моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода. Примеры C₃-C₁₀циклоалкила представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и декагидронафталин. Бициклические циклоалкильные группы включают мостиковые кольцевые системы, такие как бициклопентан и бициклооктан. Если не указано иное, циклоалкил в пределах определений R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸ может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

"Арильная" группа/группировка относится к любой моноциклической или бициклической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну ароматическую группу и имеющей от 5 до 10 атомов углерода-членов кольца. Примеры арильных групп включают фенил и нафтил. Бициклические кольца могут представлять собой конденсированные ароматические кольца, где оба кольца являются ароматическими, например, нафталин. Предпочтительные арильные группы представляют собой фенил и нафтил, более предпочтительно, фенил. Если не указано иное, арил в пределах определений R^{1e}, R^{1f}, R², R⁸ может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

"Гетероарил", как использовано в настоящей заявке, обозначает полиненасыщенную моноциклическую или бициклическую 5-10-членную ароматическую группировку, содержащую по меньшей мере один и вплоть до 5 гетероатомов, в частности, 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, в стабильных комбинациях, известных специалисту в данной области. Атомы азота и серы гетероарильного кольца возможно являются окисленными, а атом(ы) азота возможно является(ются) кватернизованным(и). Гетероарильное кольцо может быть отдельным ароматическим кольцом или конденсированным бициклическим кольцом, где бициклическая кольцевая система может быть ароматической, или одно из конденсированных колец является ароматическим, а другое является по меньшей мере частично насыщенным. В одном из примеров бициклический гетероарил представляет собой гетероарил, в котором вся конденсированная кольцевая система является ароматической. Бициклический гетероарил может иметь по меньшей мере

один гетероатом в любом из конденсированных колец. Например, бициклическое кольцо с ароматическим кольцом, конденсированное с частично насыщенным кольцом, может содержать по меньшей мере один гетероатом в ароматическом кольце или частично насыщенном кольце. Присоединение бициклического кольца к группе, где она является заместителем, может быть осуществляться через кольцо, содержащее гетероатом, или через кольцо, содержащее только углерод. Присоединение гетероарила к группе, в котором она является заместителем, может осуществляться через атом углерода или гетероатом (например, азот). В случаях, когда кольцо А представляет собой гетероарил, кольцо представляет собой ароматическое кольцо и может быть конденсировано с другим ароматическим или частично насыщенным кольцом. Примеры включают пиридинил, пирозинил, пиримидинил, фурил, пирролил, оксазолил, тиазол, пиразолил, триазолил, тетразолил, индолил, индолизинил, изоиндолил, индолинил, пуридил, фуразанил, имидазолил, индазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазинанил, тетразолил, тиадиазолил, бензофуранил, изобензофуранил, тетрагидрофуранил, бензотиофенил, изобензотиофенил, бензимидазолил, бензотиазолил, нафтиридинил, птеридинил, пиразинил, 4Н-хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, тиазолопиридинил, индолинил, изоиндолинил, триазинил, дигидропиридинил, хиноксалинил и дигидробензоксазинил. Если не указано иное, гетероарил в пределах определений R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке.

"Гетероцикл" или "гетероциклический", как использовано в настоящей заявке при описании кольца, означает, если не указано иное, моноциклическое насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое кольцо или бициклическое насыщенное или частично ненасыщенное кольцо, где бициклическая кольцевая система представляет собой неароматическое моно- или бициклическое кольцо, имеющее, например, от 3 до 10 членов, где по меньшей мере один член и вплоть до 5 членов, в частности, 1, 2 или 3 члена кольца представляют собой гетероатомы, выбранные из, например, N, O и S, а оставшиеся кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, в стабильных комбинациях, известных специалистам в данной области. Атомы азота и серы гетероциклического кольца возможно окислены, и атом(ы) азота возможно кватернизован(ы). Как использовано в настоящей заявке, гетероциклическое кольцо может представлять собой кольцо, конденсированное с другой кольцевой системой с образованием бицикла, т.е., один или два из атомов углерода гетероциклического кольца являются общими с дополнительной кольцевой системой. В случаях, когда гетероцикл представляет собой бициклическое кольцо, второе кольцо может быть ароматическим, например, конденсированным фенилом, пиридилом, пиразолилом и тому подобным. Гетероцикл может быть связан через атом углерода или гетероатом с остатком молекулы и в случаях, когда гетероцикл представляет собой бициклическое кольцо, связь может осуществляться через гетероатом, содержащий кольцо или конденсированное кольцо. Гетероцикл кольца А представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое кольцо. Когда кольцо А является бициклическим, второе кольцо (т.е., часть, которая не включает -NH-C(O)-), может быть ароматическим, например, конденсированным фенилом или пиридином. Когда кольцо А является бициклическим, обычно любые последующие заместители будут на втором кольце. Примеры гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, диазепанил, дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), диоксоланил, морфолинил, оксазолидинил, пиперазинил,

тетрагидрофуранил, тиоморфолинил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидропиранил, 3,6-дигидропиранил), гомопиперазинил, диоксанил, гексагидропиримидинил, пиразолинил, пиразолидинил, 4Н-хинолизинил, хинуклидинил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротииофенил, тиазолидинил, бензопиранил, тетрагидрохинолинил, дигидробензоксазинил и тетрагидроизохинолинил. Примеры гетероциклического кольца А включают пиперидин-2-он, индолин-2-он, пиперазин-2-он, пирролидин-2-он, 3,4-дигидрохинолин-2(1Н)-он, 1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3Н)-он, 3,4-дигидропиридо[2,3-*b*]пиразин-2(1Н)-он, 1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3Н)-он, 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1Н)-он, 3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1Н)-он, 3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-2(1Н)-он, 3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1Н)-он и 3,4-дигидропиразино[2,3-*b*]пиразин-2(1Н)-он и 1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]диазепин-4-он. Если не указано иное, гетероцикл в пределах определений R^2 и R^8 может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, определенными в настоящей заявке. Примеры замещенных гетероциклических колец включают 4,5-дигидро-1Н-малымидо, тетраметиленсульфоксид и гидантоинил. Моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо А возможно может быть далее замещено, как описано в настоящей заявке.

"Возможно замещенный", как применено к любой группе, означает, что указанная группа, если необходимо, может быть замещена одним или более заместителями (например, 1, 2, 3 или 4 заместителями) которые могут быть одинаковыми или различными.

Примеры подходящих заместителей "замещенного" и "возможно замещенного" C_1 - C_6 алкила (включая C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил и C_1 - C_2 алкил) и C_1 - C_6 алкокси (включая C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_3 алкокси и C_1 - C_2 алкокси), и C_2 - C_6 алкенила (включая C_2 - C_4 алкенил), и C_2 - C_6 алкинила (включая C_2 - C_4 алкинил) в пределах определений R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 и в пределах определения заместителей R^2 , и C_1 - C_6 алкилена (включая C_1 - C_3 алкилен), и C_2 - C_6 алкенилена в пределах определений R^5 , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} и Q^{2c} , включают галоген, гидроксил, тиол, циано, amino, нитро и SF_5 (известный миметик нитро), в частности, галоген (предпочтительно, фтор или хлор), гидроксил и циано. Другие подходящие заместители включают амидо, C_{1-3} алкиламино, C_{2-6} алкениламино, ди- C_1 - C_3 алкиламино, C_1 - C_3 ациламино, ди- C_1 - C_3 ациламино, карбокси, C_1 - C_3 алкоксикарбонил, карбоксамидил, карбамоил, моно- C_{1-3} карбамоил, ди- C_{1-3} карбамоил, где любая гидрокарбильная группировка сама по себе может быть замещена галогеном, например, фтором, гидроксидом, циано, amino, нитро или SF_5 (известным миметиком нитро).

Примеры подходящих заместителей "замещенных" и "возможно замещенных" колец, т.е., циклоалкильных, гетероциклических, арильных и гетероарильных колец, в пределах определений R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 , кольца А, включают галоген, циано, оксо, нитро, amino, гидроксид, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_3 алкокси, арил, гетероарил, гетероцикл, C_3 - C_6 циклоалкил, amino, C_{1-3} алкиламино, C_{2-6} алкениламино, ди- C_1 - C_3 алкиламино, C_1 - C_3 ациламино, ди- C_1 - C_3 ациламино, карбокси, C_1 - C_3 алкоксикарбонил, карбоксамидил, карбамоил, моно- C_{1-3} карбамоил, ди- C_{1-3} карбамоил или любой из указанных выше, в которых гидрокарбильная

группировка сама по себе замещена галогеном, например, фтором, гидроксидом, циано, амино, нитро или SF₅.

Примеры подходящих заместителей "замещенных" и "возможно замещенных" колец включают, в частности, фтор, хлор, оксо, циано, C₁-C₃алкил, C₁-C₃алкокси, амино, амидо, гетероцикл, циклоалкил, гетероарил или арил, где алкил или алкокси возможно замещен одним или более (например, одним, двумя или тремя) заместителями, выбранными из галогена, гидроксид, тиола, циано, амино, нитро и SF₅.

Таким образом, замещенные группы включают, например, Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, t-Bu, OMe, OEt, OPr, C(CH₃)₃, CH(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(O)NHCH₃, циклопропил, фенил и т.д. В случае арильных групп замещения могут быть в форме колец из соседних атомов углерода в арильном кольце, например, в циклических ацеталах, таких как O-CH₂-O.

В группах, содержащих атом кислорода, таких как гидроксид и алкокси, атом кислорода может быть заменен серой с получением таких групп, как тио (SH) и тио-алкил (S-алкил). Таким образом, дополнительные заместители включают такие группы, как S-метил. В тио-алкильных группах атом серы также может быть окислен с получением сульфоксида или сульфона, и таким образом, дополнительные заместители включают такие группы, как S(O)-алкил и S(O)₂-алкил.

Термин "лечить", или "лечащий", или "лечение" включает профилактику и способ облегчения, ослабления симптомов, устранения причины симптомов или на временной, или на постоянной основе, или предотвращения или замедления появления симптомов указанного расстройства или состояния. Соединения по изобретению являются полезными в лечении людей и животных, не являющихся людьми.

Доза соединения представляет собой количество, эффективное для предотвращения возникновения симптомов расстройства или для лечения некоторых симптомов расстройства, от которых страдает пациент. Под "эффективным количеством", или "терапевтически эффективным количеством", или "эффективной дозой" понимают количество, достаточное для того, чтобы вызвать целевые фармакологические или терапевтические эффекты, за счет этого приводя к эффективному предотвращению или лечению расстройства. Предотвращение расстройства выражается в откладывании начала симптомов расстройства в медицински значимой степени. Лечение расстройства выражается в уменьшении симптомов, связанных с расстройством, или в облегчении повторного появления симптомов расстройства.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению включают, но не ограничиваются этим, соли добавления кислоты (например, фосфаты, нитраты, сульфаты, бораты, ацетаты, малеаты, цитраты, фумараты, сукцинаты, метансульфонаты, бензоаты, салицилаты и гидрогалогениды), соли, полученные из органических оснований (такие как соли лития, калия и натрия), соли аминокислот (таких как глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, цистеин, метионин и пролин), соли неорганических оснований (таких как триэтиламин, гидроксид, холин, тиамин и N-N'-диацетилэтилендиамин). Другие фармацевтически приемлемые соли включают аммонийные соли, замещенные аммонийные соли и соли алюминия. Другие фармацевтически приемлемые соли включают четвертичные аммонийные соли соединений по изобретению.

Общие способы получения солей хорошо известны специалисту в данной области. Такие соли могут быть образованы традиционными способами, например, путем реакции формы свободной кислоты или свободного основания соединения с одним или более эквивалентами подходящей кислоты или основания, возможно, в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением

указанного растворителя или указанной среды с использованием стандартных методик (например, в вакууме, путем лиофилизационной сушки или путем фильтрации). Соли также могут быть получены путем обмена противоиона соединения в форме соли с другим противоионом, например, с использованием подходящей ионообменной смолы.

5 Там, где соединения по изобретению существуют в различных энантиомерных и/или диастереоизмерных формах, изобретение относится к этим соединениям, полученным в виде изомерных смесей или рацематов, присутствуют ли они в оптически чистой форме или в виде смеси с другими изомерами. Энантиомеры отличаются только их способностью вращать плоско-поляризованный свет на одинаковую величину в
10 противоположных направлениях и обозначаются как (+)/(S) или (-)/(R) формы, соответственно. Индивидуальные энантиомеры или изомеры могут быть получены способами, известными в области техники, такими как оптическое разделение продуктов или промежуточных соединений (например, хиральное хроматографическое разделение, например, хиральная HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография), или
15 асимметрический синтетический подход). Аналогично, там где соединения по изобретению существуют в виде альтернативных таутомерных форм, например, кето/енол, амид/имидокислота, изобретение относится к индивидуальным таутомерам в выделенном виде, и к смесям таутомеров во всех пропорциях.

Изотопы

20 Соединения, описанные в настоящей заявке, могут содержать один или более изотопных замещений, и ссылка на конкретный элемент включает в своем объеме все изотопы данного элемента. Например, ссылка на водород включает в своем объеме ^1H , ^2H (D) и ^3H (T). Сходным образом, ссылки на углерод и кислород включают в их
25 объеме, соответственно, ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C и ^{16}O и ^{18}O . Примеры изотопов включают ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S .

Аналогичным образом, ссылка на конкретную функциональную группу в своем объеме также включает изотопные вариации, если контекст не указывает на обратное. Например, ссылка на алкильную группу, такую как этильная группа, также покрывает
30 вариации, в которых один или более атомов водорода в группе находится в форме дейтериевого или тритиевого изотопа, например, как в этильной группе, в которой все пять атомов водорода находятся в дейтериевой изотопной форме (пердейтероэтильная группа).

Изотопы могут быть радиоактивными или нерадиоактивными. В одном из
35 воплощений соединения не содержат радиоактивных изотопов. Такие соединения являются предпочтительными для терапевтического применения. Однако в другом воплощении соединения могут содержать один или более радиоактивных изотопов. Соединения, содержащие такие радиоактивные изотопы, могут являться полезными в контексте диагностики.

40 Определенные изотопно меченные соединения формулы (I), например, соединения, содержащие радиоактивный изотоп, являются полезными в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы, т.е., ^3H и ^{14}C являются особенно полезными для этой цели ввиду легкости их включения и
45 доступных способов детектирования. Замещение более тяжелыми изотопами, т.е., ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества, проистекающие из большей метаболической стабильности, например, повышенное время полувыведения *in vivo* или сниженные требования к дозировке, и таким образом могут быть

предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Замещение испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезным в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для исследования занятости рецепторов. Изотопно меченные соединения формулы (I) в общем смысле могут быть получены с использованием традиционных методик, известных специалистам в данной области, или способами, аналогичными способом, описанным в сопровождающих примерах и получениях с использованием подходящего изотопно меченного реагента вместо изотопно не меченного реагента, использовавшегося ранее.

Кристаллическая и аморфная формы

Соединения формулы (I) могут существовать в кристаллической или аморфной форме, и некоторые из кристаллических форм могут существовать в виде полиморфов, которые включены в объем настоящего изобретения. Полиморфные формы соединений формулы (I) могут быть охарактеризованы и дифференцированы с использованием нескольких традиционных методик, включая, но не ограничиваясь этим, инфракрасные спектры, Раман-спектры, рентгеновскую дифракцию в порошке, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и твердотельный ядерно-магнитный резонанс.

Соответственно, в других воплощениях в изобретении предложено соединение согласно любому из описанных воплощений в кристаллической форме. Соединение может быть от 50% до 100% кристалличным, и более конкретно представляет собой по меньшей мере 50% кристалличным, или по меньшей мере 60% кристалличным, или по меньшей мере 70% кристалличным, или по меньшей мере 80% кристалличным, или по меньшей мере 90% кристалличным, или по меньшей мере 95% кристалличным, или по меньшей мере 98% кристалличным, или по меньшей мере 99% кристалличным, или по меньшей мере 99,5% кристалличным, или по меньшей мере 99,9% кристалличным, например, 100% кристалличным. Альтернативно, соединение может быть в аморфной форме.

Изобретение, описанное в настоящей заявке, относится ко всем кристаллическим формам, сольватам и гидратам любого из соединений, полученных любым способом. В той степени, в какой любое из соединений, раскрытых в настоящей заявке, имеет кислотные или основные центры, такие как карбоксилаты или амино группы, все солевые формы указанных соединений включены в данную заявку. В случае фармацевтических применений соль должна рассматриваться как фармацевтически приемлемая соль.

Изобретение относится к любым сольватам соединений и их солей. Предпочтительные сольваты представляют собой сольваты, образованные путем включения в твердотельную структуру (например, кристаллическую структуру) соединений по изобретению молекул нетоксичного фармацевтически приемлемого растворителя (который называется ниже сольватирующим растворителем). Примеры таких растворителей включают воду, спирты (такие как этанол, изопропанол и бутанол) и диметилсульфоксид. Сольваты могут быть получены путем перекристаллизации соединений по изобретению с растворителем или смесью растворителей, содержащей сольватирующий растворитель. Был или не был ли образован сольват в каждом конкретном случае можно определить путем подвергания кристаллов соединения анализу с использованием хорошо известных и стандартных методик, таких как термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и рентгеновская кристаллография.

Сольваты могут быть стехиометрическими или нестехиометрическими сольватами.

Конкретные сольваты могут представлять собой гидраты, и примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты и дигидраты. Для более детального обсуждения сольватов и способов, используемых для их получения и характеристики, см. Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, опубликованную SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Изобретение относится к фармацевтически функциональным производным соединений, как определено в настоящей заявке, включая сложноэфирные производные и/или производные, которые имеют или обеспечивают ту же биологическую функцию или активность, что и любое релевантное соединение по изобретению. Таким образом, для целей настоящего изобретения термин также включает пролекарства соединений, как определено в настоящей заявке.

Термин "пролекарство" релевантного соединения включает любое соединение, которое при пероральном или парентеральном введении метаболизируется *in vivo* с образованием такого соединения в экспериментально детектируемом количестве и в течение предварительно определенного времени (например, в пределах интервала дозировки от 6 до 24 часов (т.е., от одного до четырех раз в сутки).

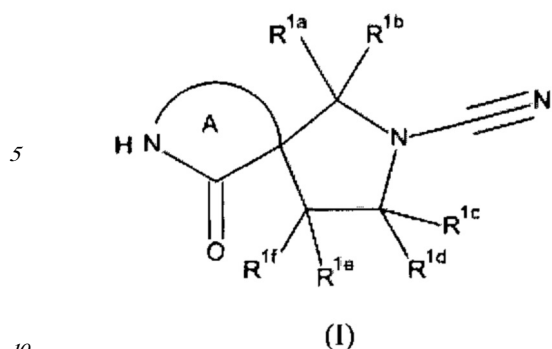
Пролекарства соединений могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы модификации отщеплялись *in vivo*, когда такое пролекарство вводят млекопитающему субъекту. Модификации обычно достигаются путем синтеза родительского соединения с пролекарственным заместителем. Пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, amino-, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в соединении связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с получением свободной гидроксильной, amino-, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы, соответственно.

Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются этим, сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общая информация о пролекарствах может быть найдена, например, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p.1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Соединения по изобретению могут быть метаболизированы *in vivo*. Метаболиты соединений формулы (I) также находятся в объеме настоящего изобретения. Термин 'метаболиты' относится ко всем молекулам, полученным из любых соединений согласно настоящему изобретению, в клетке или в организме, предпочтительно, млекопитающего. Предпочтительно, термин относится к молекулам, которые отличаются от любой молекулы, которая присутствует в такой клетке или в организме в физиологических условиях.

Лечение, определенное в настоящей заявке, может быть применено в виде монотерапии, или в дополнение к соединениям по изобретению может быть применена традиционная хирургия, или радиотерапия, или химиотерапия. Кроме того, соединения формулы (I) также могут быть применены в комбинации с существующими терапевтическими агентами для лечения состояний, связанных с раком, включая низкомолекулярные терапевтические средства или терапевтические средства на основе антител.

В соответствии с первым аспектом изобретения предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой водород или возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, или R^{1a} и R^{1b} вместе образуют возможно замещенное

15 циклоалкильное кольцо, R^{1c} и R^{1d} вместе образуют возможно замещенное циклоалкильное кольцо, или R^{1d} вместе с R^{1e} образует возможно замещенное циклоалкильное кольцо; каждый из R^{1e} и R^{1f} независимо представляет собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно

20 замещенный C_1 - C_6 алкокси или возможно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо, или R^{1e} образует возможно замещенное циклоалкильное кольцо с R^{1f} или R^{1d} ;

кольцо A представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое

25 гетероциклическое кольцо, которое возможно может быть дополнительно замещенным.

R^{1a} может представлять собой водород. R^{1a} может представлять собой C_1 - C_6 алкил.

R^{1a} может представлять собой водород или C_1 - C_3 алкил, например, метил или этил.

30 Когда R^{1a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, каждый из R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород. Алкил может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 , в частности фтора.

R^{1b} может представлять собой водород. R^{1b} может представлять собой C_1 - C_6 алкил.

R^{1b} может представлять собой водород или C_1 - C_3 алкил, например, метил или этил.

40 Когда R^{1b} представляет собой C_1 - C_6 алкил, каждый из R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород. Алкил может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 , в частности, фтора.

R^{1c} может представлять собой водород. R^{1c} может представлять собой C_1 - C_6 алкил.

R^{1c} может представлять собой водород или C_1 - C_3 алкил, например, метил или этил.

45 Когда R^{1c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород. Алкил может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 , в частности, фтора.

R^{1d} может представлять собой водород. R^{1d} может представлять собой C_1 - C_6 алкил.

R^{1d} может представлять собой водород или C_1 - C_3 алкил, например, метил или этил.

Когда R^{1d} представляет собой C_1 - C_6 алкил, каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород. Алкил может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 , в частности, фтора.

Альтернативно, R^{1a} и R^{1b} могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо. В добавление или альтернативно, но предпочтительно альтернативно, R^{1c} и R^{1d} могут вместе образовывать циклоалкильное кольцо. Циклоалкильное кольцо может содержать 3, 4, 5 или 6 атомов, в частности, 3 или 4 атома. Когда R^{1a} и R^{1b} вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкильное кольцо, R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород.

Когда R^{1c} и R^{1d} вместе образуют циклоалкильное кольцо, каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1e} и R^{1f} может представлять собой водород.

R^{1e} может представлять собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси или возможно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо. Алкил и алкокси может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 . Гетероарильное или арильное кольцо может быть незамещенным или замещенным галогеном, циано, нитро, amino, гидроксильной, C_1 - C_6 алкилом или C_1 - C_3 алкилом, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_3 алкокси, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, C_3 - C_6 циклоалкилом, C_1 -3алкиламином, C_2 -6алкениламином, ди- C_1 - C_3 алкиламином, C_1 - C_3 ациламином, ди- C_1 - C_3 ациламином, карбокси, C_1 - C_3 алкоксикарбонилем, карбоксамидилом, карбамоилом, моно- C_{1-3} карбамоилом, ди- C_{1-3} карбамоилом или любым из перечисленного выше, в котором гидрокарбильная группировка сама замещена галогеном, например, фтором, гидроксильной, циано, amino, нитро или SF_5 . В частности, гетероарильное или арильное кольцо может быть замещено галогеном, циано, amino, C_1 - C_3 алкокси, C_1 - C_6 алкилом. R^{1e} может представлять собой водород, фтор, незамещенный или замещенный C_1 - C_3 алкил или незамещенный или замещенный C_1 - C_3 алкокси. R^{1e} может представлять собой водород или метил. R^{1e} может представлять собой водород. R^{1e} может представлять собой фтор. R^{1e} может представлять собой метил. R^{1e} может представлять собой метокси. R^{1e} может представлять собой CF_3 . R^{1e} может представлять собой OCF_3 . Когда R^{1e} представляет собой фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, или возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси, или возможно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо, каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} и R^{1f} может представлять собой водород.

R^{1f} может представлять собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C_1 - C_6 алкил, возможно замещенный C_1 - C_6 алкокси или возможно

замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо. Алкил и алкокси может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF₅. Гетероарильное или арильное кольцо может быть незамещенным или замещенным галогеном, циано, оксо, нитро, amino, гидроксидом, C₁-C₆алкилом или C₁-C₃алкилом, C₁-C₆алкокси или C₁-C₃алкокси, арилом, гетероарилом, гетероциклилом, C₃-C₆циклоалкилом, C₁-3алкиламином, C₂-6алкениламином, ди-C₁-C₃алкиламином, C₁-C₃ациламином, ди-C₁-C₃ациламином, карбокси, C₁-C₃алкоксикарбонилем, карбоксамидилом, карбамоилом, моно-C₁-3карбамоилом, ди-C₁-3карбамоилом или любым из указанных выше, в которых гидрокарбильная группировка сама замещена галогеном, например, фтором, гидроксидом, циано, amino, нитро или SF₅. В частности, гетероарильное или арильное кольцо может быть замещено галогеном, циано, amino, C₁-C₃алкокси, C₁-C₆алкилом. R^{1f} может представлять собой водород, фтор, незамещенный или замещенный C₁-C₃алкил или незамещенный или замещенный C₁-C₃алкокси. R^{1f} может представлять собой водород или метил. R^{1f} может представлять собой водород. R^{1f} может представлять собой фтор. R^{1f} может представлять собой метил. R^{1f} может представлять собой метокси. R^{1f} может представлять собой CF₃. R^{1f} может представлять собой OCF₃. Когда R^{1f} представляет собой фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C₁-C₆алкил, или возможно замещенный C₁-C₆алкокси, или возможно замещенное 5- или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо, каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} и R^{1e} может представлять собой водород.

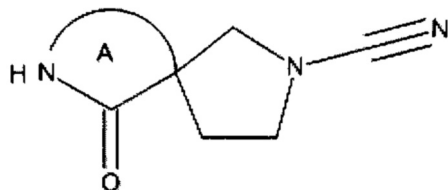
Когда R^{1e} представляет собой водород, R^{1f} может представлять собой водород, фтор, циано, гидроксил, amino, возможно замещенный C₁-C₆алкил, возможно замещенный C₁-C₆алкокси, или возможно замещенное 5 или 6-членное гетероарильное или арильное кольцо.

Альтернативно, R^{1e} и R^{1f} вместе могут образовывать циклоалкильное кольцо. Альтернативно, R^{1e} и R^{1d} вместе могут образовывать циклоалкильное кольцо. Циклоалкильное кольцо может содержать 3, 4, 5 или 6 атомов, в частности, 3 или 4 атома. Когда R^{1e} и R^{1f} вместе образуют C₃-C₆циклоалкильное кольцо, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} может представлять собой водород. Когда R^{1e} и R^{1d} вместе образуют C₃-C₆циклоалкильное кольцо, каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1f} может представлять собой водород.

Циклоалкильные кольца в пределах определений R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, amino, гидроксидом, C₁-C₃алкила, C₁-C₃алкокси, C₁-3алкиламином, C₂-6алкениламином, C₁-3ациламином, карбокси, C₁-3алкоксикарбонила, карбоксамидила, карбамоила, моно-C₁-3карбамоила и ди-C₁-3карбамоила, где любая гидрокарбильная группировка сама по себе может быть замещена одним или более галогеном, гидроксидом, циано, amino, нитро или SF₅, в частности, фтором. В частности,

циклоалкильное кольцо может быть незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, amino, гидроксид, C₁-C₃алкила и C₁-C₃алкокси, где алкил и алкокси может быть замещен одним или более галогеном, в частности, фтором.

Соединения могут быть в форме, где каждый из R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} и R^{1f} представляет собой водород. В таких случаях соединения могут быть формулы:



(IA)

или их фармацевтически приемлемой соли, где кольцо А представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо, которое возможно может быть дополнительно замещенным.

Кольцо А может быть моноциклическим или бициклическим. Там, где кольцо является бициклическим, второе кольцо (т.е., не присоединенное напрямую к пирролидиновому кольцу) может быть ароматическим, насыщенным или может быть частично насыщенным. Предпочтительно, второе кольцо является ароматическим.

Кольцо А представляет собой 5-11-членное (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10- или 11-членное) гетероциклическое кольцо, которое возможно также может быть замещено одной или более (например, одной, двумя, тремя или четырьмя) группировками -Q¹-(R²)_n.

Кольцо А может представлять собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое возможно также может быть замещено одной или более (например, одной, двумя, тремя или четырьмя) группировками -Q¹(R²)_n.

Альтернативно, кольцо А может представлять собой 9-, 10- или 11-членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо, которое возможно также может быть замещено одной или более (например, одной, двумя, тремя или четырьмя) группировками -Q¹(R²)_n.

Кольцо А может содержать один или более (например, 1, 2 или 3) гетероатома, кроме амидного азота, где дополнительный(ые) гетероатом(ы) независимо выбран(ы) из азота, кислорода и серы. В частности, кольцо А также может содержать один или более дополнительных гетероатомов, выбранных из азота и кислорода. Когда кольцо А представляет собой бициклическое кольцо, дополнительные гетероатомы могут быть в первом кольце (т.е., в кольце, содержащем -NH-C(O)-) и/или во втором кольце (т.е., в части конденсированного кольца, которая не содержит -NH-C(O)-).

Кольцо А может быть выбрано из пиперидин-2-она, индолин-2-она, пиперазин-2-она, пирролидин-2-она, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, 1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она, 3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиазин-2(1H)-она, 1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3H)-она, 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-она и 3,4-дигидропиазино[2,3-b]пиазин-2(1H)-она и 1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3-b][1,4]дизепин-4-она.

Более конкретно, кольцо А выбрано из пирролидин-2-она, пиперазин-2-она, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, 1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она, 3,4-дигидропиридо

[2,3-b]пиразин-2(1H)-она, 1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3H)-она и 1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-4-она.

Во всех случаях, описанных в настоящей заявке, кольцо А также может быть замещено одной или более группировками $-Q^1-(R^2)_n$, где при каждом возникновении $-Q^1-(R^2)_n$ является одинаковым или различным, и где:

n представляет собой 0 или 1;

Q^1 представляет собой галоген, циано, оксо, нитро, гидроксил, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, возможно замещенный $-C_1-C_6$ алкил, возможно замещенный $-C_1-C_6$ алкокси, возможно замещенный $-C_2-C_6$ алкенил, возможно замещенный $-C_2-C_6$ алкинил, ковалентную связь, атом кислорода, атом серы, $-OR^5$, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-C_0-C_3$ алкилен- $CONR^3$ - C_0-C_3 алкилен, $-C_0-C_3$ алкилен- NR^3 - C_0-C_3 алкилен, $-C_0-C_3$ алкилен- NR^3CO - C_0-C_3 алкилен, $-C_0-C_3$ алкилен- NR^3CONR^4 - C_0-C_3 алкилен, $-SO_2NR^3$ -, $-NR^3SO_2$ -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -, возможно замещенный C_1-C_6 алкилен или возможно замещенный $-C_2-C_6$ алкенилен;

каждый из R^3 , R^4 и R^{4a} независимо представляет собой водород или возможно замещенный C_1-C_6 алкил; и

R^5 представляет собой возможно замещенный C_1-C_6 алкилен.

Когда n представляет собой 1, R^2 представляет собой возможно замещенное 3-10-членное гетероциклическое, циклоалкильное, гетероарильное или арильное кольцо (когда n представляет собой 0, Q^1 присутствует, а R^2 отсутствует).

Кольцо А может быть дополнительно замещенным одним, двумя, тремя или четырьмя $-Q^1-(R^2)_n$. Замещение осуществляется в дополнение к замещению оксо, которое образует часть амида.

В частности, кольцо А может быть дополнительно не замещенным или может быть дополнительно замещенным одним, двумя или тремя $-Q^1-(R^2)_n$. Кольцо А может быть дополнительно замещенным одним или двумя $-Q^1-(R^2)_n$. Каждое появление $-Q^1-(R^2)_n$ может быть одинаковым или различным. Альтернативно, кольцо А может быть дополнительно замещено одним из $-Q^1-(R^2)_n$. Q^1 , R^2 и n являются такими, как определено в настоящей заявке. В некоторых случаях кольцо А может быть дополнительно не замещено.

В определенных воплощениях кольцо А замещено другим возможно замещенным кольцом, т.е., кольцо А замещено одной или более группировками $-Q^1-(R^2)_n$, где для по меньшей мере одной из группировок n представляет собой 1. Обычно кольцо А будет замещено только одной группировкой $-Q^1-(R^2)_n$, где n представляет собой 1, т.е., кольцо А будет замещено только одним кольцом, которое может присутствовать в добавление к другим некольцевым заместителям.

Во всех случаях, описанных в настоящей заявке, Q^1 может быть выбран из галогена (например, фтора, хлора или брома), циано, оксо, нитро, гидроксила, $-SR^3$ (например, тиола), $-NR^3R^4$ (например, amino или N,N-диметиламино), $-CONR^3R^4$ (например, амидо),
 5 $-NR^3COR^4$ (N-ацетила), $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$ (например, ацетила), $-C(O)OR^3$ (например, метоксикарбонила или этоксикарбонила), $-SO_2R^3$ (например, метилсульфонила),
 $-SO_2NR^3R^4$ (например, диметиламиносульфонила), $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C$
 10 $(O)OR^4$, возможно замещенного $-C_1-C_4$ алкила (например, пропила, изобутила или трет-бутила), возможно замещенного C_1-C_2 алкила (например, метила или этила), возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкокси, возможно замещенного $-C_2-C_6$ алкенила, возможно замещенного $-C_2-C_6$ алкинила, ковалентной связи, атома кислорода, атома серы, $-OR^5$ -,
 15 $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-C_0-C_3$ алкилен- $CONR^3-C_0-C_3$ алкилена, $-C_0-C_3$ алкилен- $NR^3-C_0-C_3$ алкилена (например, метиламино), $-C_0-C_3$ алкилен- $NR^3CO-C_0-C_3$ алкилена, $-NR^3CONR^4$ -, $-SO_2NR^3$ -, $-NR^3SO_2$ -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -, возможно замещенного C_1-C_4 алкилена (например, метилена или этилена) или возможно замещенного $-C_2-C_4$ алкенилена (например, винила), где R^3 , R^4 , R^{4a} и R^5 являются такими, как определено выше.

В одном из воплощений Q^1 выбран из галогена, циано, оксо, нитро, гидроксила,
 25 $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$,
 $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, возможно замещенного $-C_1-C_4$ алкила, возможно замещенного C_1-C_2 алкила, возможно замещенного $-C_1-C_6$ алкокси, возможно замещенного $-C_2-C_6$ алкенила, возможно замещенного $-C_2-C_6$ алкинила, ковалентной
 30 связи, атома кислорода, атома серы, $-OR^5$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-CONR^3$ -, $-NR^3$ -,
 $-NR^3CO$ -, $-NR^3CONR^4$ -, $-SO_2NR^3$ -, $-NR^3SO_2$ -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -, возможно замещенного C_1-C_4 алкилена или возможно замещенного $-C_2-C_4$ алкенилена,
 35 где R^3 , R^4 , R^{4a} и R^5 являются такими, как определено выше.

Когда n представляет собой 0, кольцо А может быть дополнительно замещено одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями Q^1 , независимо
 40 выбранными из галогена (например, фтора, хлора или брома), циано, оксо, нитро, гидроксила, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^{4a}$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$,
 $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-C_1-C_6$ алкила,
 $-C_1-C_6$ алкокси, $-C_2-C_6$ алкенила или $-C_2-C_6$ алкинила, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил, может быть незамещенным или замещенным одним или более заместителями,
 45 выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF_5 , и где R^3 , R^4 , R^{4a} и R^5 являются такими, как определено выше.

В частности, когда n представляет собой 0, Q^1 может представлять собой оксо, метил,

этил, CF_3 , метокси, галоген (например, фтор или хлор), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, где каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород или метил.

В конкретных примерах n представляет собой 0, и кольцо А представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое возможно замещено одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями Q^1 , независимо выбранными из галогена (например, фтора или хлора), оксо, C_1 - C_6 алкила или C_1 - C_3 алкила, возможно замещенного одним или более чем одним фтором, например, CF_3 .

Альтернативно, n представляет собой 0, и кольцо А представляет собой 9- или 10-членное гетероциклическое кольцо, которое возможно замещено одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями Q^1 , независимо выбранными из галогена (например, фтора или хлора), C_1 - C_6 алкила, или C_1 - C_3 алкила, или C_1 - C_6 алкокси, или C_1 - C_3 алкокси, где алкил или алкокси возможно замещен одним или более чем одним фтором, например, CF_3 , или $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, где каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород и метил.

Когда n представляет собой 1, Q^1 представляет собой ковалентную связь или линкер, выбранный из атома кислорода, атома серы, $-\text{OR}^5$ -, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}_0$ - C_3 алкилен- CONR^3 - C_0 - C_3 алкилена, $-\text{C}_0$ - C_3 алкилен- NR^3 - C_0 - C_3 алкилена, $-\text{C}_0$ - C_3 алкилен- NR^3CO - C_0 - C_3 алкилена, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ -, $-\text{NR}^3\text{SO}_2$ -, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$ -, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ -, C_1 - C_6 алкилена или $-\text{C}_2$ - C_6 алкенилена, где алкилен или алкенилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, амина, нитро и SF_5 , и где R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше.

В частности, когда n представляет собой 1, Q^1 может быть выбран из ковалентной связи или линкера, выбранного из ковалентной связи, атома кислорода, атома серы, $-\text{OR}^5$ -, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{CO}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{CONR}^3$ -, $-\text{NR}^3$ -, $-\text{NR}^3\text{CO}-$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$ -, $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ -, $-\text{NR}^3\text{SO}_2$ -, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$ -, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ -, C_1 - C_6 алкилена или $-\text{C}_2$ - C_6 алкенилена, где алкилен или алкенилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, амина, нитро и SF_5 , и где R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено выше.

В частности, когда n представляет собой 1, Q^1 представляет собой ковалентную связь или C_1 - C_6 алкилен, например, C_1 - C_3 алкилен, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, амина, нитро и SF_5 .

Предпочтительным является, чтобы кольцо А было замещено другим кольцом либо непосредственно, либо через линкер, т.е., кольцо А замещено по меньшей мере одним $-\text{Q}^1-(\text{R}^2)_n$, где n представляет собой 1.

Во всех случаях, описанных в настоящей заявке, R^2 представляет собой 3-10-членное

гетероциклическое, циклоалкильное, гетероарильное или арильное кольцо. R^2 может быть выбран из циклопропила, циклобутила, цикlopентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, декагидронафталинила, фенила, нафтила, нафталинила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, фурила, пирролила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, тетразолила, индолила, индолизинила, изоиндолила, индолинила, пуридила, фуразанила, имидазолила, индазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тетразолила, тиадиазолила, бензофуранила, изобензофуранила, бензотиофенила, изобензотиофенила, бензимидазолила, бензотиазолила, нафтиридинила, птеридинила, пиразинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, тиазолопиридинила, изоиндолинилрила, триазинила, дигидропиридинила, хиноксалинила, азетидинила, пирролидина, пиперидинила, азепанила, диазепанила, дигидрофуранила (например, 2,3-дигидрофуранила, 2,5-дигидрофуранила), диоксоланила, морфолинила, оксазолидинила, оксазиннанила, индолинила, изоиндолинила, пиперазинила, тетрагидрофуранила, тиоморфолинила, дигидропиранила (например, 3,4-дигидропиранила, 3,6-дигидропиранила), гомопиперазинила, диоксанила, гексагидропиримидинила, пиразолинила, пиразолидинила, 4H-хинолизинила, хинуклидинила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридила, тетрагидропиримидина, тетрагидротифенила, тиазолидинила, бензопиранила, тетрагидрохинолинила, дигидробензоксазинила и тетрагидроизохинолинила.

R^2 возможно может представлять собой замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое, циклоалкильное, гетероарильное или арильное кольцо.

Альтернативно, R^2 может представлять собой возможно замещенное 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое, циклоалкильное, гетероарильное или арильное кольцо.

В частности, R^2 выбран из фенила, пиразолила, индазолила, пиридинила, бензотиазолила и пиримидинила. Более конкретно, R^2 представляет собой фенил.

Во всех случаях, описанных в настоящей заявке, R^2 возможно может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, гидроксидила, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C_1-C_6$ алкила, $-C_1-C_6$ алкокси, $-C_2-C_6$ алкенила, $-C_2-C_6$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-COR^6$, $-Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6COR^7$, $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CONR^6R^7$, $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^2-NR^6SO_2R^7$, $-Q^2-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ и $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$, где алкил, алкокси, алкенил или алкинил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена, гидроксидила, тиола, циано, амино, нитро и SF_5 , где

Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, атом серы, $-SO-$, $-SO_2-$,

-CO-, возможно замещенный C₁-C₆алкилен или возможно замещенный C₂-C₆алкенилен;

каждый из Q^{2b} и Q^{2c} независимо представляет собой ковалентную связь, возможно замещенный C₁-C₆алкилен или возможно замещенный C₂-C₆алкенилен;

5 каждый из R⁶, R⁷ и R^{7a} независимо представляет собой водород или возможно замещенный C₁-C₆алкил; и

R⁸ представляет собой возможно замещенный гетероцикл, возможно замещенный гетероарил, возможно замещенный арил или возможно замещенный циклоалкил.

10 R² может быть замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя), в частности, одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, оксо, нитро, гидроксила, -SR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R^{7a}, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂R⁷, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, -NR⁶C
15 (O)OR⁷, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенила, -C₂-C₆алкинила, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-C(O)R⁶, -Q^{2b}-NR⁶C(O)R⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-SO₂R⁶, Q^{2b}-C(O)NR⁶R⁷, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶SO₂R⁷ и
20 -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, где Q^{2b} представляет собой ковалентную связь, возможно замещенный C₁-C₆алкилен или возможно замещенный C₂-C₆алкенилен, и где каждый из R⁶, R⁷ и R^{7a} независимо представляет собой водород или возможно замещенный C₁-C₆алкил, где любой алкил, алкокси, алкенил, алкинил, алкилен или алкенилен
25 возможно замещен одним или более (например, одним, двумя, тремя или четырьмя) заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, amino, нитро и SF₅.

В частности, R² может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, фтора), циано, оксо, C₁-C₃алкила или C₁-C₃алкокси, где алкил
30 или алкокси возможно замещен фтором, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, где Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, -CO-, -SO₂- или -C₁-C₃алкилен, Q^{2b} представляет собой ковалентную связь или
35 C₁-C₃алкилен, и Q^{2c} представляет собой ковалентную связь, и где каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из водорода или C₁-C₃алкила, и R⁸ представляет собой 3-10-членное возможно замещенное циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо, в частности, 3-6-членное моноциклическое циклоалкильное, гетероциклическое,
40 гетероарильное или арильное кольцо. Более конкретно, R⁸ выбран из фенила, пиперазина, циклопропила, морфолина и пиперидина.

Более конкретно, R² может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена (например, хлора или фтора), циано, оксо, метила, изопропила, OMe, OCF₃, O-изопропила, -C(O)NMe, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)Me, пиперидина,
45 -NHSO₂-циклопропила, Q^{2a}-фенила, где Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода или метиленокси, Q^{2a}-пиперазинил, где Q^{2a} представляет собой

ковалентную связь или -CO- и Q^{2a} -морфолинил, где Q^{2a} представляет собой -CO- или -SO₂-.

В частности, R^2 является незамещенным, моно-замещенным или дизамещенным.

5 В некоторых случаях R^2 возможно замещен 3-10-членным гетероциклическим, циклоалкильным, гетероарильным или арильным кольцом, присоединенным или напрямую, или через линкерную группу. Линкерная группа может представлять собой атом кислорода, карбонил, -SO₂-, -NH-SO₂- или возможно замещенный C₁-C₃алкилен. Линкерная группа может представлять собой кислород, -CO- или алкиленовую цепь, 10 например, метилен или метиленокси. Например, R^2 может быть замещен 5- или 6-членным кольцом, выбранным из фенила, пиперидинила, пиперазинила и морфолинила. R^2 может быть дополнительно замещен, кроме замещения кольцом, одним или более неколецевыми заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁-C₃алкила, 15 C₁-C₃алкокси, где алкил или алкокси возможно может быть замещен фтором, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂ и -NHC(O)Me.

В некоторых случаях R^2 представляет собой 3-10-членное гетероциклическое, циклоалкильное, гетероарильное или арильное кольцо, выбранное из циклопропила, 20 циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктила, декагидронафталинила, фенила, нафтила, нафталинила, пиридинила, пиразинила, пиримидинила, пиридазинила, фурила, пирролила, оксазолила, тиазолила, пиразолила, тетразолила, индолила, индолизинила, изоиндолила, индолинила, пуринила, фуразанила, имидазолила, индазолила, изотиазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тетразолила, 25 тиадиазолила, бензофуранила, изобензофуранила, бензотиофенила, изобензотиофенила, бензимидазолила, бензотиазолила, нафтиридинила, птеридинила, пиразинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, имидазопиридинила, пиразолопиридинила, тиазолпиридинила, изоиндолинила, триазинила, дигидропиридинила, хиноксалинила, азетидинила, пирролидина, 30 пиперидинила, азепанила, диазепанила, дигидрофуранила (например, 2,3-дигидрофуранила, 2,5-дигидрофуранила), диоксоланила, морфолинила, оксазолидинила, оксазиннанила, индолинила, изоиндолинила, пиперазинила, тетрагидрофуранила, тиоморфолинила, дигидропиранила (например, 3,4-дигидропиранила, 3,6-дигидропиранила), гомопиперазинила, диоксанила, гексагидропиримидинила, 35 пиразолинила, пиразолидинила, 4Н-хинолизинила, хинуклидинила, тетрагидропиранила, тетрагидропиридинила, тетрагидропиримидинила, тетрагидротифенила, тиазолидинила, бензопиранила, тетрагидрохинолинила, дигидробензоксазинила и тетрагидроизохинолинила, которые являются либо незамещенными, либо замещенными одним или более (например, одним, двумя или тремя) заместителями, выбранными из 40 галогена (например, фтора или хлора), циано, оксо, нитро, гидроксила, -SR⁶, -NR⁶R⁷, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R^{7a}, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR⁶R⁷, -NR⁶SO₂R⁷, NR⁶SO₂NR⁷R^{7a}, -NR⁶C(O)OR⁷, -C₁-C₆алкила, -C₁-C₆алкокси, -C₂-C₆алкенила, 45 -C₂-C₆алкинила, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷R^{7a}, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶R⁷, -Q^{2b}-NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-COR⁶, -Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶COR⁷, -Q^{2b}-NR⁶CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)O-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂-Q^{2c}-R⁸, Q^{2b}-CONR⁶R⁷,

$-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$,
 $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^2-NR^6SO_2NR^7R^8$ и $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$, где
 алкил, алкокси, алкенил или алкинил возможно замещены одним или более
 5 заместителями, выбранными из галогена, гидроксила, тиола, циано, амина, нитро и
 SF_5 , где Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, атом серы, $-SO-$,
 $-SO_2-$, $-CO-$, C_1-C_6 алкилен или возможно замещенный C_2-C_6 алкенилен, каждый из Q^{2b}
 10 и Q^{2c} независимо представляет собой ковалентную связь, возможно замещенный
 C_1-C_6 алкилен или возможно замещенный C_2-C_6 алкиленилен, каждый из R^6 , R^7 и R^{7a}
 независимо представляет собой водород или возможно замещенный C_1-C_6 алкил, и R^8
 представляет собой возможно замещенный гетероцикл, возможно замещенный
 15 гетероарил, возможно замещенный арил или возможно замещенный циклоалкил.

В частности, R^2 может быть выбран из фенила, пирозолила, индозалила, пиридинила,
 бензотиазолила и пиримидинила, где кольцо является незамещенным или замещенным
 одним или более (например, одним, двумя или тремя) заместителями, выбранными из
 галогена, циано, оксо, C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкокси, где алкил или алкокси возможно
 20 замещен фтором, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, где Q^{2a}
 представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, $-CO-$, $-SO_2-$ или $-C_1-C_3$ алкилен,
 Q^{2b} представляет собой ковалентную связь или C_1-C_3 алкилен, и Q^{2c} представляет собой
 25 ковалентную связь, и где каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из водорода или
 C_1-C_3 алкила, и R^8 представляет собой 3-10-членное возможно замещенное
 циклоалкильное, гетероциклическое, арильное или гетероарильное кольцо.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) или к их
 фармацевтически приемлемой соли, где:

30 каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из водорода и C_1-C_3 алкила, который
 возможно может быть замещен фтором;

35 каждый из R^{1e} и R^{1f} независимо выбран из водорода, фтора, C_1-C_3 алкила или
 C_1-C_3 алкокси, где алкил или алкокси возможно замещен фтором;

Кольцо А представляет собой моноциклическое или бициклическое 5-10-членное
 гетероциклическое кольцо, которое возможно дополнительно замещено одним, двумя
 или тремя $-Q^1-(R^2)_n$, где Q^1 , R^2 и n являются такими, как определено в настоящей заявке.

40 Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) или к их
 фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} представляет собой водород;

45 кольцо А выбрано из пирролидин-2-она, пиперазин-2-она, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-
 она, 1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она, 3,4-дигидропиридо[2,3-b]пиперазин-2(1H)-
 она, 1,5-дигидробензо[e][1,4]оксазепин-2(3H)-она и 1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3-
 b][1,4]дiazепин-4-она, где кольцо возможно дополнительно замещено одним, двумя
 или тремя $-Q^1-(R^2)_n$, где Q^1 , R^2 и n являются такими, как определено в настоящей заявке.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) или к их

фармацевтически приемлемой соли, где:

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} и R^{1f} представляет собой водород;

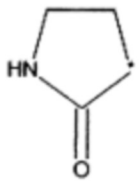
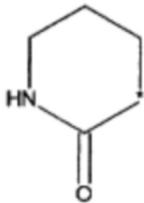
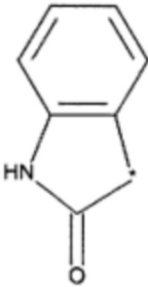
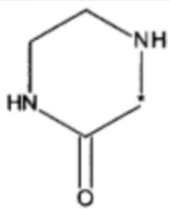
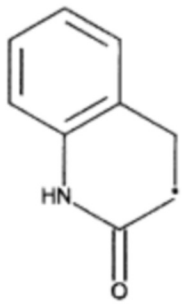
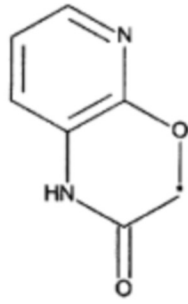
кольцо А представляет собой моноциклическое или бициклическое 5-10-членное гетероциклическое кольцо, которое возможно дополнительно замещено одним, двумя
5 или тремя $-Q^1-(R^2)_n$; где

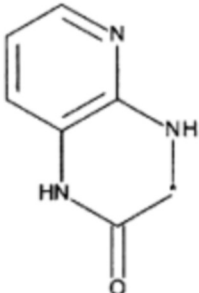
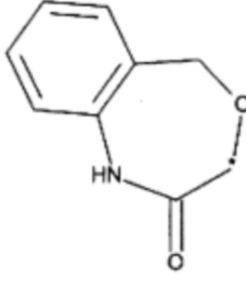
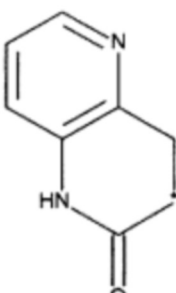
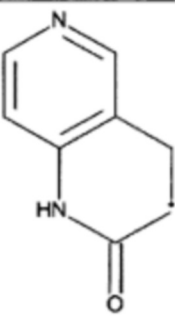
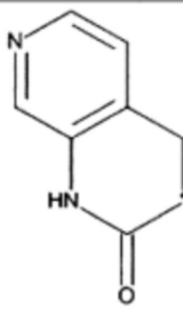
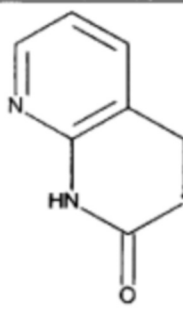
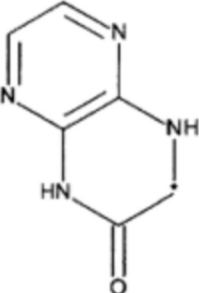
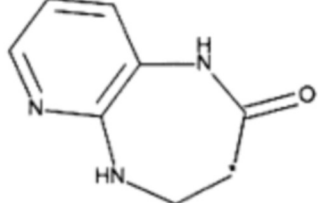
n представляет собой 0 или 1;

R^2 выбран из пиперидинила, пирролила, фенила, пиразолила, изоксазолила, индазолила, пиридинила, дигидропиридинила, бензотиазолила и пиримидинила;

Q^1 является таким, как определено в настоящей заявке.

Примеры моноциклического и бициклического гетероциклического кольца, представленного А, включают примеры, показанные ниже:

 пирролидин-2-он	 пиперидин-2-он	 индолин-2-он
 пиперазин-2-он	 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он	 1H-пиридо[2,3- b][1,4]оксазин-2(3H)-он

 <p>3,4-дигидропиридо[2,3-<i>b</i>]пиразин-2(1<i>H</i>)-он</p>	 <p>1,5-дигидробензо[<i>e</i>][1,4]оксазепин-2(3<i>H</i>)-он</p>	 <p>3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1<i>H</i>)-он</p>
 <p>3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1<i>H</i>)-он</p>	 <p>3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-2(1<i>H</i>)-он</p>	 <p>3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1<i>H</i>)-он</p>
 <p>3,4-дигидропиразино[2,3-<i>b</i>]пиразин-2(1<i>H</i>)-он</p>	 <p>1,2,3,5-тетрагидро-4Н-пиридо[2,3-<i>b</i>][1,4]диазепин-4-он</p>	

где * представляет собой точку присоединения к остатку молекулы, т.е., к пирролидинцианамиду с образованием спироцикла, и где кольца возможно замещены одной или более группировками $-Q^1-(R^2)_n$.

Примеры новых соединений формулы I включают:

- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;
- 7'-хлор-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;
- 7'-метокси-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;
- 7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;
- 7'-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;
- 7'-(4-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-фтор-5-метилфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

7'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрил;

5 7'-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(4-феноксифенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрил;

10 7'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

7'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрил;

7'-(2-хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-
3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

15 5-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-
метилпиколинамид;

7'-(2-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-
1-карбонитрил;

20 4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-
метилбензамид;

7'-(3-((2-хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-
хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-
3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

25 7'-(6-метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

7'-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-
хинолин]-1-карбонитрил;

30 7'-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро
[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

35 7'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
циклопропансульфонамид;

40 7'-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрил;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
ацетамид;

45 3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-
диметилбензамид;

N-(4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
ацетамид;

7'-(4-(морфолиносульфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

5 7'-(2-метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

10 N-(2-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)ацетамид;

7'-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

15 7'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

20 6'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(4-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

1-циано-N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид;

30 1-циано-N-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид;

2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

35 7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-6-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

45 2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-

карбонитрил;

7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

3-оксо-3,4-дигидро-1Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-2,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

(*R*)-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*R*)-2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(8*R*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

(8*S*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

8-этил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

8-бензил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

8-метил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

2-оксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*e*][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

8-метил-7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-хлор-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-метокси-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-

хинолин]-1-карбонитрил;

7'-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(4-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-фтор-5-метилфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(4-феноксифенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

5-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-метилпиколинамид;

7'-(2-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-метилбензамид;

7'-(3-((2-хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(6-метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)циклопропансульфонамид;

7'-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)

ацетамид;

3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-диметилбензамид;

N-(4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)ацетамид;

7'-(4-(морфолиносulьфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

N-(2-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)ацетамид;

7'-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(3-(морфолиносulьфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(4-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

1-циано-N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид;

1-циано-N-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид;

2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-6-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-

карбонитрил;

2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

5 2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

10 7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

3-оксо-3,4-дигидро-1Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-2,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

15 6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

(*R*)-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-

20 карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*R*)-2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-

25 карбонитрил;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

30 (*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-

35 пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

40 (8*R*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

(8*S*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

8-этил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

45 8-бензил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

8-метил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил;

2-оксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*e*][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-

карбонитрил;

8-метил-7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил;

2-оксо-6-фенил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

5 7-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

10 (R)-7'-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

(R)-7'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

15 6'-(1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

(R)-7'-(1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

20 (S)-7'-(1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

(R)-6'-(1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

1'-циано-N-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид;

25 2-оксо-6-(пиперидин-1-карбонил)-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

30 6-(1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(S)-7-(1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(S)-6-(1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

35 (S)-1'-циано-N-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид;

1'-циано-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид;

40 1'-циано-N-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид;

7-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(R)-7-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

45 (S)-7-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(R)-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(S)-7-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

5 7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(R)-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

10 (S)-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

(R)-7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

15 (S)-7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил;

2'-оксо-7'-(3-(трифторметокси)фенил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

20 4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-диметилбензамид;

7'-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

7'-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

25 6'-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(4-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

30 6'-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-6'-(3-(трифторметокси)фенил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

2'-оксо-6'-(4-феноксифенил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

35 6'-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

5-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N-метилпиколинамид;

40 6'-(2-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N-метилбензамид;

6'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

45 6'-(3-((2-хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(6-метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

5 6'-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

10 6'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

Н-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)циклопропансульфонамид;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N,N-диметилбензамид;

15 2'-оксо-6'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

Н-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид;

20 Н-(4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид;

6'-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

25 6'-(4-(морфолиносulфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

30 2'-оксо-6'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

Н-(2-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид;

6'-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

35 6'-(3-(морфолиносulфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

40 6'-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

6'-(2-хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

45 6'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

Н-бензил-4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)бензамид;

6'-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

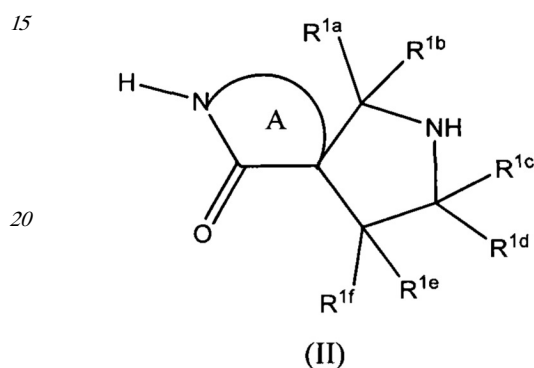
6'-(4-(морфолинометил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил;

5 3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N,N-диметилбензамид и

6'-(2-метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил.

10 Следует отметить, что каждое из химических соединений, перечисленных выше, представляет собой конкретный и независимый аспект изобретения.

Согласно другому аспекту изобретения предложен способ получения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии приведения во взаимодействие амина формулы II с цианогенбромидом с образованием соединений N-CN:



25 где R^{1a} - R^{1f} и A являются такими, как определено в других местах описания.

Согласно другому аспекту изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению.

Фармацевтические композиции по данному изобретению содержат любое из соединений по изобретению, объединенное с любым фармацевтически приемлемым носителем, адьювантом или основой. Примеры фармацевтически приемлемых носителей известны специалистам в данной области и включают, но не ограничиваются этим, консерванты, наполнители, агенты для улучшения распадаемости, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подсластители, корригенты, парфюмерные агенты, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от природы пути введения и лекарственных форм. Композиции могут быть в форме, например, таблеток, капсул, порошков, гранул, эликсиров, леденцов, суппозиторий, сиропов и жидких препаратов, включая суспензии и растворы. Термин "фармацевтическая композиция" в контексте данного изобретения означает композицию, содержащую активный агент и содержащую дополнительно один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель. Композиция также может содержать ингредиенты, выбранные из, например, разбавителей, адьювантов, эксципиентов, основ, консервантов, наполнителей, агентов для улучшения распадаемости, смачивающих агентов, эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов, подсластителей, корригентов, парфюмерных агентов, антибактериальных агентов, противогрибковых агентов, смазывающих агентов и диспергирующих агентов в зависимости от природы пути введения и лекарственных форм.

Соединения по изобретению могут быть применены в лечении расстройств и

заболеваний, связанных с ингибированием DUB, в частности, ингибированием Cezanne 1 и USP30.

Согласно другому аспекту изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтическая композиция для применения в терапии. В частности, соединения по изобретению имеют применение в лечении рака, и более конкретно, в лечении рака, связанного с активностью DUB. Соединения по изобретению могут быть полезными против любого фермента DUB, включая, но не ограничиваясь этим, Cezanne 1 и USP30.

Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть применены в изготовлении лекарственного средства для лечения рака, связанного с активностью DUB.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или предотвращения рака, связанного с активностью Cezanne 1 или USP30, где способ включает введение фармацевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтической композиции индивидууму, страдающему от рака, связанного с активностью Cezanne 1 или USP30.

Соединения или композиции, раскрытые в настоящей заявке, могут быть использованы для лечения рака. Ссылки на "рак" или "опухоль" включают, но не ограничиваются этим, рак молочной железы, яичников, предстательной железы, легких, почек, желудка, толстой кишки, яичек, головы и шеи, поджелудочной железы, головного мозга, меланому, рак кости или других видов тканей органов, и раковые заболевания клеток крови, такие как лимфомы и лейкозы. Конкретные раковые заболевания включают лимфому, множественную миелому, колоректальный рак и немелкоклеточную карциному легкого.

Соединения или композиции, раскрытые в настоящей заявке, могут быть применены для лечения дополнительных заболеваний, связанных с активностью фермента Cezanne 1.

Соединения по изобретению или их фармацевтические композиции, как описано в настоящей заявке, могут быть объединены с одним или более дополнительными агентами. Соединения могут быть объединены одним или более дополнительными противоопухолевыми терапевтическими агентами, например, химиотерапевтическими лекарственными средствами или ингибиторами других регулирующих белков. В одном из воплощений один или более чем один противоопухолевый терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент. Химиотерапевтические агенты могут быть выбраны из олапариба, митомицина С, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, ионизирующего излучения (IR), камптотецина, иринотекана, топотекана, темозоломида, таксанов, 5-фторпиримидинов, гемцитабина и доксорубицина. В другом воплощении дополнительный противоопухолевый терапевтический агент представляет собой миметик ВН-3. В другом воплощении миметик ВН-3 может быть выбран, но не ограничивается этим, из одного или более из АВТ-737, АВТ-199, АВТ-263 и обатоклакса.

Как упомянуто выше, ингибирование Cezanne 1 приведет к снижению воспалительного ответа, и таким образом соединения по изобретению (Формула (I)) могут быть применены в лечении воспаления.

Как обсуждается выше, соединения по изобретению могут быть полезными в лечении расстройств и заболеваний, связанных с ингибированием USP30. Таким образом, соединения по изобретению могут быть полезными в лечении расстройств или заболеваний, обладающих компонентом, связанным с митохондриальной дисфункцией.

Митохондриальные дисфункции происходят в результате дефектов митохондрий, которые представляют собой особые компартменты, присутствующие в каждой клетке тела, кроме красных кровяных телец. Когда митохондрий перестают работать, все

меньше и меньше энергии вырабатывается в клетке, за чем последует повреждение клетки или даже смерть клетки. Если этот процесс повторяется во всем теле, жизнь субъекта, в котором это происходит, находится в большой опасности. Заболевания митохондрий чаще всего появляются в органах, которые являются очень энергоемкими, таких как мозг, сердце, печень, скелетные мышцы, почки и эндокринная и респираторная система.

Состояние, включающее митохондриальную дисфункцию, может быть выбрано из состояния, включающего дефект митофагии, состояния, включающего мутацию митохондриальной ДНК, состояния, включающего митохондриальный окислительный стресс, состояния, включающего дефект потенциала митохондриальной мембраны, митохондриального биогенеза, состояния, включающего дефект формы или морфологии митохондрий, и состояния, включающего дефект лизосомного хранилища.

В частности, состояние, включающее митохондриальную дисфункцию, может быть выбрано из нейродегенеративного заболевания; рассеянного склероза (MS), синдрома митохондриальной миопатии, энцефалопатии, лактоацидоза и инстультоподобных эпизодов (например, MELAS); наследственной оптической невропатии Лебера (LHON); рака; невропатии, атаксии, пигментного ретинита- унаследованного по материнской линии синдрома Ли (NARP-MILS); болезни Данона; диабета; диабетической нефропатии; расстройств обмена веществ; сердечной недостаточности; ишемической болезни сердца, ведущей к инфаркту миокарда; психиатрических заболеваний, например шизофрении; множественной недостаточности сульфатазы (MSD); муколипидоза II (ML II); муколипидоза III (ML III); муколипидоза IV (ML IV); GM1-ганглиозидоза (GM1); нейронального цероидного липофусцидоза (NCL1); болезни Альперса; синдрома Барта; бета-окислительных дефектов; недостаточности карнитина-ацил-карнитина; недостаточности карнитина; синдрома дефицита креатина; недостаточности кофермента Q10; комплексной недостаточности I; комплексной недостаточности II; комплексной недостаточности III; комплексной недостаточности IV; комплексной недостаточности V; недостаточности COX; хронического прогрессирующего внешнего офтальмоплегического синдрома (CPEO); недостаточности CPT I; недостаточности CPT II; глутаровой ацидурии типа II; синдрома Кернса-Сайре; лактоацидоза; недостаточности длинноцепочечной ацил-СоА-дегидрогеназы (LCHAD); болезни или синдрома Ли; летальной младенческой кардиомиопатии (LIC); болезни Люффа; глутаровой ацидурии типа II; недостаточности среднецепочной ацил-СоА-дегидрогеназы (MCAD); синдрома миоклонической эпилепсии с разорванными красными мышечными волокнами (MERRF); митохондриальной цитопатии; синдрома митохондриальной рецессивной атаксии; синдрома истощения митохондриальной ДНК; мионейрожелудочно-кишечного расстройства и энцефалопатии; синдрома Пирсона; дефицита пируватдегидрогеназы; дефицита пируваткарбоксилазы; мутаций POLG (ДНК-полимеразы-гамма); недостаточности средне-/коротко цепочной 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы (M / SCHAD); и недостаточности очень длинноцепочной ацил-СоА-дегидрогеназы (VLCAD); и возрастного снижения когнитивной функции и мышечной силы.

Состояние, включающее митохондриальную дисфункцию, может представлять собой расстройство ЦНС (центральной нервной системы), например, нейродегенеративное заболевание.

Нейродегенеративные заболевания включают, но не ограничиваются этим, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Хантингтона, ишемическую болезнь, инсульт, деменцию с тельцами Леви и лобно-

височную деменцию.

Лекарственные формы

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть предназначены для введения пероральным, парентеральным или трансмукозальным путем, и выбор или конкретная форма композиции зависит от пути введения. Таким образом, для перорального введения композиция может быть в форме, например, таблеток, леденцов, драже, пленок, порошков, эликсиров, сиропов, жидких препаратов, включая дисперсии, суспензии, эмульсии, растворы или спреи, сашетов, гранул, капсул и т.д. Для введения в слизистую композиция может быть в форме спреев, лекарственных форм для ингаляции, дисперсий, суспензий, эмульсий, растворов, гелей, пластырей, пленок, мазей, кремов, лосьонов, суппозиторий и т.д. Для парентерального введения композиция находится в форме жидкого препарата, такой как раствор, дисперсия, эмульсия или суспензия, включая липосомные композиции.

Препараты согласно изобретению для парентерального введения включают стерильные водные, водно-органические и органические растворы, суспензии и эмульсии.

Такие лекарственные формы получают согласно методикам, известным в области фармацевтических препаратов. Будучи в форме спреев или летучих препаратов, фармацевтические композиции могут быть введены назально. Подходящие препараты для этой цели известны специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены путем инъекций и могут быть в форме стерильного жидкого препарата для инъекций, включая липосомные препараты. Фармацевтические композиции по изобретению также могут быть в форме суппозиторий для ректального введения. Они изготовлены так, что фармацевтическая композиция является твердой при комнатной температуре и жидкой и температуре тела, что позволяет высвобождать активное соединение.

Дозировки могут различаться в зависимости от требований пациента, тяжести состояния, предназначенного для лечения и используемого соединения. Определение правильной дозы для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалиста в данной области. Обычно лечение начинают с небольших доз, которые являются меньшими, чем оптимальная доза соединения. Затем доза увеличивается небольшими шагами до достижения оптимального эффекта в данных обстоятельствах.

Величина эффективной дозы соединения, конечно, будет варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо лечить, и от конкретного соединения и пути его введения. Выбор подходящих дозировок находится в пределах квалификации обычного специалиста в данной области, не вызывая чрезмерных затруднений. Диапазон суточной дозы составляет от примерно 10 мкг до примерно 100 мг на кг массы тела человека и животного, не являющегося человеком, и обычно будет в районе от 10 мкг до 30 мг на кг массы тела на дозу. Вышеуказанную дозу могут давать от одного до трех раз в сутки.

Методологии синтеза

Соединения по изобретению могут быть получены различными способами синтеза. Иллюстративные пути получения определенных соединений по изобретению показаны ниже. Репрезентативные соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы в соответствии с общими способами синтеза, описанными ниже, и проиллюстрированы более конкретно на последующих схемах. Так как схемы представляют собой иллюстрацию, изобретение не следует понимать как ограниченное указанными химическими реакциями и условиями. Получение различных исходных веществ, использованных в схемах, находится в пределах компетенции специалистов,

имеющих опыт в данной области. Специалистам в данной области будет понятно, что где это является подходящим, индивидуальные превращения в пределах схемы могут быть осуществлены в другом порядке. В следующих схемах описаны общие способы синтеза, посредством которых могут быть получены промежуточные и целевые соединения по настоящему изобретению. Дополнительные репрезентативные соединения и их стереоизомеры, рацемические смеси, диастереомеры и энантиомеры могут быть синтезированы с использованием промежуточных соединений, полученных согласно общим схемам, и других веществ, соединений и реагентов, известных специалистам в данной области. Все такие соединения, их стереоизомеры, рацемические смеси, диастереомеры и энантиомеры предназначены быть включенными в объем настоящего изобретения.

Все перечисленные отдельные энантиомеры получали из соответствующей рацемической смеси посредством хиральной препаративной HPLC или надкритической флюидной хроматографии (SFC).

Все соединения охарактеризовывали посредством жидкостной хроматографии-масс-спектрологии (LCMS) и ^1H -ЯМР (протонного ядерно-магнитного резонанса).

Сокращения:

ABPR Автоматический регулятор обратного давления

AIBN Азобисизобутиронитрил

Boc Трет-бутоксикарбонил

br Широкий (Сигнал ЯМР)

CAS Химическая реферативная служба

d Дублет (Сигнал ЯМР)

DCM Дихлорметан

DIPEA Диизопропилэтиламин

DMF N,N-Диметилформамид

DMSO Диметилсульфоксид

drpf 1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен

ES Электроспрей

EtOAc Этилацетат

ч Час(ы)

HATU 1-[Бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат

HPLC Высокоэффективная жидкостная хроматография

IPA Пропан-2-ол

LCMS Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

LiHMDS Лития бис(триметилсилил)амид

m Мультиплет (Сигнал ЯМР)

MeCN Ацетонитрил

MeOH Метанол

MTBE Метил-трет-бутиловый простой эфир

NBS N-Бромсукцинимид

n-Bu n-Бутил

NMR Ядерно-магнитный резонанс

PE Петролейный эфир

Ph Фенил

Prep Препаративный

psi Фунты на квадратный дюйм

к.т. комнатная температура

RT Время удержания

s Синглет (Сигнал ЯМР)

t Триплет (Сигнал ЯМР)

TBD 1,5,7-Триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен

TEA Триэтиламин

TFA Трифторуксусная кислота

THF Тетрагидрофуран

TLC Тонкослойная хроматография

Способы LCMS

Способ 1		
Колонка	ВЕН C18, 50x2,1 мм, 1,7 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 5 мМ Ацетат аммония + 0,1%-ная муравьиная кислота в воде (В) 0,1%-ная муравьиная кислота в MeCN	
Скорость потока	0,55 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	5
	0,40	5
	0,80	35
	1,20	55
	2,50	100
	3,30	100
	3,31	5
	4,00	5

Способ 2		
Колонка	ВЕН C18, 50x2, 1 мм, 1,7 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 5 мМ Ацетат аммония + 0,1%-ная муравьиная кислота в воде (В) 0,1%-ная муравьиная кислота в MeCN	

Скорость потока	0,45 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	2
	0,50	2
	5,00	90
	6,00	95
	7,00	95
	7,01	2
	8,00	2

Способ 3

Колонка	X-bridge C18, 50x4,6 мм, 3,5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 0,1%-й аммиак в воде (В) 0,1%-й аммиак в MeCN	
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	5
	5,00	90
	5,80	95
	7,20	95
	7,21	5
	10,00	5

Способ 4

Колонка	X-bridge C18, 250x4,6 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 0,1%-й аммиак в воде (В) 0,1%-й аммиак в MeCN	
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	5
	5,00	5
	10,00	30
	15,00	30
	25,00	60
	30,00	90
	35,00	90
	35,01	5
	40,00	5

Способ 5

Колонка	CHIRALPAK IC, 250x4,6 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 5 мМ Ацетат аммония + 0,1%-ная муравьиная кислота в воде (В) 0,1%-ная муравьиная кислота в IPA	
Скорость потока	3 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	55
	10,00	55
	10,01	95
	11,00	95
	11,01	2
	12,00	2

Способ 6

Колонка	Chiral ART SA 250x4,6 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) Жидкий CO ₂ (В) 0,1%-й аммиак в IPA	
Скорость потока	3,0 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	2
	2,00	2
	10,00	50

	15,00	50
--	-------	----

Способ 7

Колонка	Xbridge C18, 150x19 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 20 мМ Ацетат аммония в воде (В) MeCN:MeOH (50:50)	
Скорость потока	15 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	0
	32,00	10
	32,01	100
	35,00	100
	35,01	0
	40,00	0

Способ 8

Колонка	Agilent TC-C18, 50x2,1 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(A) 0,04%-ная TFA в воде (B) 0,02%-ная TFA в MeCN	
Скорость потока	0,8 мл/мин	
Градиент	Время	%B
	0,00	1
	0,40	1
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	1
	4,50	1

Способ 9

Колонка	YMC Triart C18 150x4,6 мм, 5 мкм или эквивалент
Подвижная фаза	(A) 10 мМ Ацетат аммония в воде

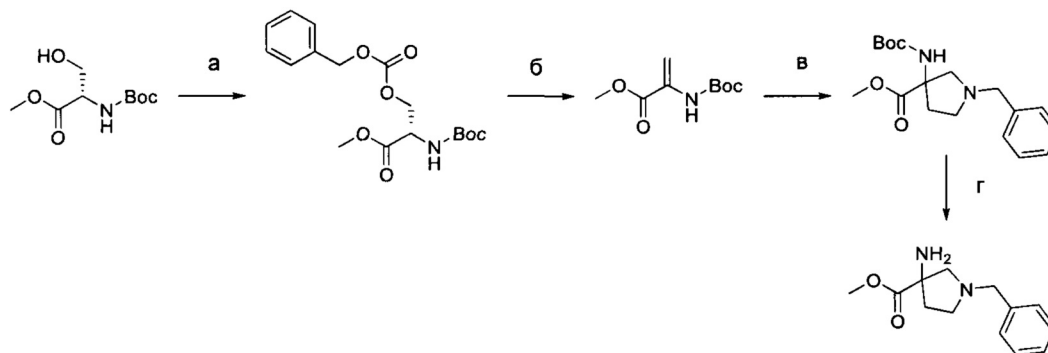
	(B) MeCN	
Скорость потока	1,0 мл/мин	
Градиент	Время	%B
	0,01	0
	5,00	0
	10,00	30
	13,00	70
	15,00	90
	17,00	90
	17,01	0
	20,00	0

Способ 10

Колонка	XBridge ShieldRP18, 2,1x50 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(A) 0,05%-ный NH ₃ .H ₂ O в воде (B) MeCN	
Скорость потока	0,80 мл/мин	
Градиент	Время	%B
	0,01	5
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	5
	4,50	5

Способ 11		
Колонка	Agilent TC-C18, 2,1x50 мм, 5 мкм или эквивалент	
Подвижная фаза	(А) 0,04% TFA в воде (В) 0,02% TFA в MeCN	
Скорость потока	0,80 мл/мин	
Градиент	Время	%В
	0,01	10
	3,40	100
	4,00	100
	4,01	10
	4,50	10

Промежуточное соединение А Метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилат



Стадия а. К перемешиваемому раствору метил-(трет-бутоксикарбонил)-L-серината (Номер CAS 2766-43-0; 30 г, 136,9 ммоль) в DCM (600 мл) добавляли пиридин (27,03 г, 342,1 ммоль) при -50°C . К реакционной смеси медленно добавляли бензилхлорформиат (23,35 г, 136,9 ммоль) при -50°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь выливали в 10%-ный раствор лимонной кислоты (1500 мл) и органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали DCM (2x300 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (20% EtOAc в гексане) с получением метил O-((бензилокси)карбонил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-серината (22,0 г, 62,323 ммоль). LCMS: Способ 3, 4,98 мин, MS: ES+ 354.2; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 7.49 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7.36-7.39 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.35-4.40 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

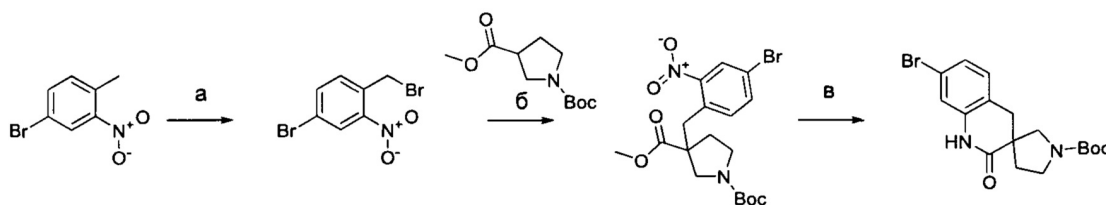
Стадия б. К перемешиваемому раствору метил-O-((бензилокси)карбонил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-серината (22,0 г, 62,3 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли K_2CO_3 (17,2 г, 124,6 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (2000 мл) и экстрагировали EtOAc (2x500 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (5% EtOAc в гексане) с получением метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)акрилата (11,0 г, 54,726 ммоль). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8.39 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

Стадия в. К перемешиваемому раствору метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино) акрилата (11 г, 54,726 ммоль) и N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензиламина (Номер CAS 93102-05-7; 12,97 г, 54,7 ммоль) в DCM (250 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч.

Полученную реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (1500 мл). Органический слой отделяли и водный слой повторно экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (5-20% EtOAc в гексане) с получением метил-1-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (9,0 г, 26,9 ммоль). LCMS: Способ 3, 4,69 мин, MS: ES+ 335.1; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.59 (s, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.22-7.26 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 5H), 2.99 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2.68 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.47-2.49 (m, 1H), 2.17-2.21 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

Стадия г. К перемешиваемому раствору метил-1-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (0,8 г, 2,39 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении и азеотропно перегоняли с помощью DCM (2×20 мл). Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (3×50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (0,57 г, количественный). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 0,90 мин, MS: ES+ 235.3; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.22-7.33 (m, 5H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.88 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2.68 (q, J=7,2 Гц, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.38 (d, J=9,6 Гц, 1H), 2.21-2.25 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 1H).

Промежуточное соединение В Трет-бутил-7'-бром-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро [пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилат



Реагенты и условия: а) NBS, AIBN, CCl_4 , 76°C, 16 ч б) LiHMDS, THF, -78°C, 1 ч; к.т., 16 ч в) Fe, NH_4Cl , THF/вода, 60°C, 16 ч.

Стадия а. К смеси 4-бром-1-метил-2-нитро-бензола (60 г, 277 ммоль, 1,0 экв) и NBS (59,3 г, 333 ммоль, 1,2 экв) в CCl_4 (600 мл) добавляли AIBN (5,47 г, 33,3 ммоль, 0,12 экв) при к.т. в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 76°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали 2М NaHCO_3 (2×250 мл) и рассолом (400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0~5% EtOAc/PE) с получением 4-бром-1-(бромметил)-2-нитробензола (40 г, 135 ммоль, 48,8%-ный выход) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.:

8.19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4.78 (s, 2H).

Стадия б. К смеси 1-(трет-бутил)-3-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (31,1 г, 135 ммоль, 1,0 экв) в THF (450 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М, 203 мл, 1,5 экв) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем по каплям

добавляли раствор 4-бром-1-(бромметил)-2-нитробензола (40 г, 135 ммоль, 1,0 экв) в THF (150 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем перемешивали при к.т. в течение 16 ч. LCMS демонстрировала наличие целевого соединения. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl

(500 мл) при к.т., и затем экстрагировали EtOAc (5×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×1000 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

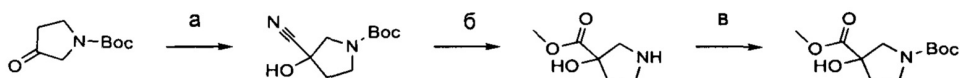
концентрировали в пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0~30% EtOAc/PE). 1-(Трет-бутил)-3-метил-3-[(4-бром-2-нитрофенил)метил]-пирролидин-1,3-дикарбоксилат (15 г, 33,8 ммоль, 24,9%-ный выход)

получали в виде желтой жидкости. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.04 (d, J=10,0 Гц, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.49 (m, 5H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

Стадия в. К смеси 1-(трет-бутил)-3-метил-3-[(4-бром-2-нитро-фенил)метил]-пирролидин-1,3-дикарбоксилат (15 г, 33,8 ммоль, 1,0 экв) в THF (250 мл) и воде (250 мл) добавляли Fe (18,9 г, 338 ммоль, 10,0 экв) и NH₄Cl (18,1 г, 338 ммоль, 11,8 мл, 10,0 экв) при 0°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (5×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали

и концентрировали в пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (Элюент 0~5% DCM/MeOH). Трет-бутил-7'-бром-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилат (12 г, 31,4 ммоль, 93,0%-ный выход) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.34 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.06 (dd, J=10,8, 2,8 Гц, 1H), 2.89 (q, J=11,6 Гц, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.37(s, 9H).

Промежуточное соединение С 1-(Трет-бутил)-3-метил-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилат



Реагенты и условия: а) NaCN, NaHCO₃, Et₂O, вода; б) HCl, 1,4-диоксан, вода; в) Boc₂O, EtOAc, NaHCO₃ (водн.); г) Cs₂CO₃, DMF; д) Fe, NH₄Cl, THF, вода; е) TFA, DCM; ж) CNBr, K₂CO₃, THF.

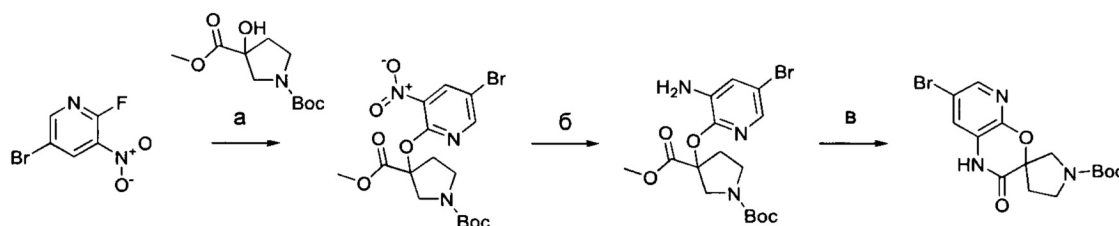
Стадия а. К перемешиваемому раствору N-Бос-3-пирролидинона (Номер CAS 101385-93-7; 4,0 г, 21,6 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) и воде (8 мл) добавляли NaHCO₃ (3,6 г, 43 ммоль) в воде (5 мл) при 0°C. NaCN (3,17 г, 64,8 ммоль) добавляли к реакционной смеси при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением трет-бутил-3-циано-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (4,21 г, 19,9 ммоль). Это вещество использовали

непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 6.90 (s, 1H), 3.48-3.63 (m, 2H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-циано-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (4,2 г, 19,8 ммоль) в MeOH (10,5 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (42 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Избыток растворителя отгоняли в пониженном давлении с получением метил-3-гидрокси-пирролидин-3-карбоксилата HCl соли (4,2 г, количественный). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 3, 1,140 мин, MS: ES+ 146.07.

Стадия в. К перемешиваемому раствору метил-3-гидрокси-пирролидин-3-карбоксилата HCl соли (4,2 г, 23,204 ммоль) в EtOAc (42 мл) добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (42 мл) при к.т. К реакционной смеси добавляли Вос ангидрид (10,12 г, 46,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь выливали в насыщенный NaHCO_3 (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-гидрокси-пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,2 г, 8,979 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,90 мин, MS: ES+ 246.2; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 5.87 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.41-3.52 (m, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Промежуточное соединение D Трет-бутил-7-бром-2-оксо-1,2-дигидро-спиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат



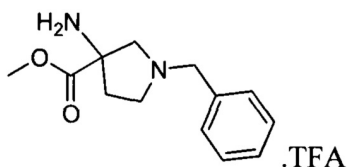
Стадия а. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-гидрокси-пирролидин-1,3-дикарбоксилата (Промежуточное соединение С; 0,5 г, 2,04 ммоль) в THF (30 мл) по каплям добавляли раствор натрия бис(триметилсилил)амида (1М в THF; 2,04 мл, 2,04 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 2-фтор-3-нитро-5-бромпиридина (Номер CAS 886372-98-1; 0,493 г, 2,24 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при от -78°C до -40°C в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь гасили путем медленного добавления насыщенного раствора хлорида аммония (20 мл) при -40°C. Полученную реакционную смесь нагревали до к.т. и объединяли с тремя более старыми партиями того же размера, полученными идентичным способом. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали рассолом (30 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (12% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси-пирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,65 г, 3,697 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,539 мин, MS: ES+ 390.2, 392.2 (M-2) (M-56); ^1H -ЯМР (400 МГц,

DMSO-d₆) δ м.д.: 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.00 (d, J=12,0 Гц, 1H), 3.70 (d, J=12,8 Гц, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 3.37-3.46 (m, 1H), 2.39-2.45 (m, 2H), 1.39 (d, J=6,4 Гц, 9H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,8 г, 1,793 ммоль) в смеси THF : вода (1:1; 8 мл) добавляли порошок железа (1,0 г, 17,927 ммоль) и хлорид аммония (0,957 г, 17,93 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч. Полученную реакцию смесь охлаждали до к.т. и объединяли с одной другой партией такого же размера, полученной идентичным способом. Реакционную смесь фильтровали через целит hyflow. Набивку целита промывали EtOAc (100 мл). Объединенный фильтрат выливали в воду (50 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу повторно экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением смеси трет-бутил-7-бром-2-оксо-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата и 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((3-амино-5-бромпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в соотношении приблизительно 2:3 (1,45 г, количественный). Полученную смесь использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 2,218 мин, 2,429 мин, MS: ES+ 328.0, 329.0 (M+2) (M-56), 416.1, 418.1

Стадия в. К перемешиваемому раствору смеси трет-бутил-7-бром-2-оксо-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата и 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((3-амино-5-бромпиридин-2-ил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в соотношении приблизительно 2:3 (0,7 г, 1,689 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 1,5,7-триазабицикло[4.4.0]дец-5-ен (0,235 г, 1,689 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную реакцию смесь объединяли с одной другой партией такого же размера, полученной идентичным способом. Полученную реакцию смесь концентрировали под вакуумом и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (25% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-7-бром-2-оксо-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (1,3 г, 3,618 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,125 мин, MS: ES+ 328.0, 330.0 (M+2) (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.21 (s, 1H), 7.96 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.40 (d, J=2,4 Гц, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 2H), 3.64-3.44 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 1.40 (d, J=10,0 Гц, 9H).

Промежуточное соединение Е Метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата TFA соль



Стадия а. К раствору Вос-L-серинметилового сложного эфира (Номер CAS 2766-43-0; 30,0 г, 136,9 ммоль) в DCM (300 мл) добавляли пиридин (28,8 мл, 342 ммоль) при -50°C и перемешивали в течение 15 минут. К реакционной смеси по каплям добавляли бензилхлорформиат (25,67 г, 150,5 ммоль) при -50°C. Температуру реакционной смеси постепенно повышали до к.т. Полученную реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 15 ч. По прошествии 15 ч добавляли дополнительное количество пиридина (22,0 мл, 274 ммоль) и бензилхлорформиата (23,3 г, 136,9 ммоль) при -50°C и

реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь гасили 50%-ным раствором лимонной кислоты (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу собирали и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в

5 пониженном давлении. Полученный остаток растирали с н-гексаном (200 мл) с получением метил-О-((бензилокси)карбонил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-серината (33,25 г, 94,155 ммоль). LCMS: Способ 3, 4,94 мин, MS: ES+ 354.1; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.48 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.32-7.41 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.36-4.40 (m, 2H), 4.23-4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1,37 (S, 9H).

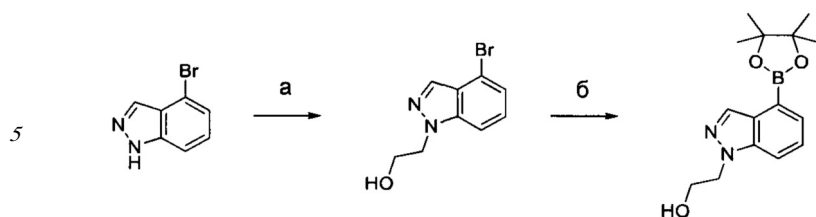
10 Стадия б. К раствору метил-О-((бензилокси)карбонил)-N-(трет-бутоксикарбонил)-L-серината (33,0 г, 93,48 ммоль) в DMF (330 мл) добавляли K₂CO₃ (25,88 г, 186,97 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали раствором рассола (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (3% EtOAc в гексане) с получением метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)акрилата (10,39 г, 51,66 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,25 мин. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.37 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.49 (s, 1), 3.72 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

20 Стадия в. К раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)акрилата (10,3 г, 51,24 ммоль) в DCM (103 мл) добавляли TFA (0,26 мл) при 0°C. К реакционной смеси медленно добавляли N-(Метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)-бензиламин (13,35 г, 56,37 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем перемешивали при к.т. в течение 15 ч. По прошествии 15 ч наблюдали непрореагировавшее исходное вещество, поэтому снова к реакционной смеси медленно добавляли N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)-бензиламин (3,64 г, 15,373 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение последующих 15 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (250 мл) и подщелачивали с использованием Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали DCM (2×150 мл) и объединенную органическую фазу промывали раствором рассола (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (20%-ный EtOAc в гексане) с получением метил-1-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (13,80 г, 41,294 ммоль). LCMS: Способ 3, 4,68 мин, MS: ES+ 335.3; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.59 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 3.57-3.62 (m, 5H), 2.99 (d, J=10 Гц, 1H), 2.67 (d, J=10 Гц, 1H), 2.50-2.61 (m, 2H), 2.14-2.18 (m, 1H), 1.98-1.99 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

40 Стадия г. К раствору метил-1-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (2,00 г, 5,99 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (2 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении и полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата TFA соли (2,50 г, количественный). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 0,70 мин, MS: ES+ 235.4.

Промежуточное соединение F 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-

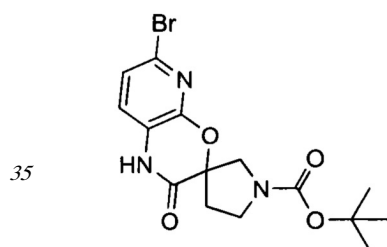
1H-индазол-1-ил)этан-1-ол



Стадия а. К раствору 4-бром-1H-индазола (Номер CAS 186407-74-9; 1,000 г, 5,076 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 2-бромэтанол (0,43 мл, 6,091 ммоль) и K_2CO_3 (1,400 г, 10,145 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в ледяную воду (50 мл). Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали гексаном (50 мл) и сушили в высоком вакууме. Полученное твердое вещество содержало соотношение региоизомеров 2:1 согласно LCMS. Целевой продукт выделяли посредством колоночной хроматографии (23% EtOAc в гексане) с получением 2-(4-бром-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (0,700 г, 2,904 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,629 мин, MS: ES+ 241.20, 243.20; 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 4.87 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4.62 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H).

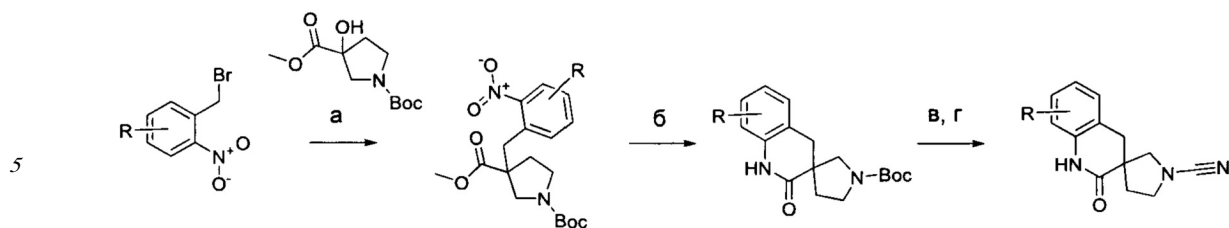
Стадия б. К раствору 2-(4-бром-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (0,700 г, 2,904 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколато)диборан (1,102 г, 4,356 ммоль) и KOAc (0,569 г, 5,808 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин при к.т., после чего добавляли $PdCl_2(dppf)$ (0,212 г, 0,290 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток промывали н-гексаном (10 мл) с получением 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-1-ил)этан-1-ола (1,0 г). LCMS: Способ 1, 1,880 мин, MS: ES+ 289.50 [M+1]. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Промежуточное соединение G Трет-бутил-6-бром-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо [2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилат



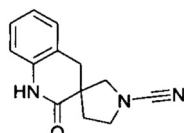
Это соединение получали сходным образом с Промежуточным соединением D с использованием 2,6-дибром-3-нитропиридина (Номер CAS 55304-80-8). LCMS: Способ 1, 1,892 мин, MS: ES+ 384.40, 386.40, 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 11.23 (br s, 1H), 7.31 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.69-3.74 (m, 1H), 3.52-3.62 (m, 3H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.42 (d, J=10,4 Гц, 9H).

Схема 1



Реагенты и условия: а) i) LiHMDS, гексан, THF; б) 10% Pd/C, H₂, MeOH ИЛИ Fe, NH₄Cl, THF, вода; в) TFA, DCM; г) CNBr, K₂CO₃, THF

10 Пример 1 2'-Оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил
Синтез согласно Схеме 1



15 Стадия а. К перемешиваемому раствору трет-бутил-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (Номер CAS 122684-33-7; 1,0 г, 4,367 ммоль) в сухом THF (15 мл) добавляли 1М LiHMDS в гексане (1,08 г, 6,55 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 2-нитробензилбромид (1,03 г, 4,803 ммоль) при -78°C. Полученную реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (5×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали посредством
25 флэш-хроматографии (6% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-нитробензил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,48 г, 1,319 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,41 мин, MS: ES+ 365.4; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.68 (t, J=7,2 Гц, 1H), 7.53 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 6H), 3.11-3.20 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 1H), 1.88-1.93 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

30 Стадия б. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-(2-нитробензил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,2 г, 0,549 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10%-ный сухой Pd/C (0,2 г) при к.т. Реакционную смесь продували газообразным H₂ при к.т. в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь осторожно фильтровали через целит hyflow и концентрировали в пониженном давлении с получением трет-бутил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (0,14 г, 0,463 ммоль).
35 LCMS: Способ 1, 2,20 мин, MS: ES+ 247.4 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д.: 7.19-7.24 (m, 2H), 7.02 (t, J=7,2 Гц, 1H), 6.90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.71-3.76 (m, 2H), 3.49-3.69 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H) 1.47 (s, 9H).

40 Стадия в. К перемешиваемому раствору трет-бутил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (0,13 г, 0,43 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении с получением 1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-она TFA соли (0,09 г, 0,285 ммоль). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS:
45 Способ 1, 1,46 мин, MS: ES+ 203.3.

Стадия г. К перемешиваемому раствору 1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-она TFA соли (0,08 г, 0,253 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,174

г, 1,265 ммоль) при к.т. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,032 г, 0,304 ммоль) при к.т. и смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали и избыток THF удаляли в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила (0,022 г, 0,096 ммоль). LCMS: Способ 2, 3,26 мин, MS: ES+ 228.4; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.36 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3.67 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.22 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.02 (d, J=16 Гц, 1H), 2.89 (s, J=15,6 Гц, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H).

Соединения в Таблице 1 синтезировали с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной в Примере 1.

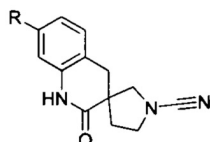
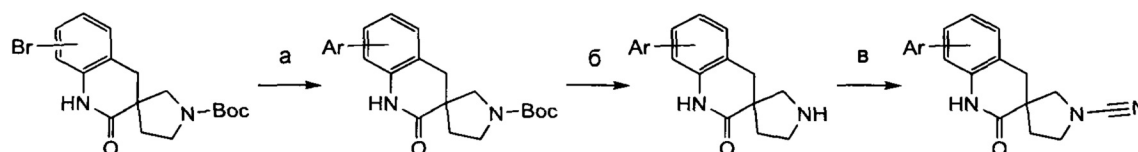


Таблица 1

Пример	R-	Название	Номер CAS бензил галогенида	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
2	Cl-	7'-Хлор-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	52311-59-8	2	3.710	262.18	10.64 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6.99 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.67 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 3.01 (d, J = 15,6 Гц, 1 H), 2.90 (d, J = 17,2 Гц, 1 H), 1.98 - 2.02 (m, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H).
3	MeO-	7'-Метокси-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	57559-52-1	3	3.171	ES-256.20	10.28 (s, 1 H), 7.09 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 6.51 - 6.54 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1 H), 6.46 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.20 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H).

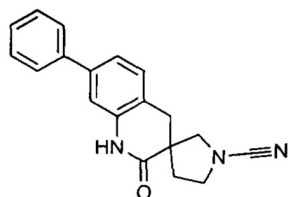
Схема 2



Реагенты и условия: а) ArV(OH)₂, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-диоксан, вода; б) TFA, DCM или HCl/ EtOAc; в) CNBr, K₂CO₃, THF или CNBr, NaHCO₃, EtOH

Пример 4 2'-Оксо-7'-фенил-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил

Синтез согласно Схеме 2



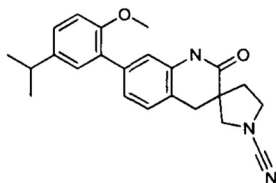
Стадия а. К перемешиваемому раствору трет-бутил-7'-бром-2'-оксо-1',4'-дигидро-

2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (Промежуточное соединение В; 0,25 г, 0,655 ммоль) в смеси 1,4-диоксан : вода (8:2, 10 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (0,16 г, 1,311 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,427 г, 1,311 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали в течение 20 мин при к.т., после чего добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,075 г, 0,065 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 8 ч. Полученную реакцию смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (5×25 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали рассолом (2×20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (18%-ный EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-2'-оксо-7'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (0,21 г, 0,552 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,54 мин, MS: ES+ 323.4 (М-56).

Стадии б-в. Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием вышеуказанного промежуточного соединения после процедуры, сходной со стадиями в-г из Примера 1. LCMS: Способ 2, 4,23 мин, MS: ES+ 304.3; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 10.45 (s, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3.71 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.40-3.46 (m, 1H), 3.26 (d, J=10,0 Гц, 1H), 3.07 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2.95 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.77-1.84 (m, 1H).

Пример 5 7'-(5-Изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил

Синтез согласно Схеме 2



Стадия а. К раствору трет-бутил-7'-бром-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (Промежуточное соединение В; 0,2 ммоль), (5-изопропил-2-метоксифенил)бороновой кислоты (0,2 ммоль) и Cs_2CO_3 (0,6 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 экв) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством преп-TLC (PE/EtOAc=1:1) с получением трет-бутил-7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-2',4'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата.

Стадия б. К раствору трет-бутил-7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-2',4'-дигидро-1'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4 М, 1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в пониженном давлении. Остаток 7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-1'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'(4'Н)-он использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия в. К раствору 7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-1'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'(4'Н)-она в EtOH (2 мл) добавляли цианогенбромид (0,2 ммоль) и NaHCO_3 (0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной обращенно-фазной HPLC (А: 0,078% $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ в воде,

В: MeCN) с получением 7'-((5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-2',4'-дигидро-1'Н-спиро [пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила (37,25 мг, 99,2 мкмоль). LCMS: Способ 8, 3,353 мин, MS: ES+ 376.1.

Соединения в Таблице 2 синтезировали с использованием процедуры, сходной с
5 процедурой, описанной для Примера 5.

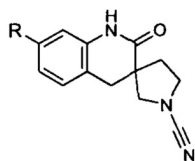

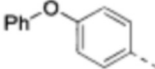
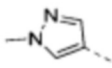
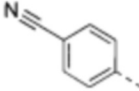
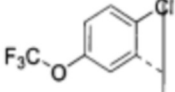
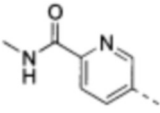
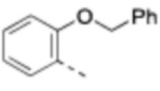
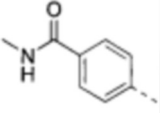
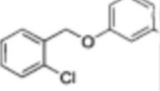
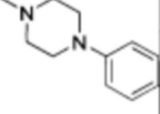
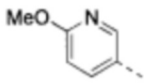
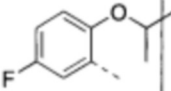
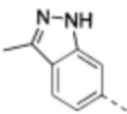
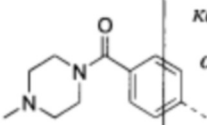


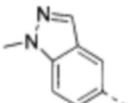
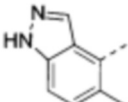
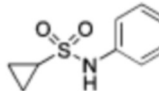


Таблица 2

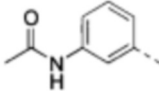
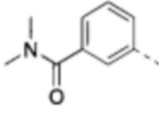
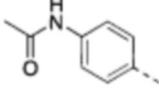
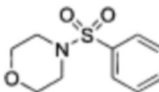
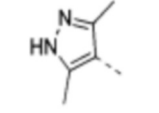
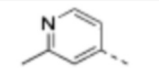
Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
6		7'-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	5122-94-1	11	2,862	380.1
7		7'-(4-(Бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	146631-00-7	11	2,835	410.1
8		7'-(2-Фтор-5-метилфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	166328-16-1	8	3,214	336.1
9		7'-(3-Цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	1072945-82-4	8	2,761	329

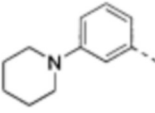
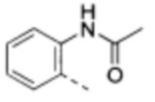
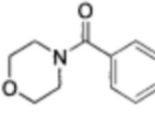
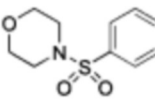
Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
10		7'-(1-Метил-1H- пиразол-5-ил)-2'-оксо- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	847818-74- 0	10	2,59	308.1
11		2'-Оксо-7'-(4- феноксифенил)-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	51067-38-0	11	2,848	396.1
12		7'-(1-Метил-1H- пиразол-4-ил)-2'-оксо- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	1022151- 50-3	10	2,567	308.1
13		7'-(4-Цианофенил)-2'- оксо-1',4'-дигидро- 2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	126747-14- 6	8	2,974	329.1
14		7'-(2-Хлор-5- (трифторметокси)фе- нил)-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1-	1022922- 16-2	11	3,133	422.1

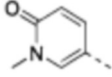
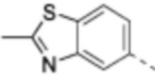
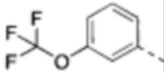
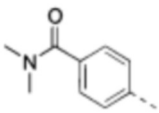
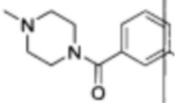
Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
		карбонитрил				
15		5-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-метилпиколинамид	1006876-27-2	10	2,615	362.1
16		7'-(2-(Бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	190661-29-1	11	3,104	410.1
17		4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-метилбензамид	121177-82-0	8	2,702	361
18		7'-(3-((2-Хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	845551-45-3	11	3,244	444.1
19		7'-(4-(4-Метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-	229009-40-9	8	2,492	402.2


Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
		3,3'-хиолин]-1- карбонитрил				
20		7'-(6- Метокситиридин-3- ил)-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хиолин]-1- карбонитрил	13472-61-2	8	2,875	335.1
21		7'-(5-Фтор-2- изопропоксифенил)-2'- оксо-1',4'-дигидро- 2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хиолин]-1- карбонитрил	480438-63- 9	8	3,271	380.1
22		7'-(3-Метил-1H- индазол-6-ил)-2'-оксо- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хиолин]-1- карбонитрил	1245816- 26-5	8	2,853	358.1
23		7'-(4-(4- Метилпиперазин-1- карбонил)фенил)-2'- оксо-1',4'-дигидро- 2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хиолин]-1- карбонитрил	832114-06- 4	8	2,148	430

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
24		7'-(1-Метил-1H-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	590418-08-9	8	2,688	358
25		7'-(5-Метил-1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	1245816-10-7	8	2,87	358.1
26		N-(3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7-ил)фенил)циклопропансульфонамид	1072945-67-5	8	2,486	423
27		7'-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	936250-20-3	10	2,045	308
28		2'-Оксо-7'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	109299-78-7	10	1,921	306

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
29		<i>N</i> -(3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хиолин]-7'-ил)фенил)ацетамид	521069-03-4	8	2,278	361
30		3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хиолин]-7'-ил)- <i>N,N</i> -диметилбензамид	373384-14-6	10	2,291	375
31		<i>N</i> -(4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хиолин]-7'-ил)фенил)ацетамид	101251-09-6	8	2,459	361
32		7'-(4-(Морфолиносulфонил) фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хиолин]-1-карбонитрил	486422-68-8	8	2,701	453
33		7'-(3,5-Диметил-1H-тиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хиолин]-1-карбонитрил	857530-80-4	10	2,57	322.1
34		7'-(2-Метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-	579476-63-4	8	2,321	319.1

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
		дигидро-2'-H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил				
35		2'-Оксо-7'-(3- (пиперидин-1- ил)фенил)-1',4'- дигидро-2'-H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	852227-97- 5	11	1,828	387.1
36		N-(2-(1-Циано-2'-оксо- 1',4'-дигидро-2'-H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-7'- ил)фенил)ацетамид	169760-16- 1	8	2,292	361.1
37		7'-(4-(Морфолин-4- карбонил)фенил)-2'- оксо-1',4'-дигидро- 2'-H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	656239-38- 2	8	2,304	417.1
38		7'-(3- (Морфолиносulьфонил) фенил)-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'-H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	871329-60- 1	8	2,952	453.1

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
39		7'-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	1002309-52-5	10	1,852	335.1
40		7'-(2-Метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	590417-67-7	8	2,677	375.1
88		2'-Оксо-7'-(3-(трифторметокси)фенил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	179113-90-7	11	3,222	388.0
89		4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-диметилбензамид	405520-68-5	10	2,813	375.2
90		7'-(3-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-	957060-92-3	8	2,842	430.3

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+
		спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил				
91		7'-(1-Метил-1H- пиррол-2-ил)-2'-оксо- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	911318-81- 5	8	2,907	307.0

Соединения в Таблицах 3.1 и 3.2 синтезировали с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Промежуточного соединения В / Примера 4 с использованием 4-бром-2-(бромметил)-1-нитробензола.

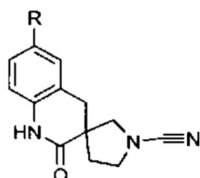




Таблица 3.1

Пример	R	Названием	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCM S RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
41	Ph-	2'-Оксо-6'-фенил- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	98-80-6	3	4,39	304.1	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 16,0 Гц, 1 H), 2.98 (d, J = 16,0 Гц, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
42		6'-(4- Цианофенил)-2'- оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин- 3,3'-хинолин]-1- карбонитрил	126747-14- 6	2	3,97	329.2 4	10.54 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 4 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3.71 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 3.51 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 3.11 (d, J = 16 Гц, 1 H), 3.00 (d, J = 16 Гц, 1 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
43		6'-(3- Цианофенил)-2'- оксо-1',4'- дигидро-2'H-	150255-96- 2	2	3,95	329.2 4	10.51 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7.78 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 6.99 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 3.71 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H).



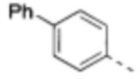
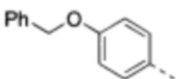

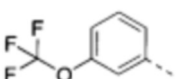
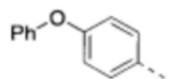
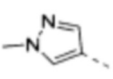
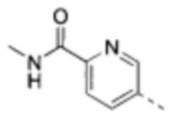
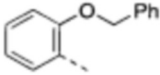
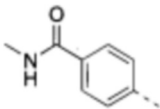
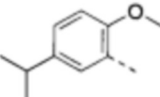
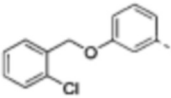
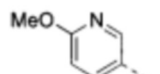
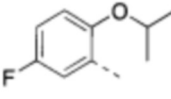
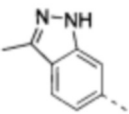
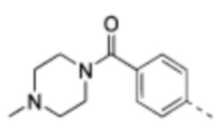
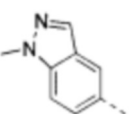
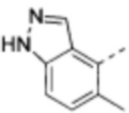
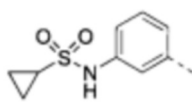
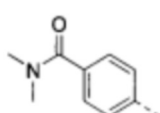

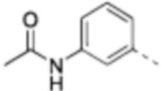
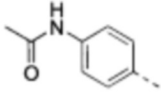
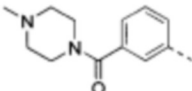

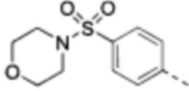
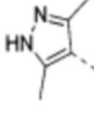
		спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил					H), 3.10 (d, $J = 16,4$ Гц, 1 H), 3.00 (d, $J = 16,4$ Гц, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 1,77 - 1.82 (m, 1 H).
44		6'-(4-Фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	1765-93-1	2	4,03	322.24	10.45 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.27 (t, $J = 8,8$ Гц, 2 H), 6.96 (d, $J = 8$ Гц, 1 H), 3.70 (d, $J = 9,6$ Гц, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, $J = 9,6$ Гц, 1 H), 3.09 (d, $J = 15,6$ Гц, 1 H), 2.97 (d, $J = 16,0$ Гц, 1 H), 1,99 - 2.07 (m, 1 H), 1,76 - 1.81 (m, 1 H).
45		6'-(3-Фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	768-35-4	2	4,04	322.34	10.49 (s, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 3 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.97 (d, $J = 8,4$ Гц, 1 H), 3.71 (d, $J = 8$ Гц, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, $J = 9,6$ Гц, 1 H), 3.10 (d, $J = 16$ Гц, 1 H), 2.98 (d, $J = 16$ Гц, 1 H), 1,99 - 2.07 (m, 1 H), 1,76 - 1.83 (m, 1 H).

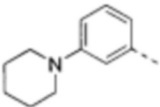
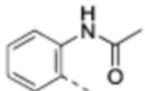
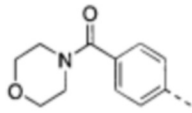
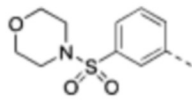
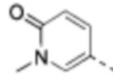
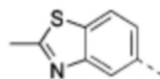
Таблица 3.2

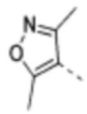
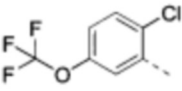
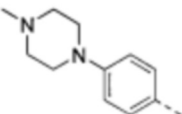
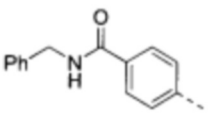

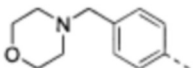
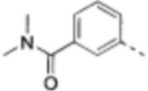
Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
92		6'-([1,1'-Бифенил]-4-ил)-2'- оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	11	3,029	380.1
93		6'-(4-(Бензилокси)фенил)-2'- оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	10	3,243	410.1
94		6'-(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	10	1,827	308.1
95		2'-Оксо-6'-(3- (трифторметокси)фенил)- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	10	3,172	388.1
96		2'-Оксо-6'-(4-феноксифенил)- 1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	8	3,428	396.1
97		6'-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	10	1,768	308.1
98		5-(1-Циано-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-6'-ил)-N-	10	1,857	362.1

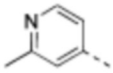
Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
		метилпиколинамид			
99		6'-(2-(Бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	3,197	410.1
100		4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N-метилбензамид	8	2,306	361.2
101		6'-(5-Изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	3,302	376.2
102		6'-(3-((2-Хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	11	3,134	444.1
103		6'-(6-Метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,570	335.1
104		6'-(5-Фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	3,185	380.2

Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
105		6'-(3-Метил-1H-индазол-6-ил)- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	8	2,564	358.2
106		6'-(4-(4-Метилпиперазин-1- карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	8	2,032	430.2
107		6'-(1-Метил-1H-индазол-5-ил)- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	8	2,551	358.2
108		6'-(5-Метил-1H-индазол-4-ил)- 2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-1-карбонитрил	8	2,586	358.2
109		N-(3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-6'- ил)фенил)циклопропансульфон амид	8	2,651	423.1
110		4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'- дигидро-2'H- спиро[пирролидин-3,3'- хинолин]-6'-ил)-N,N- диметилбензамид	10	1,976	375.1
111		2'-Оксо-6'-(пиримидин-5-ил)- 1',4'-дигидро-2'H-	10	1,573	306.1

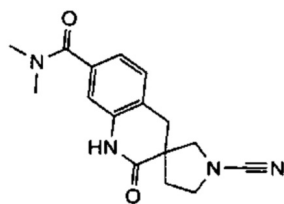
Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
		спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил			
112		N-(3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид	8	2,382	361.1
113		N-(4-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид	8	2,315	361.2
114		6'-(3-(4-Метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,049	430.2
115		6'-(1-Метил-1H-пиррол-2-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,671	307.1
116		6'-(4-(Морфолиносulфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,612	453.1
117		6'-(3,5-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	1,660	322.1

Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
118		2'-Оксо-6'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	11	1,886	387.2
119		N-(2-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамид	10	1,874	361.1
120		6'-(4-(Морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,347	417.2
121		6'-(3-(Морфолиносulьфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	2,207	470.2
122		6'-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	1,538	335.1
123		6'-(2-Метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	2,750	375.1

Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
124		6'-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	2,324	323.2
125		6'-(2-Хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	3,215	422.1
126		6'-(4-(4-Метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	1,966	402.3
127		N-Бензил-4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)бензамид	10	2,769	437.2
128		6'-(3-Метил-1H-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	10	1,984	308.2
129		6'-(4-(Морфолинометил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	1,906	403.3
130		3-(1-Циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)бензамид	10	2,275	375.1

Пример	R	Название	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+
		хинолин]-6'-ил)-N,N-диметилбензамид			
131		6'-(2-Метилтиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	8	1,706	319.2

Пример 46 1-Циано-N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид



Стадия а. К перемешиваемому раствору трет-бутил-7'-бром-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (Промежуточное соединение В; 0,75 г, 1,967 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли ацетат натрия (0,81 г, 9,837 ммоль) и комплекс PdCl₂(dppf) DCM (0,32 г) при к.т. в автоклаве. Реакционную смесь нагревали при 120°C под давлением 30 кг монооксида водорода в течение 4 суток. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целит hyflow и промывали MeOH (5 x 30 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (38% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-7'-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1,7'-дикарбоксилата (0,37 г, 1,025 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,159 мин, MS: ES+ 305.08 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, J=9,6 Гц, 1H), 3.35-3.36 (m, 2H), 2.96-3.11 (m, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H), 1.39 (d, J=4,8 Гц, 9H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-7'-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1,7'-дикарбоксилата (0,35 г, 0,969 ммоль) в смеси THF:вода (1:1; 20 мл) добавляли NaOH (0,077 г, 1,939 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакцию смесь подкисляли разбавленным HCl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 x 50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоновой кислоты (0,26 г, 0,749 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,929 мин, MS: ES+ 291.1 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 12.92 (br s, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.54-3.59 (m, 1H), 3.22-3.34 (m, 2H), 2.95-3.10 (m, 3H), 1.99-2.01 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 1H), 1.38 (d, J=4,4 Гц, 9H).

Стадия в. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,72 ммоль) в THF (10 мл) добавляли HATU (0,41 г, 1,08 ммоль) и DIPEA (0,185 г, 1,44 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин. К реакционной смеси

добавляли раствор диметиламина (2 М в THF; 0,72 мл, 1,44 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакцию смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл). Органическую фазу

отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (80% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-7'-(диметилкарбамоил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (0,26 г, 0,696 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,909 мин, MS: ES+

318.18 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.36 (s, 1H), 7.23 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.36-3.69 (m, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 8 H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

Стадия г. К перемешиваемому раствору трет-бутил-7'-(диметилкарбамоил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбоксилата (0,25 г, 0,669 ммоль)

в THF (3 мл) по каплям добавляли TFA (0,25 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Полученное неочищенное вещество промывали гексаном и сушили под вакуумом с получением N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид TFA соли (0,21 г, 0,542 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,289 мин,

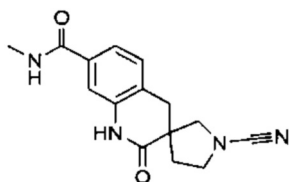
MS: ES+ 274.21; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.6 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.99 (d, 1,2 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.66 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 3.16 (t, J=7,6 Гц, 2H), 3.00-3.06 (m, 1H), 2.91-2.97 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H).

Стадия д. К перемешиваемому раствору 1 N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид TFA соли (0,2 г, 0,516 ммоль) в THF (12 мл) добавляли K₂CO₃ (0,356 г, 2,584 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь

перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученную реакцию смесь фильтровали, промывали THF (30 мл) и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (колонку набивали в гексане; градиент EtOAc постепенно увеличивали до 100%) с получением 1-циано-N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид (0,13 г, 0,435 ммоль). LCMS: Способ 2, 2,833 мин, MS: ES+ 299.21; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ

м.д. 10.46 (s, 1H), 7.24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.97 (dd, J=1,6 Гц, 7,6 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.69 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.24 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.05 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2.91-2.97 (m, 6H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.74-1.81 (m, 1H).

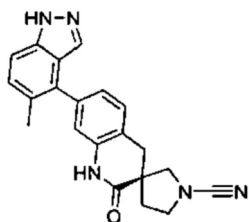
Пример 47 1-Циано-N-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамид



Стадии а-д. Указанное в заголовке соединение синтезировали с использованием процедуры, сходной с Примером 46 с использованием метиламина (2М в THF) на стадии в. LCMS: Способ 2 RT 2,493 мин, MS: ES+ 285.27; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.47 (s, 1H), 8.35 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.26 (d, J=8 Гц, 1H), 3.68 (d, J=9,6 Гц,

1H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.22 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.06 (d, J=16,0 Гц, 1H), 2.95 (d, J=16,4 Гц, 1H), 2.75 (d, J=4,4 Гц, 3H), 1.97-2.03 (m, 1H), 1.74-1.78 (m, 1H).

Пример 132 (R)-7'-(5-Метил-1H-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро [пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил



Стадия а. К раствору 4-бром-2-нитробензальдегида (Номер CAS 5551-12-2; 10,000 г, 43,478 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли изопропилиденмалонат (Номер CAS 2033-24-1; 6,260 г, 43,478 ммоль), диэтил-1,4-дигидро-2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоксилат (Номер CAS 1149-23-1; 11,000 г, 43,478 ммоль) и L-пролин (Номер CAS 147-85-3; 0,99 г, 8,690 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (15% EtOAc в н-гексане) с получением 5-(4-бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (14,500 г, 40,503 ммоль). LCMS: Способ 1, 3,269 мин, MS: ES+ 358.0, 359.0

Стадия б. К раствору 5-(4-бром-2-нитробензил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (14,00 г, 39,106 ммоль) в MeOH (120 мл) добавляли N,N-диметилметилениминия йодид (Номер CAS 33797-51-2; 18,08 г, 97,297 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т. и отгоняли в пониженном давлении. Полученную смесь растворяли в диэтиловом эфире (500 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (3 x 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (15% EtOAc в н-гексане) с получением этил-2-(4-бром-2-нитробензил)акрилата (10,00 г, 31,847 ммоль). Это вещество использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия в. К раствору этил-2-(4-бром-2-нитробензил)акрилата (10,00 г, 31,847 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляли раствор N-(метоксиметил)-N-(триметилсилилметил)бензамина (Номер CAS 93102-05-7; 9,829 г, 41,471 ммоль) в MeCN (20 мл) при 0°C. К реакционной смеси порциями добавляли AgF (4,444 г, 35,030 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали через целит и промывали EtOAc (100 мл). Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (10 x 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (11% EtOAc в н-гексане) с получением метил-1-бензил-3-(4-бром-2-нитробензил)пирролидин-3-карбоксилата (11,500 г, 26,558 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,904, MS:ES+ 433.1, 435.1

Стадия г. К раствору метил-1-бензил-3-(4-бром-2-нитробензил)пирролидин-3-карбоксилата (11,50 г, 26,558 ммоль) в THF (100 мл) добавляли а раствор NH₄Cl (14,20 г, 265,47 ммоль) в воде (100 мл), затем добавляли порошок железа (14,81 г, 265,41 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через целит и промывали EtOAc (5 x 100 мл). Полученный фильтрат разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали в EtOAc (10 x 100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (80-100% EtOAc в н-гексане) с получением 1-бензил-7'-бром-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-он-пиридина (7,140 г, 19,245 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,781, MS: ES+ 371.1, 373.1

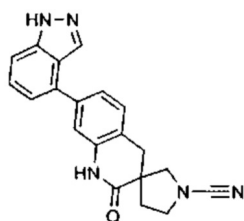
5 Стадия д. К перемешиваемому раствору 1-бензил-7'-бром-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-он-пиридина (0,300 г, 0,801 ммоль) и 5-метил-1H-индазол-4-илбороновой кислоты (Номер CAS 1245816-10-7; 0,214 г, 1,216 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1, 12 мл) добавляли Cs₂CO₃ (0,528 г, 1,624 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали в течение 15 мин, после чего добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,046 г, 0,039 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40-80% EtOAc в н-гексане) с получением 1-бензил-7'-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-она (0,200 г, 0,473 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,783 мин, MS: ES+ 423.52.

10 Стадия е. К раствору 1-бензил-7'-(5-метил-1H-индазол-4-ил)-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-2'-она (0,180 г, 0,426 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,058 г, 0,420 ммоль) и CNBr (0,045 г, 0,426 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (3% MeOH в DCM), также очищали посредством преп. TLC с использованием (3% MeOH в DCM) с получением рацемата целевого соединения (0,037 г, 0,104 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,776 мин, MS: ES+ 358.40, ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13.05 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.45-3.47 (m, 1H), 3.30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H).

Энантиомеры разделяли посредством хиральной очистки SFC с использованием 25%-ного IPA в жидком CO₂ в течение 13 минут на колонке Chiralpak IB 250x20,0 мм, 5 микрон со скоростью потока 70,0 мл/мин и ABPR 100 бар (10 МПа) с получением указанного в заголовке соединения. Абсолютную стереохимию назначали по аналогии с Примером 63. LCMS: Способ 1 RT 1,888 мин, MS: ES+ 358.32; Хиральная HPLC: колонка Chiralpak IB 250x4,6 мм, 5 микрон, скорость потока 1 мл/мин, 6,82 мин, 40%-ный IPA в н-гексане RT 9,26 мин; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13.05 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.56-3.58 (m, 1H), 3.45-3.47 (m, 1H), 3.30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.98-3.02 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H), 1.82-1.87 (m, 1H).

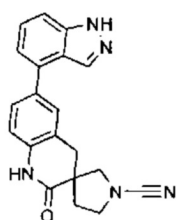
Пример 133 7'-(1H-Индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил



Его получали с использованием сходного способа со стадиями а-е Примера 132 с использованием индазол-4-бороновой кислоты (Номер CAS 1023595-17-6) на стадии д.

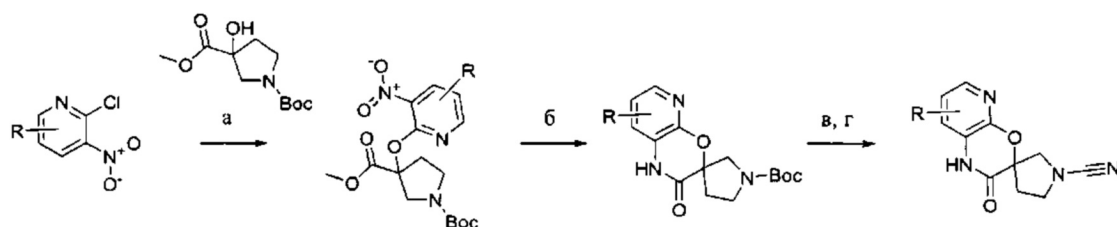
LCMS: Способ 3 RT 3,815 мин, MS: ES+ 343.99; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13.24 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.20 (d, J=7,2 Гц, 1H), 3.73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.28 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H).

Пример 134 6'-(1H-Индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил



Его получали сходным способом с Примером 133 с использованием 5-бром-2-нитробензальдегида (Номер CAS 20357-20-4) на первой стадии. LCMS: Способ 3 RT 3,517 мин, MS: ES+ 344.06; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 13.19 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.40 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7.20 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3.73 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.54-3.62 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.30 (d, J=9,6 Гц, 1H), 3.02-3.17 (m, 2H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 1H).

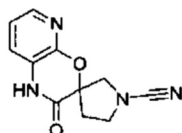
Схема 3



Реагенты и условия: а) Cs₂CO₃, DMF, 60°C; б) Fe, NH₄Cl, THF, вода, 60°C; в) TFA, DCM, 0°C; г) CNBr, K₂CO₃, THF, 0°C

Пример 48 2-Оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

Синтез согласно Схеме 3



Стадия а. К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-нитропиридина (Номер CAS 5470-18-8; 0,5 г, 3,154 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 1-(трет-бутил)-3-метил-3-гидроксипирролидин-1,3-дикарбоксилат (Промежуточное соединение С; 0,62 г, 2,524 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,08 г, 9,463 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при

60°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 70 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток

очищали посредством флэш-хроматографии с использованием нейтрального оксида алюминия (25% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((3-нитропиридин-2-ил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,12 г, 0,327 ммоль). LCMS:

Способ 1, 2,20 мин, MS: ES+ 368.5; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.51 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8.44 (dd, J=1,6 Гц, 4,8 Гц, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 3.97-4.04 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.44-3.48 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((3-нитропиридин-2-ил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,1 г, 0,272 ммоль) в смеси THF:вода (1:1; 10 мл) добавляли порошок железа (0,15 г, 2,724 ммоль) и NH₄Cl (0,15 г, 2,724 ммоль)

при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток

очищали посредством флэш-хроматографии с использованием нейтрального диоксида алюминия (5% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,065 г, 0,213 ммоль). LCMS:

Способ 1, 1,95 мин, MS: ES+ 306.3; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.09 (s, 1H), 7.85 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7.29 (dd, J=1,6 Гц, 7,6 Гц, 1H), 7.09 (dd, J=4,8 Гц, 7,6 Гц, 1H), 3.68-3.76 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.39-3.45 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

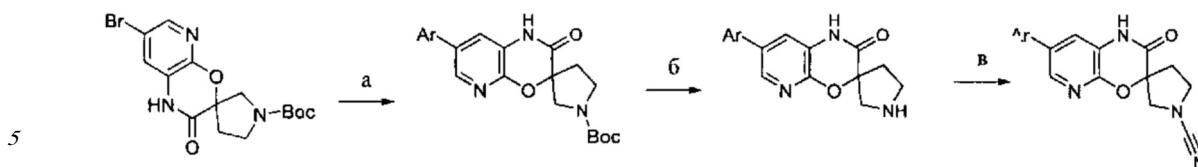
Стадия в. К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,06 г, 0,197 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток азеотропно перегоняли с использованием DCM (3 x 5 мл) и растирали с гексаном (2 x 3 мл) с получением спиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она TFA соли (0,08 г, количественно). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 0,44 мин, MS: ES+ 206.2; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.29 (s, 1H), 9.48 (br, s, 1H), 7.80 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7.33 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.13 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 2H).

Стадия г. К перемешиваемому раствору спиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она TFA соли (0,08 г, 0,25 ммоль) в THF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,17 г, 1,253 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,032 г, 0,301 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Полученную реакционную смесь фильтровали и избыток THF отгоняли в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии с использованием нейтрального диоксида алюминия (5% MeOH в DCM) с получением 2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила (0,04 г, 0,174 ммоль). LCMS: Способ 3, 2,40 мин, MS: ES+ 231.1; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.18 (s, 1H), 7.87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.30 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7.10 (dd, J=4,8 Гц, 7,2 Гц, 1H), 3.86 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.71 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3.57-3.67 (m, 2H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.21-2.25 (m, 1H).

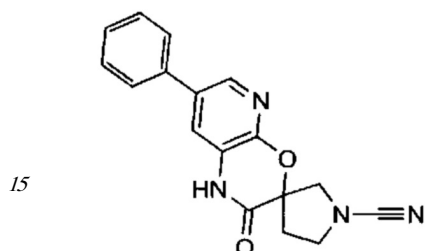
Схема 4



Реагенты и условия: а) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-диоксан, вода; б) TFA, DCM; в) цианогенбромид, K_2CO_3 , THF

Пример 49 2-Оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

10



Стадия а. К перемешиваемому раствору трет-бутил-7-бром-2-оксо-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (Промежуточное соединение D; 0,25 г, 0,651 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (4:1; 10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,423 г, 1,301 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали в течение 20 мин, после чего добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,075 г, 0,065 ммоль) и фенилбороновую кислоту (0,158 г, 1,301 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали рассолом (20 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,22 г, 0,783 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,328 мин, MS: ES+ 382.3; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.50 (t, J=7,6 Гц, 3H), 7.41 (d, J=1,2 Гц, 1H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.44-3.51 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H), 1.42 (d, J=10,0 Гц, 9H).

20

25

30

Стадия б. К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,21 г, 0,551 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,05 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток азеотропно отгоняли с DCM (2 x 20 мл). Полученное вещество промывали диэтиловым эфиром (2 x 20 мл) и сушили под вакуумом с получением 7-фенилспиро[пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она TFA соли (0,21 г, 0,531 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,578 мин, MS: ES+ 282.18.

35

40

Стадия в. К перемешиваемому раствору 7-фенилспиро[пиридо[2,3-б][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она TFA соли (0,2 г, 0,506 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,208, 1,517 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Цианогенбромид (0,063 г, 0,607 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенную органическую фазу

45

отделяли и промывали рассолом (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (1,4% MeOH в DCM) с получением

2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила (0,085 г, 0,278 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,855 мин, MS: ES+ 307.37; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 11.28 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7.62 (d, $J=1,2$ Гц, 2H), 7.50 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 7.41 (J=7,6 Гц, 1H), 3.88 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.77 (dd, $J=1,2$ Гц, 11,2 Гц, 1H), 3.60-3.72 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H).

Соединения в Таблице 4 получали сходным образом с Примером 49.

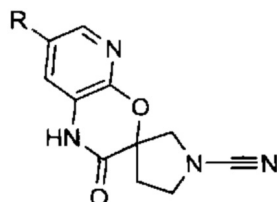




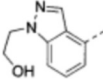
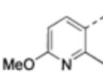


Таблица 4

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.
50		7-(4- Цианофенил)-2- оксо-1,2- дигидроspиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил	126747-14-6	2	3.38	332.1 3	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, $J=2$ Гц, 1 H), 7.96 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 7.84 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H), 7.54 (d, $J=2,4$ Гц, 1 H), 3.89 (d, $J=11,2$ Гц, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, $J=11,2, 1,2$ Гц, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
51		7-(3- Цианофенил)-2- оксо-1,2-	150255-96-2	2	3.39	332.0 8	11.34 (s, 1 H), 8.27 (d, $J=2$ Гц, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, $J=8$ Гц, 1 H), 7.88 (d, $J=8,8$ Гц, 1 H), 7.70 (t, $J=7,6$ Гц, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d,

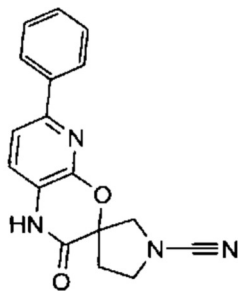
Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.
		дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил					$J=10,8$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J=11,2$ Гц, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
52		7-(4- Фторфенил)-2- оксо-1,2- дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил	1765-93-1	2	3.53	325.1 4	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, $J=2$ Гц, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, $J=11,2$ Гц, 1 H), 3.76 (d, $J=11,6$ Гц, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).
53		7-(3- Фторфенил)-2- оксо-1,2-	768-35-4	2	3.64	325.0 9	11.29 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=2,4$ Гц, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, $J=11,2$ Гц, 1 H), 3.77 (d, $J=11,6$ Гц, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H),

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.
		дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил					2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
135		7-(1H-Индазол- 4-ил)-2-оксо-1,2- дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил	1023595-17- 6	3	2.826	346.9 8	13.33 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, $J=2,4$ Гц, 1 H), 7.59 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7.45 (t, $J=8,4$ Гц, 1 H), 7.24 (d, $J=6,8$ Гц, 1 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).
136		7-(1-Метил-1H- индазол-4-ил)-2- оксо-1,2- дигидроспиро[п	1001907-60- 3	3	2.988	361.1 0	11.23 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=2,0$ Гц, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.51 (t, $J=8,0$ Гц, 1 H), 7.28 (d, $J=7,2$ Гц, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H),

Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.
		иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил					2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).
137		7-(1-(2- Гидроксиэтил)- 1H-индазол-4- ил)-2-оксо-1,2- дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил	Промежуточ ное соединение F	3	2.596	391.1 5	11.24 (s, 1 H), 8.20 (d, J= 2,0 Гц, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7.62 (d, J= 2,0 Гц, 1 H), 7.46 (t, J= 8,4 Гц, 1 H), 7.23 (d, J= 7,2 Гц, 1 H), 4.86 - 4.88 (m, 1 H), 4.46 - 4.49 (m, 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.77 - 3.83 (m, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H).
138		7-(6-Метокси-2- метилпиридин- 3-ил)-2-оксо-1,2- дигидроспиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил	459856-12-3	3	3.107	352.1 0	11.24 (s, 1 H), 7.86 (d, J= 2,0 Гц, 1 H), 7.58 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7.24 (d, J= 2,0 Гц, 1 H), 6.74 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 3.88 - 3.90 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H),

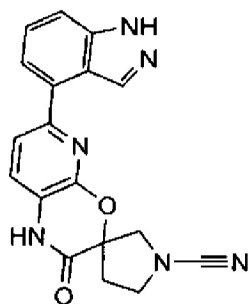
Пример	R	Название	Номер CAS бороновой кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.
		дигидроspиро[п иридо[2,3- b][1,4]оксазин- 3,3'- пирролидин]-1'- карбонитрил					3.76 - 3.79 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

Пример 54 2-Оксо-6-фенил-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



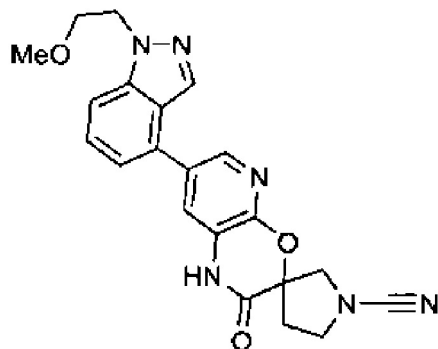
Это соединение получали сходным способом с Примером 49 с использованием Промежуточного соединения G и 2,6-дихлор-3-нитропиридина. LCMS: Способ 2 RT 3,624 мин, MS: ES+ 307.21; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.: 11.25 (s, 1H), 7.97 (d, J= 7,6 Гц, 2H), 7.69 (d, J= 8 Гц, 1H), 7.36-7.48 (m, 4 H), 3.89 (d, J= 11,2 Гц, 1H), 3.78 (d, J= 11,2 Гц, 1H), 3.64-3.68 (m, 2H), 2.39-2.41 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H).

Пример 139 6-(1H-Индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



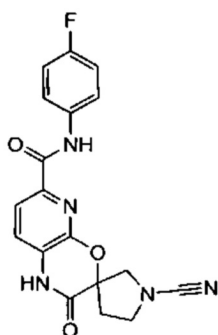
Это соединение получали сходным способом с Примером 135 с использованием Промежуточного соединения G и 2,6-дихлор-3-нитропиридина. LCMS: Способ 3 RT 2,947 мин, MS ES+ 347.05; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 13.20 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.80 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.63 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H).

Пример 140 7-(1-(2-Метоксиэтил)-1H-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



Это соединение получали сходным способом с Промежуточным соединением F / Примером 137 с использованием 2-бромэтилметилового простого эфира (Номер CAS 6482-24-2). LCMS: Способ 3 RT 3,072 мин, MS: ES+ 405.15; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 11.26 (s, 1H), 8.23 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7.64 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7.48 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7.26 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4.61-4.63 (m, 2H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.77-3.90 (m, 3H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.41-2.44 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H).

Пример 141 1'-Циано-М-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид



Стадия а. К раствору трет-бутил-6-бром-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (Промежуточное соединение G; 0,300 г, 0,783 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) добавляли NaOAc (0,322 г, 3,912 ммоль) при к.т., полученный в автоклаве. Реакционную смесь дегазировали в течение 30 мин, после чего добавляли комплекс PdCl₂(dppf) DCM (0,046 г, 0,039 ммоль) при к.т. и применяли

давление 25 кг/см² Н₂ в автоклаве. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 48 ч. Полученную реакционную смесь объединяли с одной другой партией, полученной в таком же размере идентичным способом. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Полученный фильтрат концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (1,7% MeOH в DCM) с получением Г-(трет-бутил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1',6-дикарбоксилата (0,400 г, 1,102 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,658 мин, MS: ES+ 364.58 [M+1].

Стадия б. К раствору 1'-(трет-бутил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1',6-дикарбоксилата (0,400 г, 1,102 ммоль) в смеси THF: вода (1:1, 5 мл) добавляли NaOH (0,088 г, 2,203 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и подкисляли с помощью насыщенного раствора лимонной кислоты. Полученную смесь экстрагировали в EtOAc (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением 1'-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоновой кислоты (0,350 г, 1,003 ммоль). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 1,507 мин. MS: ES+ 350.60 [M+1]

Стадия в. К раствору 1'-(трет-бутоксикарбонил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоновой кислоты (0,330 г, 0,945 ммоль) в THF (5 мл) добавляли HATU (0,538 г, 1,418 ммоль) и DIPEA (0,244 г, 1,890 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 4-фторанилин (Номер CAS 371-40-4; 0,126 г, 1,134 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (2,2% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,250 г, 0,565 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,059 мин, MS: ES+ 443.70 [M+1]

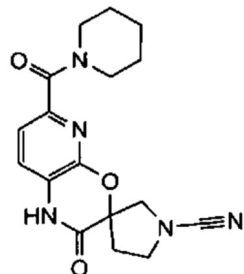
Стадия г. К раствору трет-бутил-6-((4-фторфенил)карбамоил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,250 г, 0,565 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (1,25 мл, 5 V) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток совместно отгоняли с MTBE (3x5 мл). Полученный остаток растирали с MTBE (2x5 мл). Полученный остаток сушили в высоком вакууме с получением N-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамида TFA соли (0,250 г). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 1, 1,406 min., MS: ES+ 343.50 [M+1]

Стадия д. К раствору N-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамида TFA соли (0,250 г, 0,548 ммоль) в THF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,234 г, 1,695 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали CNBr (0,058 г, 0,547 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем выливали в воду (50 мл). Полученный осадок собирали путем фильтрации и сушили под высоким

вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (0,150 г, 0,408 ммоль).

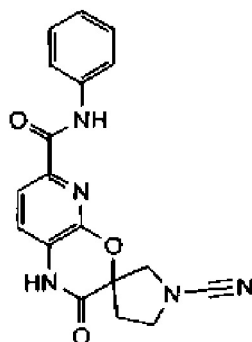
LCMS: Способ 3 RT 3.558 мин, MS ES- 366.05; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.: 11.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.85-7.86 (m, 3H), 7.43-7.45 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.29-2.33 (m, 1H).

Пример 142 2-Оксо-6-(пиперидин-1-карбонил)-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



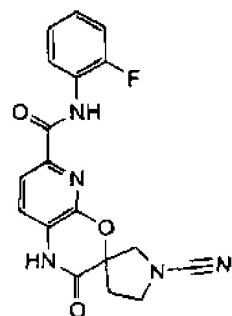
Это соединение получали сходным способом с Примером 141 с использованием пиперидина на стадии в. LCMS: Способ 2 RT 2,859 мин, MS ES+ 342.42; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.: 11.34 (s, 1H), 7.36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.75-3.77 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 6H), 2.36-2.42 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 1.45-1.61 (m, 6H).

Пример 143 1'-Циано-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид



Это соединение получали сходным способом с Примером 141 с использованием анилина на стадии в. LCMS: Способ 3 RT 3,337 мин, MH+ ES- 348.05; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ м.д.: 11.55 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 7.85-7.90 (m, 3H), 7.47 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.34 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7.10 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H).

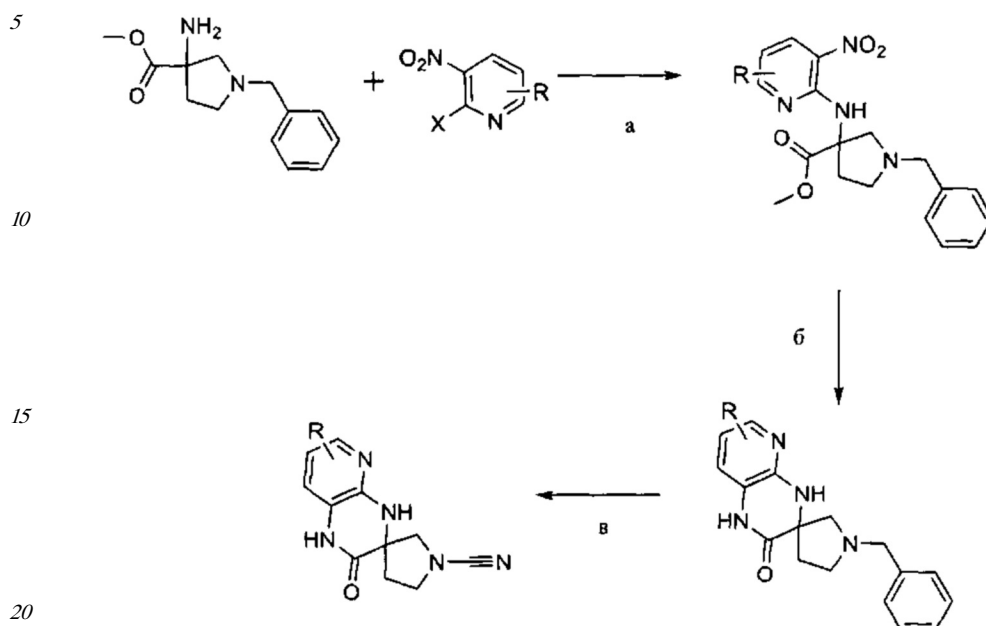
Пример 144 1'-Циано-N-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамид



Это соединение получали сходным способом с Примером 141 с использованием 2-фторанилина на стадии в. LCMS: Способ 3, RT 3,392 мин, MS ES- 366.05; ^1H -ЯМР (400

МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.58 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 7.89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.48 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.65-3.71 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.33-2.36 (m, 1H).

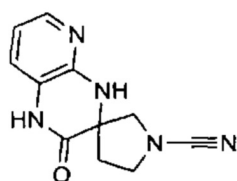
Схема 5



Реагенты и условия: а) K₂CO₃, толуол; б) Fe, NH₄Cl, THF, вода; в) CNBr, K₂CO₃, THF

Пример 55 2-Оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

Синтез согласно Схеме 5



Стадия а. К перемешиваемому раствору метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение А; 0,3 г, 1,280 ммоль) и 2-фтор-3-нитропиридина (Номер CAS 1480-87-1; 0,236 г, 1,665 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли K₂CO₃ (0,265 г, 1,921 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (10-15% EtOAc в гексане) с получением метил-1-бензил-3-((3-нитропиридин-2-ил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (0,17 г, 0,477 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,82 мин, MS: ES+ 357.3; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.45-8.47 (m, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 7.90 (br, s, 1H), 7.33 (d, J=4,4 Гц, 4 H), 7.23-7.28 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.74-6.77 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2.90 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2.83-2.89 (m, 1H), 2.55-2.62 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору метил-1-бензил-3-((3-нитропиридин-2-ил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (0,19 г, 0,534 ммоль) в THF (5 мл) добавляли раствор хлорида аммония (0,285 г, 5,331 ммоль) в воде (5 мл) при к.т. Добавляли порошок железа (0,29 г, 5,337 ммоль) при к.т. и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл).

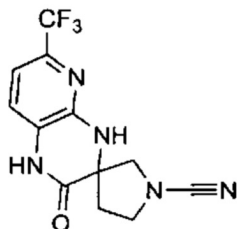
Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2% MeOH в DCM) с получением 1'-бензил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-2-она (0,08 г, 0,272 ммоль). LCMS:

Способ 1, 1,39 мин, MS: ES+ 295.5; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10.46 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=1,6$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 7.30-7.31 (m, 4 H), 7.21-7.24 (m, 1 H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 6.60-6.63 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.84-2.87 (m, 1H), 2.63 (q, $J=9,6$ Гц, 2H), 2.38-2.43 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 1H).

Стадия в. К перемешиваемому раствору 1'-бензил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-2-она (0,07 г, 0,238 ммоль) в THF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,066 г, 0,476 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,025 г, 0,238 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

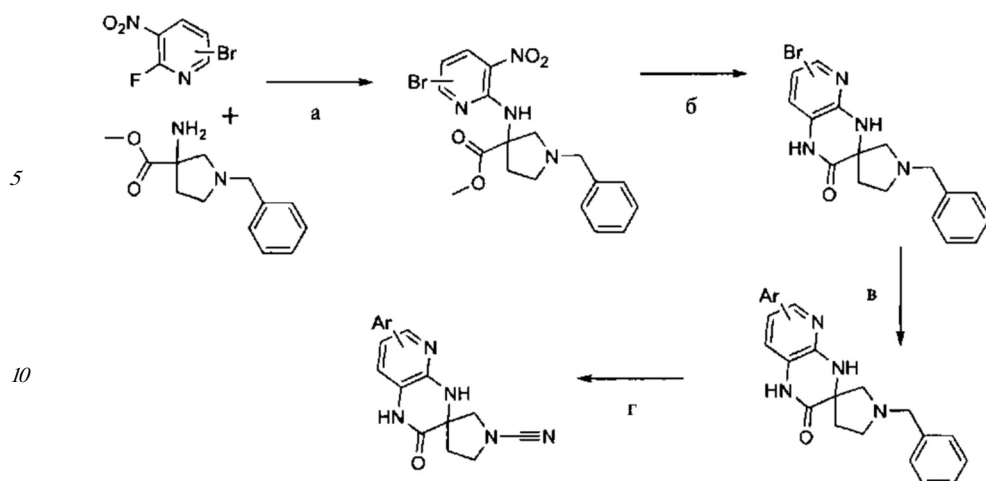
Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (2% MeOH в DCM) с получением 2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила (0,03 г, 0,131 ммоль). LCMS: Способ 3, 2,44 мин, MS: ES+ 230.0; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10.71 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=1,6$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.02 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6.65-6.69 (m, 1H), 3.78 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.46 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 3.26-3.29 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H).

Пример 56 2-Оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



Это соединение получали с использованием сходной процедуры с Примером 55 с использованием 2-хлор-3-нитро-6-трифторметилпиридина (Номер CAS 117519-08-1) на стадии а. LCMS: Способ 2, 3,439 мин, MS: ES+ 298.18; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 11.08 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 3.80 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.37 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 2.33-2.42 (m, 1H), 1.96-2.02 (m, 1H).

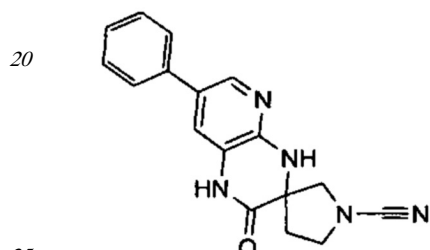
Схема 6



Реагенты и условия: а) K_2CO_3 , толуол; б) Fe, NH_4Cl , THF, вода; в) $ArB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3 , 1,4-диоксан, вода; г) $CNBr$, K_2CO_3 , THF

Пример 57 2-Оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

Это соединение получали согласно схеме 6



Стадии а-б. Их осуществляли с использованием сходной процедуры со стадиями а и б Примера 55 с использованием 5-бром-2-фтор-3-нитропиридина (Номер CAS 886372-98-1) на стадии а.

Стадия в. Ее осуществляли с использованием сходной процедуры со стадией а Примера 4 с использованием фенолбороновой кислоты.

Стадия г. Указанное в заголовке соединение образовывалось с использованием сходной процедуры со стадией в Примера 55. LCMS: Способ 3, 3,616 мин, MS: ES+ 306.0; 1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д.: 10.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37-7.57 (m, 5 H), 7.29-7.37 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.69-3.70 (m, 1H), 3.48-3.49 (m, 1H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.33-2.35 (m, 1H), 1.99-2.00 (m, 1H).

Соединения в Таблице 5 получали сходным образом с Примером 57.

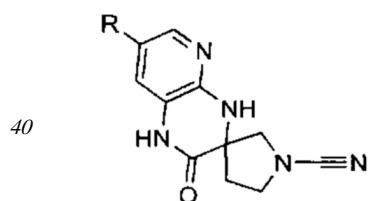
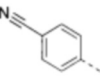
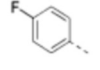
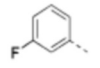
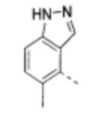
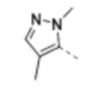
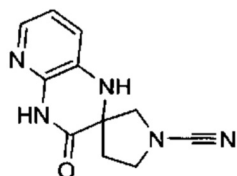


Таблица 5

Пример	R	Название	Номер CAS бороново й кислоты	Способ LCMS	LCMS RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
58		7-(4-Цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	126747-14-6	2	3,223	ES-329.08	10.89 (s, 1 H), 8.15 (d, J=2,4 Гц, 1 H), 7.89 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8,4 Гц, 2 H), 7.31 (d, J=2 Гц, 1 H), 3.82 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.38 - 3.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H).
59		7-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	1765-93-1	3	3,693	324.03	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
60		7-(3-Фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	768-35-4	3	3,751	323.96	10.83 (s, 1 H), 8.08 (d, J=2 Гц, 1 H), 7.67(s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2 Гц, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, J=14,4 Гц, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
145		7-(5-Метил-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	1245816-10-7	3	2,665	ES-358.10	13.04 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.77 (d, J= 2,0 Гц, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, J= 8,4 Гц, 1 H), 7.29 (d, J= 8,8 Гц, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.86 (d, J= 10,0 Гц, 1 H), 3.72 - 3.73 (m, 1 H), 3.50 - 3.52 (m, 1 H), 3.43 (d, J= 10,0 Гц, 1 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H).
146		7-(1,4-Диметил-1Н-пиазол-5-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	1047644-76-7	3	2,367	ES-322.10	10.73 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 (d, J= 10,4 Гц, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H).

Пример 61 3-Оксо-3,4-дигидро-1Н-спиро[пиrido[2,3-б]пиазин-2,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



Это соединение синтезировали с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 57 с использованием 3-фтор-2-нитропиридина на стадии а.

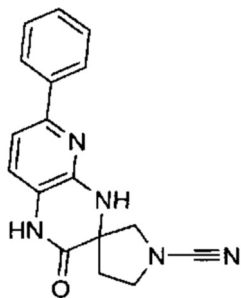
LCMS: Способ 2 RT 2,247 мин, MS: ES+ 230.25; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.02 (s, 1H), 7.65 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7.06 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.76 (s, 1H),

3.78 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.29 (d, J=10,0 Гц, 1H), 2.21-2.36 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H).

Пример 147 2-Оксо-6-фенил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил

5

10



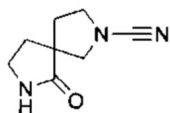
Это соединение получали с использованием сходной процедуры с Примером 57 с использованием 6-бром-2-хлор-3-нитропиридина (Номер CAS 1430341-84-6) на стадии

15

а. LCMS: Способ 2, MS: 3,675 мин, ES+ 306.32; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.81 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7.10 (d, J=7,6 Гц, 1H), 3.80 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.39 (d, J=10,4 Гц, 1H), 2.31-2.37 (m, 1H), 1.96-2.03 (m, 1H).

20

Пример 62 6-Оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил



25

Стадия а. К раствору трет-бутил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (Номер CAS 1194376-44-7; 0,2 г, 0,83 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли TFA (0,19 мл, 2,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток азеотропно отгоняли с DCM (2x5 мл). Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2x5 мл) с получением 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,31 г, количественно). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 4, 2,26 мин, MS: ES+ 140.9; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 5.01 (br s, 1H), 3.34-3.41 (m, 2H), 3.20-3.32 (m, 4H), 3.12-3.18 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H).

30

Стадия б. К раствору 2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,30 г, 1,10 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,48 г, 3,50 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. К реакционной смеси добавляли Цианогенбромид (0,15 г, 1,40 ммоль) при 0°C.

35

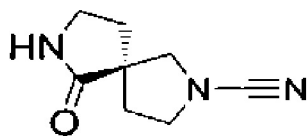
Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали смесью 25% IPA:CHCl₃ (5 x 40 мл).

40

Объединенную органическую фазу собирали, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением неочищенного вещества (0,186 г), которое очищали посредством препаративной HPLC; подвижная фаза: (А) 10 mM Ацетат аммония в воде (В) 100% MeCN, колонка: Phenomenex Luna C8 (250x21,2) мм, 5 мкм, скорость потока: 17 мл/мин давала указанное в заголовке соединение (0,088 г, 0,53 ммоль). LCMS: Способ 7, 3,192 мин, MS: ES+ 166.00; Хиральная HPLC: способ 5, RT 4,81 мин, 6.01 мин; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.87 (s, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H).

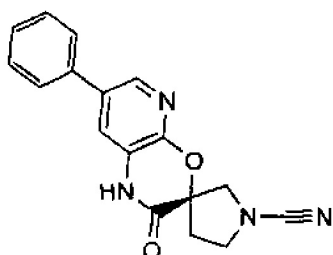
45

Пример 63 (R)-6-Оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил



Пример 62 подвергали энантиомерному разделению с использованием препаративной HPLC; подвижная фаза: (А) 0,1%-ная муравьиная кислота в н-гексане, (В) 0,1%-ная муравьиная кислота в IPA, колонка: CHIRALPAK IC SFC (250x21) мм, 5 мкм, скорость потока: 15 мл/мин, с получением двух энантиомерных продуктов, Хиральная HPLC: способ Е, 4,53 мин, 6,00 мин. Абсолютную стереохимию назначали путем рентгеновской кристаллографии. LCMS: Способ 7, 3,16 мин, MS: ES+ 166.0; Хиральная HPLC: способ 5, 4,53 мин; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 7.87 (s, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.38-3.45 (m, 1H), 3.31-3.36 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H).

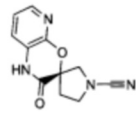
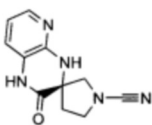
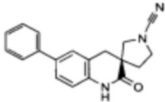
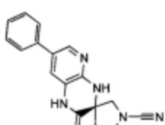
Пример 64 (S)-2-Оксо-7-фенил-1,2-дигидроspиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



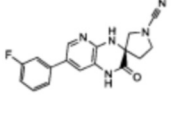
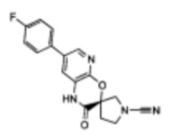
Пример 49 подвергали энантиомерному разделению с использованием Chiral SFC; подвижная фаза: (А) Жидкий диоксид углерода (жидк. CO₂) и (В) IPA:MeCN (50:50), колонка: CHIRALCEL OJ-H 250x21,0 мм, 5 микрон, поток через колонку составлял 75,0 мл/мин и АВРР составляло 100 бар (10 Мпа), с получением двух энантиомерных продуктов, Хиральная HPLC: колонка CHIRALART SA 250x4,6 мм 5 мкм, 100% MeOH, 6,82 и 8,37 мин. Абсолютную стереохимию назначали по аналогии с Примером 63. LCMS: Способ 2, 3,570 мин, MS: ES- 305.07; Хиральная HPLC: колонка CHIRALART SA 250 x 4,6 мм 5 мкм, 6,82 мин, 100% MeOH; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 11.27 (s, 1H), 8.17 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7.62 (d, J=7,2 Гц, 2H), 7.48-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, J=7,2 Гц, 1H), 3.88 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.76 (d, J=11,2 Гц, 1H), 3.62-3.69 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.28-2.32 (m, 1H).

Отдельные энантиомеры в Таблице 6 отделяли от их рацематов сходным образом с Примером 64.

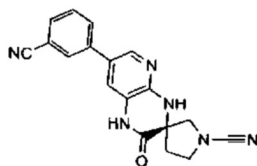
Таблица 6

Пример	Структура	Название	Номер рацемического примера	Способ хиральной HPLC	Хиральная HPLC RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
65		(S)-2-Оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	48	CHIRALAR T SA 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA: MeCN (50:50)	9.92	230, 93	11.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,6 Гц, 1 H), 7.30 (dd, <i>J</i> =7,6, 1,6 Гц, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 3.86 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.25 (m, 1 H).
66		(S)-2-Оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3- <i>b</i>]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	55	CHIRALPA K IC 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA: MeCN (50:50)	4.12	229, 93	10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,2 Гц, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1 H), 6.65 - 6.68 (m, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1,90 - 1.97 (m, 1 H).
67		(R)-2'-Оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрил	41	CHIRALAR T SA 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	7.75	304, 41	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> =8,0 Гц, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, <i>J</i> =16,0 Гц, 1 H), 2.98 (d, <i>J</i> =16,0 Гц, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1,77 - 1.84 (m, 1 H).
68		(S)-2-Оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3- <i>b</i>]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	57	CHIRALAR T SA 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	6.6	306, 07	10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 1,94 - 2.01 (m, 1 H).

Пример	Структура	Название	Номер рацемического примера	Способ хиральной HPLC	Хиральная HPLC RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
69		(S)-7-(3-Фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	53	CHIRALPA К IC 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	16.85	325, 09	11.28 (s, 1 H), 8.23 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> =11,6 Гц, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
70		(S)-7-(4-Цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	50	CHIRALPA К OJ-H 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: 0,3%-ный диэтиламин в IPA:MeCN	11.88	332, 28	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, <i>J</i> =2 Гц, 1 H), 7.96 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2 H), 7.84 (d, <i>J</i> =8,4 Гц, 2 H), 7.54 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, <i>J</i> =11,2, 1,2 Гц, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
71		(S)-7-(3-Цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро [пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	51	CHIRALPA К OJ-H 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	5.04	332, 18	11.37 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> =2 Гц, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =8 Гц, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 1 H), 7.70 (t, <i>J</i> =7,6 Гц, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, <i>J</i> =10,8 Гц, 1 H), 3.77 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
72		(S)-7-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3- <i>b</i>]пиазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	59	CHIRALPA К OJ-H 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	10.63	323, 84	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, <i>J</i> =10,4 Гц, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).

Пример	Структура	Название	Номер рацемического примера	Способ хиральной HPLC	Хиральная HPLC RT (мин)	MS ES+	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.
73		(S)-7-(3-Фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	60	CHIRALPA К ОJ-H 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	7.4	324, 20	10.85 (s, 1 H), 8.08 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2,0 Гц, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, J=14,4 Гц, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
74		(S)-7-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидро-спиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил	52	CHIRALPA К ОJ-H 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA	10.92	325, 24	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2 Гц, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J=11,2 Гц, 1 H), 3.76 (d, J=11,6 Гц, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).

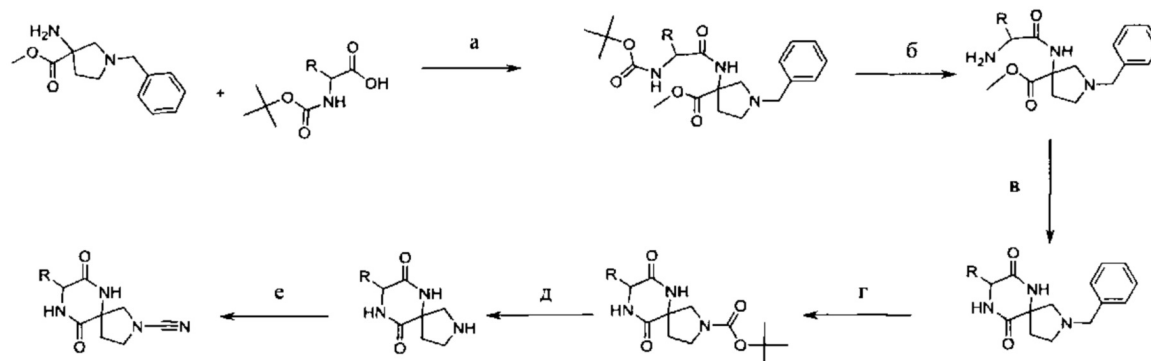
Пример 75 (S)-7-(3-Цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2H-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



Синтезировали с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 70, с использованием 3-цианофенилбороновой кислоты (Номер CAS 150255-96-2). LCMS: Способ 3, 3,598 мин, MS: ES+ 330.89; Хиральная HPLC, колонка

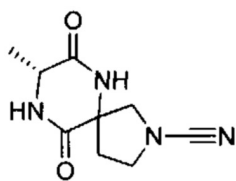
CHIRALPAK IC 250x4,6 мм 5 мкм Подвижная фаза: IPA : MeCN (50:50) RT 4.72; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 10.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87 (d, J=6,8 Гц, 1 H), 7.72-7.82 (m, 2 H), 7.61-7.65 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.79-3.82 (m, 1 H), 3.65-3.76 (m, 1 H), 3.47-3.49 (m, 1 H), 3.48-3.43 (m, 1 H), 2.28-2.35 (m, 1 H), 1.91-2.03 (m, 1 H).

Схема 7



Реагенты и условия: а) HATU, DIPEA, THF; б) TFA, DCM; в) TBD, THF; г) Pd(OH)₂, полиметилгидроксисилан, (Вос)₂O, EtOH; д) TFA, DCM; е) CNBr, K₂CO₃, THF

Пример 76 (8R)-8-Метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил



5

Стадия а. К раствору Вос-D-аланина (Номер CAS 7764-95-6; 1,63 г, 8,615 ммоль) в THF (32,6 мл) добавляли NATU (4,09 г, 10,775 ммоль) и DIPEA (3,75 мл, 21,55 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата TFA соли (Промежуточное соединение Е; 2,50 г, 7,181 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (65% EtOAc в гексане) с получением метил-1-бензил-3-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)пирролидин-3-карбоксилата (2,30 г, 5,675 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,67 мин, MS: ES+ 406.7.

15

Стадия б. К раствору метил-1-бензил-3-((R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропанамидо)пирролидин-3-карбоксилата (2,30 г, 5,675 ммоль) в DCM (23 мл) добавляли TFA (4,6 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением метил-3-((R)-2-аминопропанамидо)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата TFA соли (2,5 г, количественный). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 4, 3,542 мин, MS: ES+ 306.07.

20

25

Стадия в. К раствору метил-3-((R)-2-аминопропанамидо)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата TFA соли (2,5 г, 5,966 ммоль) в THF (25 мл) добавляли TBD (1,66 г, 11,933 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (60%-ный EtOAc в гексане) с получением (8R)-2-бензил-8-метил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,90 г, 3,296 ммоль). LCMS: Способ 3, 3,04 мин, MS: ES+ 274.5.

30

35

Стадия г. К раствору (8R)-2-бензил-8-метил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,40 г, 1,464 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (50%-ная влажность) (0,40 г) при к.т. К реакционной смеси по каплям добавляли поли (метилгидросилоксан) (0,40 г) при к.т., затем добавляли $(\text{Вос})_2\text{O}$ (0,672 мл, 2,928 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь объединяли с одной другой партией того же размера, полученной идентичным способом, и реакционную смесь фильтровали через набивку целита и промывали MeOH (3×100 мл). Полученный фильтрат концентрировали в пониженном давлении.

40

Полученную смесь выливали в насыщенный NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-(8R)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (0,50 г, 1,765 ммоль). LCMS: Способ

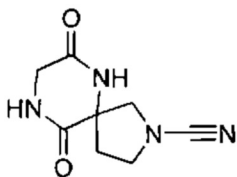
45

1, 1,70 мин, MS: ES+ 284.2.

Стадия д. К раствору трет-бутил-(8R)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (0,20 г, 0,706 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (0,4 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×2 мл) с получением (8R)-8-метил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона TFA соли (0,25 г, количественный). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 3, 0,803 мин, MS: ES+ 184.1, 0,88 мин.

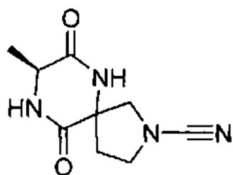
Стадия е. К раствору (8R)-8-метил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона TFA соли (0,25 г, 0,841 ммоль) в смеси THF : DMF (9:1) (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,35 г, 2,525 ммоль) при к.т. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,107 г, 1,009 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (4,3% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (0,10 г, 0,480 ммоль). LCMS: Способ 3, 1,306 мин, MS: ES+ 209.06, 1,52 мин, MS: ES+ 209.1; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8.61 (s, 2 H), 8.40 (s, 2 H), 4.01-4.04 (m, 2 H), 3.77 (d, J=10 Гц, 1 H), 3.32-3.79 (m, 7 H), 2.37-2.50 (m, 1 H), 2.26-2.33 (m, 1 H), 1.92-2.06 (m, 2 H), 1.23-1.28 (m, 6 H).

Пример 77 7,10-Диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил



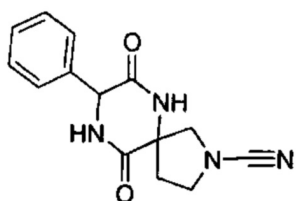
Это соединение синтезировали с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 76, с использованием Вос-L-глицина на стадии а. LCMS: Способ 7, 2,89 мин, MS: ES+ 195.2; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.69 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 0.71 (d, J=10,4 Гц, 1 H), 3.60 (q, J=7,2 Гц, 1 H), 3.51-3.55 (m, 1 H), 3.47 (d, J=14,8 Гц, 1 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 1.96-2.03 (m, 1 H).

Пример 78 (8S)-8-Метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил



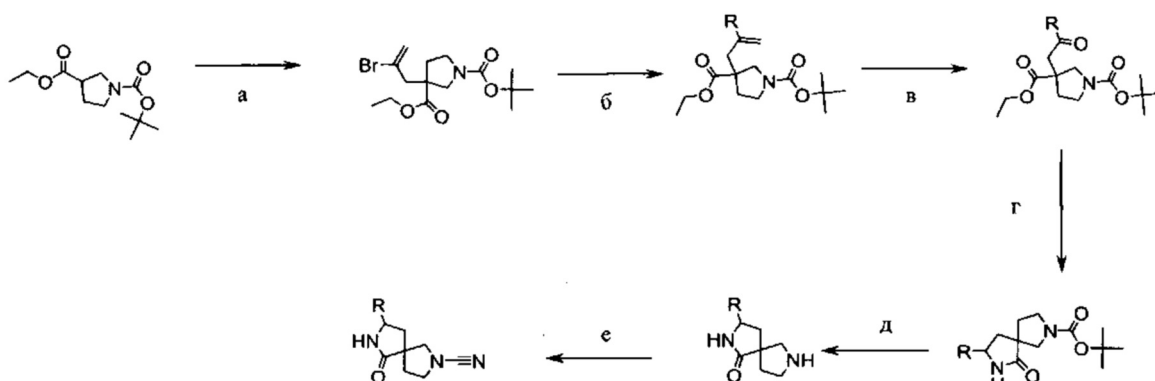
Это соединение синтезировали в виде смеси диастереомеров с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 76, с использованием Вос-L-аланина на стадии а. LCMS: Способ 9, 9,39, 9,53 мин, MS: ES- 207.0; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.63 (d, J=3,6 Гц, 2 H), 8.42 (s, 2 H), 4.00-4.39 (m, 2 H), 3.78 (d, J=10 Гц, 1 H), 3.45-3.66 (m, 6 H), 3.37 (d, J=10 Гц, 1 H), 2.37-2.44 (m, 1 H), 2.26-2.33 (m, 1 H), 1.93-2.06 (m, 2 H), 1.24-1.28 (m, 6 H).

Пример 79 7,10-Диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрил



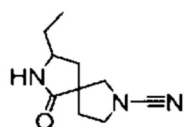
Это соединение синтезировали в виде смеси диастереомеров с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 76, с использованием 2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилуксусной кислоты на стадии а. LCMS: Способ 2, 2,51, 2,63 мин, MS: ES- 269.4; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 8.86 (s, 2 H), 8.78 (s, 2 H), 7.33-7.42 (m, 10 H), 5.06-5.08 (m, 2 H), 3.83 (d, $J=10,4$ Гц, 1 H), 3.74 (d, $J=10$ Гц, 1 H), 3.50-3.67 (m, 4 H), 3.47 (d, $J=10$ Гц, 1 H), 3.22 (d, $J=10$ Гц, 1 H), 2.44-2.50 (m, 1 H), 2.33-2.35 (m, 1 H), 2.06-2.11 (m, 1 H), 1,84-1.87 (m, 1 H).

Схема 8



Реагенты и условия: а) LDA, 2,3-дибромпропен, THF; б) KRBF_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 , толуол, вода; в) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, перйодат натрия, ацетон, вода; г) NH_4OAc , NaCNBH_3 , EtOH, MgSO_4 ; д) TFA, DCM; е) CNBr , Na_2CO_3 , THF

Пример 80 8-Этил-6-оксо-2,7-дiazаспиرو[4.4]нонан-2-карбонитрил



Стадия а. К раствору диизопропиламина (3,72 мл, 26,3 ммоль) в сухом THF (30 мл) добавляли 1,6М н-BuLi в гексане (15,4 мл, 24,6 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. К реакционной смеси добавляли этил-1-Вос-3-пирролидинкарбоксилат (Номер CAS 170844-49-2; 2,00 г, 8,22 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли 2,3-дибромпропен (Номер CAS 513-31-5; 1,23 мл, 12,33 ммоль) в при -78°C . Полученную реакционную смесь нагревали до 0°C . Полученную реакционную смесь объединяли с одной другой порцией того же размера, полученной идентичным способом, и гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (5%-ный EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-бромаллил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (4,00 г, 11,077 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,58 мин, MS: ES+ 362.7

Стадия б. К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-бромаллил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,50 г, 1,395 ммоль) и калия этилтрифторбората (Номер CAS 44248-

07-9; 0,23 г, 1,661 ммоль) в смеси толуол : вода (9:1) (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,35 г, 4,163 ммоль) при к.т. Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 20 мин при к.т., после чего добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,10 г, 0,14 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Полученную реакционную смесь объединяли с одной другой порцией того же размера, полученной идентичным способом, затем охлаждали до к.т., выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали раствором рассола (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (8% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-метилэнбутил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,32 г, 1,028 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,886 мин, MS: ES+ 312.1.

Стадия в. К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-метилэнбутил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,30 г, 0,964 ммоль) в смеси ацетон : вода (1:1) (10 мл) добавляли калия осмат (VI) дигидрат (0,014 г, 0,040 ммоль) при к.т. Реакционную смесь охлаждали до 10°C . Порциями добавляли натрия метаперйодат (0,83 г, 3,840 ммоль) в течение периода 15 мин при 10°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли вода (75 мл) и экстрагировали EtOAc (2×75 мл). Объединенную органическую фазу промывали раствором рассола (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-оксобутил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,30 г, 0,957 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,313 мин, MS: ES+ 214.18 (M-Boc).

Стадия г. К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-оксобутил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,30 г, 0,957 ммоль) в этаноле (9 мл) добавляли ацетат аммония (1,11 г, 14,388 ммоль) и NaCNBH_3 (0,24 г, 3,831 ммоль) при к.т. MgSO_4 (0,81 г, 6,715 ммоль) добавляли при к.т. и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 15 ч. Полученную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (100 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл), водой (50 мл), раствором рассола (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (1,5%-ный MeOH в DCM) с получением трет-бутил-8-этил-6-оксо-2,7-дiazаспино[4.4]нонан-2-карбоксилата (0,045 г, 0,167 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,04 мин, MS: ES+ 213.2 (M-56).

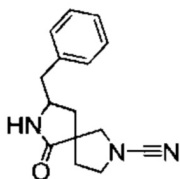
Стадия д. К раствору трет-бутил-8-этил-6-оксо-2,7-дiazаспино[4.4]нонан-2-карбоксилата (0,04 г, 0,159 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток азеотропно отгоняли с диэтиловым эфиром (5 мл) с получением 3-этил-2,7-дiazаспино[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,03 г, 0,106 ммоль). MS: ES+ 169.2.

Стадия е. К раствору 3-этил-2,7-дiazаспино[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,03 г, 0,106 ммоль) в THF (2 мл) добавляли NaHCO_3 (0,018 г, 0,212 ммоль) при к.т. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,012 г, 0,117 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (1%-ный MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров

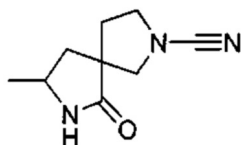
(0,008 г, 0,041 ммоль). LCMS: Способ 3, 2,78 мин, MS: ES+ 194.0; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 5.96 (s, 2 H), 3.80 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H), 3.67-3.73 (m, 2 H), 3.49-3.58 (m, 5 H), 3.35 (d, $J=9,2$ Гц, 1 H), 3.27 (d, $J=9,6$ Гц, 1 H), 2.14-2.43 (m, 4 H), 1.52-1.92 (m, 8 H), 0.97 (t, $J=14,8$ Гц, 6 H).

Пример 81 8-Бензил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил



Это соединение синтезировали в виде смеси диастереомеров с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 80, с использованием калия бензилтрифторбората на стадии б. LCMS: Способ 3, 3,57 мин, MS: ES+ 356.1; ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8.12 (s, 1 H), 7.29-7.31 (m, 2 H), 7.22-7.24 (m, 3 H), 3.78-3.81 (m, 2 H), 3.47-3.52 (m, 2 H), 3.23 (d, $J=9,2$ Гц, 1 H), 2.89 (dd, $J=4,8$ Гц, 13,2 Гц, 1 H), 2.58-2.63 (m, 1 H), 1.96-2.05 (m, 2 H), 1.59-1.70 (m, 2 H).

Примеры 82 и 83 8-Метил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил



Стадия а. Раствор 1-(трет-бутил)-3-этилпирролидин-1,3-дикарбоксилата (Номер CAS 170844-49-2; 4,0 г, 16,46 ммоль) в THF (80 мл) охлаждали до -78°C . К реакционной смеси по каплям добавляли 1М раствор LiHMDS в THF (21 мл, 21,39 ммоль) при -78°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. К реакционной смеси медленно добавляли 2-(Бромметил)проп-1-ен (Номер CAS 1458-98-6; 3,1 г, 23,054 ммоль) при -78°C . Полученную реакционную смесь нагревали до к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенную органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (6% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-метилаллил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (3,50 г, 11,78 ммоль). LCMS: Способ 1,2,63 мин, MS: ES+ 298.4.

Стадия б. Раствор 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-метилаллил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (3,50 г, 11,78 ммоль) в $\text{MeOH} : \text{DCM}$ (1:1, 40 мл) охлаждали до -78°C . Газообразный озон продували через реакционную смесь при -78°C в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь продували газообразным азотом в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси по каплям добавляли диметилсульфид (2,10 г, 35,35 ммоль) при -78°C . Полученную реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (18-19%-ный EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-оксопропил)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,89 г, 6,32 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,06 мин, MS: ES+ 300.3.

Стадия в. К раствору 1-(трет-бутил)-3-этил-3-(2-оксопропил)пирролидин-1,3-

дикарбоксилата (0,50 г, 1,67 ммоль) в смеси THF : уксусная кислота (9:1, 10 мл) добавляли $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (0,64 г, 8,36 ммоль) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли натрия триацетоксиборгидрид (1,06 г, 5,01 ммоль) при к.т. и полученную реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 20 ч. Смесь объединяли с двумя другими партиями, полученным в том же размере и идентичным способом, и выливали в воду (80 мл), и нейтрализовали твердым NaHCO_3 . Смесь экстрагировали EtOAc (3×80 мл) и объединенную органическую фазу собирали, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением остатка, который очищали посредством колоночной хроматографии (85%-ный EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-8-метил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (1,0 г, 3,93 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,91 мин, MS: ES+ 255.5.

Стадия г. К раствору трет-бутил-8-метил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (0,4 г, 1,57 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1,30 мл, 15,74 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) с получением 3-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,40 г, количественный). Это вещество непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. LCMS: Способ 4, 2,097 мин, MS: ES+ 155.0.

Стадия д. К раствору 3-метил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-она TFA соли (0,40 г, 1,49 ммоль) в THF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,82 г, 5,97 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,19 г, 1,79 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение последующих 30 мин. Полученную реакционную смесь фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, количественный) в виде неочищенного вещества. LCMS: Способ 1, 1,51 мин, MS: ES+ 180.2. Полученное неочищенное вещество подвергали дальнейшему диастереомерному разделению посредством препаративной HPLC; подвижная фаза: (A) 20 mM Ацетат аммония в воде, (B) 100% MeCN : MeOH (50:50), колонка: X-bridge C18, 150×19 мм, 5 мкм, скорость потока: 15 мл/мин, которое давало Пример 82 (0,055 г, 0,27 ммоль) и Пример 83 (0,058 г, 0,32 ммоль).

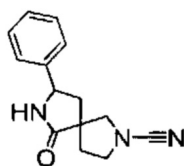
Пример 82 8-Метил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил: Диастереомер 1.

LCMS: Способ 2, 2,383 мин, MS: ES+ 179.90; Хиральная HPLC: Способ 6, RT 8,25 мин, 8,42 мин, ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.97 (s, 1 H), 3.58-3.63 (m, 1 H), 3.35-3.54 (m, 3 H), 3.25-3.28 (m, 1 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 1.87-1.90 (m, 2 H), 1.54-1.59 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6,0 Гц, 3 H).

Пример 83 8-Метил-6-оксо-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил: Диастереомер 2.

LCMS: Способ 2, 2,406 мин, MS: ES+ 179.90; Хиральная HPLC: Способ 6, RT 8,16 мин, 8,34 мин, ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.99 (s, 1 H), 3.52-3.63 (m, 2 H), 3.37-3.42 (m, 2 H), 3.24-3.26 (m, 1 H), 2.22-2.27 (m, 1 H), 2.07-2.12 (m, 1 H), 1.75-1.78 (m, 1 H), 1.50-1.55 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6,40 Гц, 3 H).

Пример 84 6-Оксо-8-фенил-2,7-дiazаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрил: Диастереомер 1

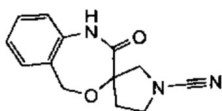


5

Это соединение синтезировали согласно Схеме 8. Стадии а-д осуществляли с использованием процедуры, сходной с процедурой, описанной для Примера 80, с использованием калия фенилтрифторбората на стадии б. Стадию е и последующее диастереомерное разделение осуществляли с использованием процедуры, сходной со стадией д Примеров 82 и 83. Два рацемических диастереомера получали с помощью LCMS RT способ 2, 3,25 и 3,29 мин. Один из них демонстрировал подходящие биологические свойства для того, чтобы быть включенным в качестве пример. LCMS: Способ 2, 3,29 мин, MS: ES+ 242.3; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.45 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 4.71 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.09-2.17 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.68-1.74 (m, 1H).

15

Пример 85 2-Оксо-1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



20

Стадия а. К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-гидрокси-пирролидин-1,3-дикарбоксилата (Промежуточное соединение С, 0,7 г, 2,857 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,18 г, 8,571 ммоль) и 2-нитробензилбромид (Номер CAS 3958-60-9; 0,74 г, 3,428 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч затем выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (нейтральный оксид алюминия, 5% EtOAc в гексане) с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((2-нитробензил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,13 г, 0,342 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,557 мин, MS: ES+ 325.5 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.04 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 7.76 (d, J=4,0 Гц, 2 H), 7.57-7.60 (m, 1 H), 4.78-4.91 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.58-3.61 (m, 2 H), 3.41-3.48 (m, 1 H), 3.33-3.35 (m, 1 H), 2.26-2.28 (m, 2 H), 1,38 (d, J=13,6 Гц, 9 H).

30

Стадия б. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((2-нитробензил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,12 г, 0,315 ммоль) в смеси THF : вода (1:1; 6 мл) добавляли порошок железа (0,176 г, 3,158 ммоль) и хлорид аммония (0,168 г, 3,158 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Полученную реакцию смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит hyflow. Набивку целита промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((2-аминобензил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,1 г, 0,285 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,339 мин, MS: ES+ 351.38; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 6.99-7.03 (m, 2 H), 6.63 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6.50 (t, J=7,6 Гц, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.34-4.38 (m, 1 H), 4.24-4.27 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.55-3.69 (m, 2 H), 3.41-3.46 (m, 1 H), 3.29-3.32 (m, 1 H), 2.19-2.34 (m, 2 H). 1.39 (d, J=4,0 Гц, 9 H).

40

45

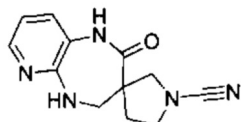
Стадия в. К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((2-аминобензил)окси)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,08 г, 0,228 ммоль) в THF (5 мл) добавляли TBD (0,064 г, 0,457 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч.

Полученную реакцию смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии (3% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-2-оксо-1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,03 г, 0,094 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,229 мин, MS: ES+ 263.13 (M-56); ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.39 (s, 1 H), 7.21-7.28 (m, 2 H), 7.12 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.61-3.67 (m, 1 H), 3.43-3.57 (m, 2 H), 3.08-3.16 (m, 1 H), 2.28-2.33 (m, 1 H), 2.14-2.16 (m, 1 H), 1,39 (d, J=4,0 Гц, 9 H).

Стадия г. К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-оксо-1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбоксилата (0,027 г, 0,085 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,13 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Полученную реакцию смесь концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток азеотропно отгоняли с DCM (3×5 мл). Полученное вещество растирали с гексаном (2×2 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-2-она TFA соли (0,02 г, 0,06 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,365 мин, MS: ES+ 219.28; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.59 (s, 1 H), 9.20 (br, s, 2 H), 7.26-7.30 (m, 2 H), 7.15 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7.03-7.05 (m, 1 H), 4.62-4.72 (m, 2 H), 3.29-3.58 (m, 4 H), 2.27-2.39 (m, 2 H).

Стадия д. К перемешиваемому раствору 1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-2-она TFA соли (0,02 г, 0,0602 ммоль) в THF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (41,5 г, 0,301 ммоль) при 0°C. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,0076 г, 0,0723 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Полученную реакцию смесь концентрировали под вакуумом и полученное неочищенное вещество очищали посредством флэш-хроматографии (2% MeOH в DCM) с получением 2-оксо-1,5-дигидро-2H-спиро[бензо[е][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила (0,009 г, 0,037 ммоль). LCMS: Способ 3, 3,414 мин, MS: ES+ 244.02; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.48 (s, 1 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 7.02 (t, J=8,0 Гц, 1 H), 4.64-4.72 (m, 2 H), 3.75 (d, J=10,8 Гц, 1 H), 3.57-3.68 (m, 2 H), 3.43-3.51 (m, 1 H), 2.29-2.37 (m, 1 H), 2.17-2.23 (m, 1 H).

Пример 86 2-Оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил



Стадия а. К перемешиваемому раствору этил-2-цианоакрилата (2,2 г, 17,6 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли TFA (0,48 г, 4,224 ммоль) и N-бензил-1-метокси-N-(триметилсилил)метил)метанамина (Номер CAS 93102-05-7; 5,0 г, 21,12 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакцию смесь охлаждали до 10°C и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл).

Полученную смесь экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл). Полученную органическую фазу сушили над Na₂SO₄.

фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (3%-ный EtOAc в гексане) с получением этил-1-бензил-3-цианопирролидин-3-карбоксилата (2,4 г, 9,302 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,714 мин, MS: ES+ 258.8; ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д.: 7.25-7.36 (m, 5 H), 4.22 (q, J=1,2 Гц, 2 H), 3.67 (dd, J=13,2 Гц, 18,0 Гц, 2 H), 3.14 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 2.88 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 2.81-2.85 (m, 1 H), 2.53-2.57 (m, 1 H), 2.44-2.47 (m, 1 H), 2.33-2.40 (m, 1 H), 1.23 (t, J=7,2 Гц, 3 H).

Стадия б. К перемешиваемому раствору этил-1-бензил-3-цианопирролидин-3-карбоксилата (2,4 г, 9,298 ммоль) в MeOH (25 мл) аккуратно добавляли никель Ренея (50% в воде) (4,8 г, 2,0 об. масс./масс.) при к.т. в автоклаве. Реакционную смесь перемешивали при к.т. под давлением водорода 250 psi (1,724 МПа) в течение 48 ч. Реакционную смесь осторожно фильтровали через набивку целита, промывали MeOH (20 мл) и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смеси (44:56 согласно анализу LCMS) метил-3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата и этил-3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (2,2 г). LCMS: Способ 4, 3,825 мин, 4,133, MS: ES+ 249.01, 262.97. Полученную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия в. К перемешиваемому раствору смеси метил-3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата и этил-3-(аминометил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (2,2 г, 8,396 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли 2-фтор-3-нитропиридин (1,3 г, 9,236 ммоль) и K_2CO_3 (1,74 г, 12,595 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (15% EtOAc в гексане) с получением смеси метил-1-бензил-3-(((3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-3-карбоксилата и этил-1-бензил-3-(((3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)пирролидин-3-карбоксилата (1,6 г). LCMS: Способ 1, 1,782 мин, 1,865 мин, MS: ES+ 371.18, 385.18.

Стадия г. К перемешиваемому раствору смеси метил-1-бензил-3-(((3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)-пирролидин-3-карбоксилата и этил-1-бензил-3-(((3-нитропиридин-2-ил)амино)метил)-пирролидин-3-карбоксилата (1,6 г) в MeOH (25 мл) аккуратно добавляли никель Ренея (50%-ный в воде) (3,2 г, 2,0 об. масс./масс.) при к.т. Реакционную смесь продували газообразным водородом при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь осторожно фильтровали через набивку целита, промывали MeOH (15 мл) и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением смеси метил-3-(((3-аминопиридин-2-ил)амино)метил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата и этил-3-(((3-аминопиридин-2-ил)амино)метил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (1,44 г). LCMS: Способ 1, 1,434 мин, 1,537 мин, MS: ES+ 341.33, 355.34.

Стадия д. Раствор смеси метил-3-(((3-аминопиридин-2-ил)амино)метил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата и этил-3-(((3-аминопиридин-2-ил)амино)метил)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (1,4 г) в уксусной кислоте (20 мл) нагревали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 (250 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали деминерализованной водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0,5%-ный

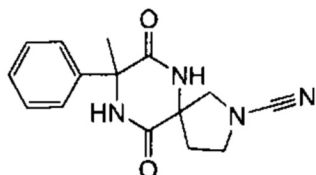
MeOH в DCM) с получением 1'-бензил-4,5-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она (0,313 г, 1,016 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,271 мин, MS: ES+ 309.13; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.57 (s, 1 H), 7.69 (dd, J=1,2 Гц, 4,4 Гц, 1 H), 7.29-7.31 (m, 4 H), 7.23-7.24 (m, 1 H), 7.19 (d, J=7,2 Гц, 1 H), 6.83-6.88 (m, 1 H), 6.53-6.56 (m, 1 H), 3.51-3.60 (m, 2 H), 3.28 (t, J=4,8 Гц, 2 H), 2.73 (d, J=9,6 Гц, 1 H), 2.55-2.60 (m, 2 H), 2.38-2.42 (m, 1 H), 2.03-2.10 (m, 1 H), 1,67-1.72 (m, 1 H).

Стадия е. К перемешиваемому раствору 1'-бензил-4,5-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-2(1H)-она (0,31 г, 1,006 ммоль) в THF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,278 г, 2,012 ммоль) и цианогенбромид (0,107 г, 1,006 ммоль) при 0°C.

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 36 ч. Полученную реакцию смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали DCM (3×25 мл). Объединенную органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении.

Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (0,5%-ный MeOH в DCM), что давало 2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил (0,245 г, количественный). Полученное неочищенное вещество подвергали очистке с помощью препаративной HPLC; подвижная фаза: (A) 100% вода и (B) 100% MeCN, колонка: Waters X Bridge C18 250×19 мм, 5 микрон, скорость потока 11,0 мл/мин давала 2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрил (0,077 г, 0,317 ммоль). LCMS: Способ 4, 2,939 мин, MS: ES+ 243.99; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.85 (s, 1 H), 7.75 (dd, J=1,6 Гц, 4,8 Гц, 1 H), 7.28 (d, J=7,6 Гц, 1 H), 6.89 (t, 4,8 Гц, 1 H), 6.61 (dd, J=4,4 Гц, 7,6 Гц, 1 H), 3.69 (d, J=10,0 Гц, 1 H), 3.48 (t, J=7,2 Гц, 2 H), 3.35-3.36 (m, 1 H), 3.30-3.31 (m, 1 H), 3.20-3.24 (m, 1 H), 2.09-2.16 (m, 1 H), 1,88-1.95 (m, 1 H).

Пример 87 8-Метил-7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5] декан-2-карбонитрил



Стадия а. К перемешиваемому раствору 2-амино-2-фенилпропановой кислоты (Номер CAS 565-07-1; 4,0 г, 24,21 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли 10%-ный раствор тетраметиламмония гидроксида в воде (21,8 мл, 24,21 ммоль) при к.т. К реакционной смеси добавляли Вос ангидрид (7,92 г, 36,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Полученную реакцию смесь выливали в воду (200 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3×25 мл). Водный слой подкисляли 5%-ным раствором лимонной кислоты (~70 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилпропановой кислоты (4,2 г, 15,84 ммоль). LCMS: Способ 1, 2,162 мин, MS: ES+ 264.28; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 12.74 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8,0 Гц, 2 H), 7.33 (t, J=7,2 Гц, 2 H), 7.26 (t, J=1,2 Гц, 1 H), 7.14 (br s, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,36 (s, 9 H). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия б. К раствору метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилпропановой кислоты (1,13 г, 4,27 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли HATU (4,86 г, 12,81 ммоль) и DIPEA (2,2 мл, 12,81 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в

течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли метил-3-амино-1-бензилпирролидин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение А; 1 г, 4,27 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали DCM (6×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (50-60%-ный EtOAc в гексане) с получением метил-1-бензил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилпропанамидо)пирролидин-3-карбоксилата (2,59 г, количественный). LCMS: Способ 1, 2,015 мин, MS: ES+ 482.28.

Стадия в. К перемешиваемому раствору метил-1-бензил-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-фенилпропанамидо)пирролидин-3-карбоксилата (1,2 г, 2,49 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (12 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали с н-пентаном (3×10 мл) и сушили под высоким вакуумом. Полученное неочищенное вещество быстро выливали в насыщенный раствор NaHCO₃ и хорошо перемешивали вплоть до pH 7-8. Полученную смесь экстрагировали смесью MeOH : DCM (1:9, 5×15 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении с получением метил-3-(2-амино-2-фенилпропанамидо)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (0,776 г, 2,036 ммоль). LCMS: Способ 3, 4,167 мин, MS: ES+ 382.05. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия г. К раствору метил-3-(2-амино-2-фенилпропанамидо)-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (0,776 г, 2,036 ммоль) в сухом THF (10 мл) добавляли TBD (0,708 г, 5,09 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Полученную реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в пониженном давлении. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×15 мл) и сушили под вакуумом с получением 2-бензил-8-метил-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,380 г, 1,08 ммоль). LCMS: Способ 1, 1,586 мин, MS: ES+ 350.48. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия д. К перемешиваемому раствору 2-бензил-8-метил-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,380 г, 1,08 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) при к.т. К реакционной смеси добавляли Pd/C (50%-ная влажность) (65 мг) при к.т. Реакционную смесь продували H₂ в течение 1,5 ч при к.т. Реакционную смесь осторожно фильтровали через целит hyflow. Набивку целита промывали MeOH (2×5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растирали с диэтиловым эфиром (2×10 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 8-метил-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,384 г, 1,203 ммоль). LCMS: Способ 3, 2,338, 2,551 мин, MS: ES+ 259.98. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия е. К перемешиваемому раствору 8-метил-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,384 г, 1,482 ммоль) в THF : DMF (2:1, 8 мл) добавляли K₂CO₃ (0,519 г, 3,764 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли цианогенбромид (0,159 г, 1,504 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Полученную реакционную смесь выливали в ледяную воду (30 мл). Полученные осадка фильтровали под вакуумом, промывали

водой (20 мл) и сушили на воздухе. Полученное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром (3×10 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 8-метил-7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила (0,148 г, 0,520 ммоль).

LCMS: Способ 2, 2,820, 2,907 мин, MS: ES+ 285.24, 285.29; ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.40-7.43 (m, 5 H), 3.61-3.63 (m, 1 H), 3.33-3.51 (m, 2 H), 3.17-3.18 (m, 1 H), 1.97-2.01 (m, 1 H), 1.81-1.85 (m, 1 H), 1.60 (s, 3H).

Биологическая активность соединений по изобретению

Сокращения:

TAMRA карбокситетраметилпродамин

PCR полимеразная цепная реакция

PBS фосфатно-солевой буферный раствор

EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

Tris 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол

NP-40 Nonidet P-40, октилфеноксиполиэтоксигидрокарбонат

BSA бычий сывороточный альбумин

DMSO диметилсульфоксид

Исследование ингибирования Cezanne 1 in vitro

Экспрессия и очистка Cezanne 1

Конструкт Cezanne 1 амплифицировали посредством PCR и клонировали в вектор pFLAG-CMV-6с (Sigma-Aldrich) с N-терминальной меткой FLAG. Клетки HEK293T трансфецировали FLAG-Cezanne 1 с использованием трансфецирующего реагента TransIT-LTI (Mirus) согласно инструкциям производителя. Клетки собирали через 48 часов после трансфецирования. Клетки промывали один раз PBS и соскребали в буфер для лизиса (50 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0,5% NP40, 10% глицерин, 5 mM бета-меркаптоэтанол, ингибиторы протеазы (полный мини, Roche) и ингибиторы фосфатазы (PhosSTOP мини, Roche). Лизаты инкубировали в течение 30 мин на льду и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C. Растворимую надосадочную жидкость добавляли к смоле с аффинностью в отношении FLAG (EZview Red ANTI-FLAG M2 affinity gel, Sigma-Aldrich), кондиционированную в буфере низкой соли (20 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 5 mM бета-меркаптоэтанол) и инкубировали при 4°C в течение 3 часов при вращении. Смолу вращали при 2000 об/мин в течение 2 мин и надосадочную жидкость удаляли. Смолу дважды промывали низкосолевым буфером и один раз высокосолевым буфером (20 mM Tris, pH 7,5, 500 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 5 mM бета-меркаптоэтанол, ингибиторы протеазы (полный мини, Roche) и ингибиторы фосфатазы (PhosSTOP мини, Roche)).

Для элюирования связанного Cezanne 1 к смоле добавляли буфер для элюирования (10 mM Tris, pH 7,5, 150 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 10% глицерин, 0,5% NP40, 5 mM бета-меркаптоэтанол, 0,15 мг/мл 3X FLAG пептид (Sigma-Aldrich)) и инкубировали при 4°C в течение 2,5 часов при вращении. Смолу центрифугировали при 4000 об./мин в течение 30 секунд и надосадочную жидкость, содержащую очищенный FLAG-Cezanne 1, удаляли и хранили при -80°C.

Очищенный FLAG-белок охарактеризовывали на молекулярную массу (масштаб по левой оси в килодальтонах) по сравнению с BSA с использованием SDS-PAGE, как показано на Фиг. 1.

Биохимическое кинетическое исследование Cezanne 1.

Реакции осуществляли в двух повторностях в черных 384-луночных планшетах (небольшой объем, Greiner 784076) в конечном реакционном объеме 21 мкл. Cezanne 1 разбавляли в реакционном буфере (40 mM Tris, pH 7,5, 0,005% Tween 20, 0,5 мг/мл BSA,

5 мМ - бета-меркаптоэтанол) до эквивалента 0, 0,001, 0,050, 0,01 и 0,05 мкл/лунка. Буфер оптимизировали для оптимальной температуры, pH, восстановителя, солей, времени инкубирования и поверхностно-активного вещества. Реакции инициировали путем добавления 50 нМ пептида, меченного с помощью TAMRA, связанного с убиквитином через изопептидную связь, в качестве субстрата для поляризационного флуоресцентного анализа. Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре и считывали через каждые 2 мин в течение 120 мин. Считывания осуществляли с использованием Pherastar Plus (BMG Labtech). λ возбуждения 540 нм; λ испускания 590 нм. На Фиг. 2 показан график протеолитической активности Cezanne 1, измеренный с использованием поляризационного флуоресцентного анализа. Как указано, различные объемы очищенного Cezanne 1 инкубировали с пептидом, меченным с помощью TAMRA, связанным с убиквитином через изопептидную связь.

Биохимическое исследование IC₅₀ Cezanne 1

Планшеты для разбавления получали с 21-кратной конечной концентрацией (2100 мкМ для конечной концентрации 100 мкМ) в 50%-м DMSO в 96-луночном полипропиленовом планшете с V-образным дном (Greiner #651201). Обычная 8-точечная серия разбавления составляла 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03 мкМ конечной концентрации. Реакции осуществляли в двух повторностях в черных 384-луночных планшетах (малый объем, Greiner 784076) в конечном реакционном объеме 21 мкл. В планшет добавляли либо 1 мкл 50%-го DMSO, либо разбавленное соединение. Cezanne 1 разбавляли в реакционном буфере (40 мМ Tris, pH 7,5, 0,005% Tween 20, 0,5 мг/мл BSA, 5 мМ - бета-меркаптоэтанол) до эквивалента 0,05 мкл/лунка и к соединению добавляли 10 мкл разбавленного Cezanne 1. Фермент и соединение инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакции инициировали путем добавления 50 нМ пептида, меченного TAMRA, связанного с убиквитином через изопептидную связь, в качестве субстрата для поляризационного флуоресцентного анализа. Реакционные смеси считывали непосредственно после добавления субстрата и после 2 ч инкубирования при комнатной температуре. Считывания осуществляли на Pherastar Plus (BMG Labtech). λ возбуждения 540 нм; λ испускания 590 нм.

Активность иллюстративных соединений в биохимическом исследовании IC₅₀ Cezanne 1.

Диапазоны:

A < 0,1 мкМ;

0,1 < B < 1 мкМ;

1 < C < 10 мкМ;

D > 10 мкМ

Пример	Диапазон IC50
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C

13	C
14	C
15	C
16	B
17	C
18	B
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A

25	B
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	B

5

37	C
38	C
39	C
40	B
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	C
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	C
56	C
57	B
58	B
103	B
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B

10

15

20

25

30

35

40

45

133	B
134	B
135	A
136	A
137	A

59	B
60	B
61	C
62	D
63	C
64	B
65	C
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	B
76	C
77	C
78	C
79	C
80	D
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B
118	B
119	B
120	B
121	B
122	C

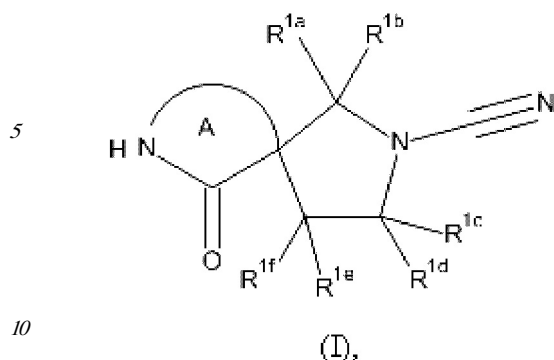
138	B
139	B
140	B
141	C
142	C

81	C
82	D
83	D
84	D
85	C
86	B
87	B
88	C
89	C
90	B
91	C
92	C
93	B
94	B
95	B
96	C
97	B
98	B
99	C
100	B
101	B
102	C
123	B
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	B
130	B
131	B
132	B

143	B
144	B
145	A
146	B
147	C

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера, где:

каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} представляет собой водород; каждый из R^{1e} и R^{1f} представляет собой водород;

кольцо А представляет собой 5-11-членное моноциклическое или бициклическое гетероциклическое кольцо, которое в дополнение к амидному азоту может содержать 1, 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S, и которое возможно может быть замещено одним или двумя $-Q^1-(R^2)_n$, которые могут быть

одинаковыми или разными, где:

n представляет собой 0 или 1;

Q^1 представляет собой галоген, оксо, $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, ковалентную связь, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}^3-$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен; где указанный алкил возможно замещен 1-4 заместителями галогена;

R^2 представляет собой 3-10-членное гетероциклическое, гетероарильное или арильное кольцо, которое возможно замещено одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, оксо, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{Q}^{2a}\text{-R}^8$, $-\text{Q}^{2b}\text{-CONR}^6\text{-Q}^{2c}\text{-R}^8$ и $-\text{Q}^2\text{-NR}^6\text{SO}_2\text{-Q}^{2c}\text{-R}^8$; где указанные гетероциклические и гетероарильные кольца содержат 1, 2 или 3 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S; где указанное арильное кольцо выбрано из фенила и нафтила; где указанный алкил возможно замещен гидроксильной группой; и где указанный алкокси возможно замещен одним или более галогеном;

Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилен;

каждый из Q^{2b} и Q^{2c} представляет собой ковалентную связь;

каждый из R^3 и R^4 независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый из R^6 и R^7 независимо представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; и

R^8 представляет собой 6-членный гетероциклический, который возможно замещен метилом; фенил, который возможно замещен хлором; или циклопропил; где указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N и O.

2. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой возможно замещенное 9-,

10- или 11-членное конденсированное бициклическое гетероциклическое кольцо.

3. Соединение по п. 2, где кольцо А выбрано из возможно замещенного индолин-2-она, 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, 1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она, 3,4-дигидропиридо[2,3-b]пирозин-2(1H)-она, 1,5-дигидробензо[e][1,4]оксазепин-2(3H)-она, 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,6-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,7-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-2(1H)-она, 3,4-дигидропиразино[2,3-b]пиразин-2(1H)-она и 1,2,3,5-тетрагидро-4H-пиридо[2,3-b][1,4]дiazепин-4-она.

4. Соединение по п. 1, где кольцо А представляет собой возможно замещенное 5- или 6-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо.

5. Соединение по п. 4, где кольцо А выбрано из возможно замещенного пиперидин-2-она, пиперазин-2-она и пирролидин-2-она.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где n представляет собой 1; и Q¹ выбран из ковалентной связи и C₁-C₃алкилена.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R² представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое или 9- или 10-членное бициклическое возможно замещенное гетероциклическое, гетероарильное или арильное кольцо.

8. Соединение по п. 7, где R² выбран из возможно замещенного пиперидинила, пирролила, фенила, пиразолила, изоксазолила, индазолила, пиридинила, дигидропиридинила, бензотиазолила и пиримидинила.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R² является незамещенным или замещенным одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, циано, оксо, C₁-C₃алкила, C₁-C₃алкокси, -CONR⁶R⁷, -NR⁶COR⁷, -Q^{2a}-R⁸ и -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸; где алкокси возможно замещен одним или двумя фторами;

Q^{2a} представляет собой ковалентную связь, атом кислорода, -CO-, -SO₂- или -C₁-C₃алкилен;

Q^{2b} представляет собой ковалентную связь;

Q^{2c} представляет собой ковалентную связь;

каждый из R⁶ и R⁷ независимо выбран из водорода и C₁-C₃алкила; и

R⁸ выбран из фенила, пиперазинила, циклопропила, морфолинила и пиперидинила.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, где n представляет собой 0; Q¹ выбран из оксо, метила, этила, CF₃, метокси, галогена и -C(O)NR³R⁴; и каждый из R³ и R⁴ независимо выбран из водорода и метила.

11. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-хлор-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-метокси-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(4-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'H-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(2-фтор-5-метилфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

7'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрила;

5 7'-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

2'-оксо-7'-(4-феноксифенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрила;

10 7'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

7'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрила;

7'-(2-хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-
3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

15 5-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-
метилпиколинамида;

7'-(2-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-
1-карбонитрила;

20 4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N-
метилбензамида;

7'-(3-((2-хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-
хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-
3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

25 7'-(6-метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

7'-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-
хинолин]-1-карбонитрила;

30 7'-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

7'-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро
[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

35 7'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
циклопропансульфонамида;

40 7'-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]
-1-карбонитрила;

2'-оксо-7'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-
карбонитрила;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
ацетамида;

45 3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-
диметилбензамида;

N-(4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)
ацетамида;

7'-(4-(морфолиносульфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

5 7'-(2-метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

2'-оксо-7'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

10 N-(2-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)фенил)ацетамида;

7'-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

15 7'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

20 6'-(4-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3-цианофенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

25 6'-(4-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3-фторфенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

1-циано-N,N-диметил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамида;

30 1-циано-N-метил-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-карбоксамида;

2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

35 7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

40 7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2-оксо-6-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

45 2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2-оксо-6-(трифторметил)-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-

карбонитрила;

7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

3-оксо-3,4-дигидро-1Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-2,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

6-оксо-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбонитрила;

(*R*)-6-оксо-2,7-диазаспиро[4,4]нонан-2-карбонитрила;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*R*)-2'-оксо-6'-фенил-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

(*S*)-2-оксо-7-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(4-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(3-фторфенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(*S*)-7-(3-цианофенил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

(8*R*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила;

7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила;

(8*S*)-8-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила;

7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила;

8-этил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрила;

8-бензил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрила;

8-метил-6-оксо-2,7-диазаспиро[4.4]нонан-2-карбонитрила;

2-оксо-1,5-дигидро-2Н-спиро[бензо[*e*][1,4]оксазепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2-оксо-1,2,4,5-тетрагидроспиро[пиридо[2,3-*b*][1,4]дiazепин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

8-метил-7,10-диоксо-8-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбонитрила;

2-оксо-6-фенил-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-*b*]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-оксо-1,4-дигидро-2Н-спиро[пиридо[2,3-b]пиразин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

5 (R)-7'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7'-(1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

10 6'-(1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

1'-циано-N-(4-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамида;

2-оксо-6-(пиперидин-1-карбонил)-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

15 7-(1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

6-(1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

20 1'-циано-2-оксо-N-фенил-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамида;

1'-циано-N-(2-фторфенил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-6-карбоксамида;

7-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

25 7-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

7-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-индазол-4-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

30 7-(6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидроспиро[пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-3,3'-пирролидин]-1'-карбонитрила;

2'-оксо-7'-(3-(трифторметокси)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-7'-ил)-N,N-диметилбензамида;

35 7'-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

7-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

40 6'-([1,1'-бифенил]-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(4-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

45 2'-оксо-6'-(3-(трифторметокси)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

2'-оксо-6'-(4-феноксифенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

5-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N-метилпиколинамида;

5 6'-(2-(бензилокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N-метилбензамида;

10 6'-(5-изопропил-2-метоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3-((2-хлорбензил)окси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(6-метоксипиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

15 6'-(5-фтор-2-изопропоксифенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

20 6'-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(5-метил-1Н-индазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

25 N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)циклопропансульфонамида;

4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N,N-диметилбензамида;

30 2'-оксо-6'-(пиримидин-5-ил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

N-(3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамида;

N-(4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамида;

35 6'-(3-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

40 6'-(4-(морфолиносulфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

2'-оксо-6'-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

45 N-(2-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)фенил)ацетамида;

6'-(4-(морфолин-4-карбонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3-(морфолиносульфонил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

5 6'-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

10 6'-(2-хлор-5-(трифторметокси)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

Н-бензил-4-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил) бензамида;

15 6'-(3-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

6'-(4-(морфолинометил)фенил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

20 3-(1-циано-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-6'-ил)-N,N-диметилбензамида; и

6'-(2-метилпиридин-4-ил)-2'-оксо-1',4'-дигидро-2'Н-спиро[пирролидин-3,3'-хинолин]-1-карбонитрила;

его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера.

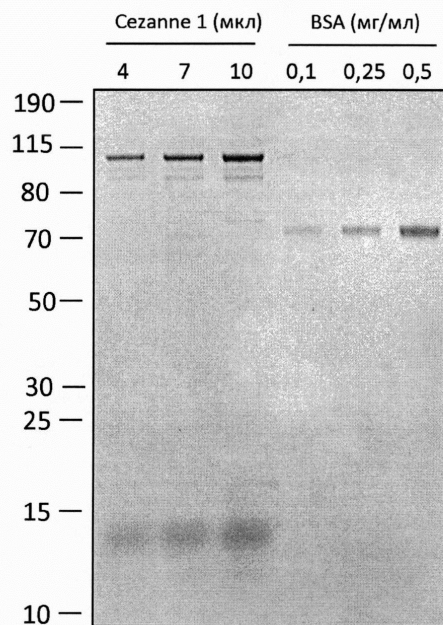
25 12. Соединение по любому из пп. 1-11, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера для применения в качестве ингибиторов Cezanne 1.

30 13. Соединение по любому из пп. 1-11, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера для применения в лечении рака, который связан с активностью Cezanne 1.

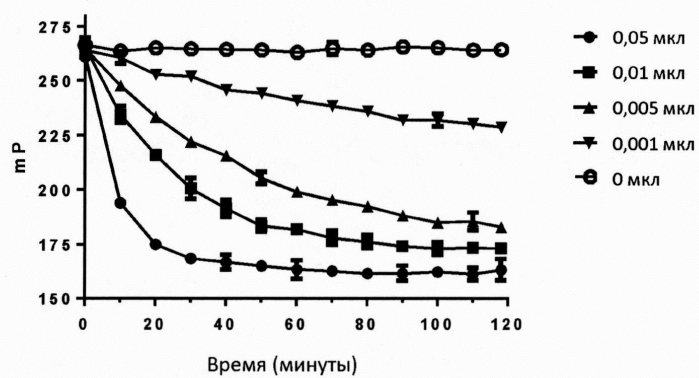
14. Соединение по любому из пп. 1-11, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера для применения в лечении воспаления, которое связано с активностью Cezanne 1.

35 15. Соединение по любому из пп. 1-11, его таутомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или таутомера для применения в лечении состояний с митохондриальной дисфункцией, которые связаны с активностью Cezanne 1.

40 16. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов Cezanne 1, содержащая эффективное количество соединения формулы (I), как определено в любом из пп. 1-11, его таутомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или таутомера вместе с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым эксципиентом.



Фиг. 1: Экспрессия и очистка FLAG-Cezanne 1 из клеток млекопитающих



Фиг. 2: Кинетические исследования Cezanne 1 для высокопроизводительного скрининга соединений с использованием субстрата, связанного изопептидной связью