

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034898**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.03

(21) Номер заявки
201891608

(22) Дата подачи заявки
2017.01.13

(51) Int. Cl. *C07D 235/02* (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АМИНО-2-ОКСО-1,3-ДИАЗАСПИРО[4,5]ДЕКАНА

(31) 16 151 015.1

(32) 2016.01.13

(33) EP

(43) 2019.01.31

(86) PCT/EP2017/025008

(87) WO 2017/121650 2017.07.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
**Кюнерт Свен, Кёнигс Рене Михаэль,
Клесс Ахим, Вегерт Анита, Рэтклифф
Пол, Йосток Рут, Кох Томас, Линц
Клаус, Шрёдер Вольфганг (DE)**

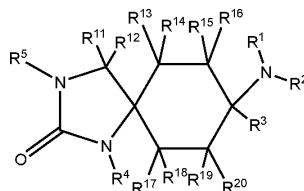
(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(56) BIGNAN G.C. ET AL.: "Recent advances towards the discovery of ORL-1 receptor agonists and antagonists", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 15, no. 4, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 357-388, XP002393017, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.15.4.357, page 378, left-hand column - page 380, right-hand column; figure 15

WO-A1-2009118168

WO-A1-2004043967

(57) Изобретение относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-дiazаспиرو[4,5]декана общей формулы (I)



(I)

к лекарственному средству на их основе и к их применению в медицине, особенно в лечении ноцицептивной или нейропатической боли, а также к промежуточным соединениям общих формул (IIIa) и (IIIb).

B1

034898

034898

B1

Данное изобретение относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-диаза-спиро[4,5]декана, их получению и применению в медицине, в частности при различных неврологических нарушениях, включая, но не ограничиваясь ими, боль, нейродегенеративные расстройства, нейровоспалительные заболевания, нейропсихиатрические расстройства, злоупотребление/зависимость запрещенными веществами.

Опиоидные рецепторы представляют собой группу рецепторов, связанных с Gi/o-белком, которые широко распространены в организме человека. В настоящее время опиоидные рецепторы подразделяются на четыре основных класса, т.е. три классических - опиоидный рецептор (MOR), каппа-опиоидный рецептор (KOR) и дельта-опиоидный рецептор (DOR), а также опиоидоподобный рецептор (ORL-1), который был недавно обнаружен на основании его высокой гомологии с указанными классическими опиоидными рецепторами. После идентификации эндогенного лиганда рецептора ORL-1, известного как ноцицептин/орфанин FQ, высокоосновного 17-аминокислотного пептида, выделенного из тканевых экстрактов в 1995 году, рецептор ORL-1 был переименован в "ноцицептиновый опиоидный рецептор пептида" и сокращен до "NOP рецептор".

Классические опиоидные рецепторы (MOR, KOR и DOR), а также NOP рецептор широко распространены/экспрессированы в организме человека, в том числе в головном мозге, спинном мозге, периферических сенсорных нейронах и кишечном тракте, при этом структура распределения отличается между различными классами рецепторов.

Ноцицептин действует на молекулярном и клеточном уровне очень точно так же, как опиоиды. Тем не менее, его фармакологические эффекты иногда отличаются от и даже противопоставляются препаратам опиоидов. Активация NOP рецептора превращается в сложную фармакологию модуляции боли, которая в зависимости от способа введения, модели боли и вовлеченных видов приводит к либо проноцицептивной, либо антиноцицептивной активности. Кроме того, рецепторная система NOP регулируется в условиях хронической боли. Было обнаружено, что системное введение селективных агонистов NOP рецепторов оказывает мощную и эффективную анальгезию острой и воспалительной боли при отсутствии побочных эффектов на моделях нечеловекообразных приматов. Было продемонстрировано, что активация NOP рецепторов лишена подкрепляющих эффектов, но ингибирует опиоидопосредованный результат у грызунов и нечеловекообразных приматов (обзор: Schroeder et al., Br J Pharmacol 2014; 171 (16): 3777-3800 и ссылки в нем).

Помимо участия NOP рецептора в ноцицепции, результаты доклинических экспериментов показывают, что агонисты NOP рецептора могут быть полезны, в частности, при лечении нейропсихиатрических расстройств (Witkin et al., Pharmacology & Therapeutics, 141 (2014) 283-299; Jenck et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858). Примечательно, что DOR рецептор также участвует в модуляции не только боли, но и нейропсихиатрических расстройств (Mabrouk et al., 2014; Pradhan et al., 2011).

Сильные опиоиды, действующие на участок MOR рецептора, широко используются для лечения умеренной и тяжелой острой и хронической боли. Однако терапевтический диапазон сильных опиоидов ограничен серьезными побочными эффектами, такими как тошнота и рвота, запор, головокружение, сонливость, угнетение дыхания, физическая зависимость и злоупотребление. Кроме того, известно, что агонисты MOR рецептора показывают только сниженную эффективность в условиях хронической и невропатической боли.

Известно, что некоторые из вышеупомянутых побочных эффектов сильных опиоидов опосредованы активацией классических опиоидных рецепторов в центральной нервной системе. Кроме того, периферические опиоидные рецепторы при активации могут ингибировать передачу ноцицептивных сигналов, что показано в исследованиях как в клинических, так и на животных (Gupta et al., 2001; Kalso et al., 2002; Stein et al., 2003; Zollner et al., 2008).

Таким образом, чтобы избежать ЦНС-опосредованных побочных эффектов после системного введения, один из подходов заключался в предоставлении периферически ограниченных лигандов опиоидных рецепторов, которые нелегко пересекают гематоэнцефалический барьер и, следовательно, плохо распространяются на центральную нервную систему (смотри для примера WO 2015/192039). Такие периферически действующие соединения могут сочетать эффективную анальгезию с ограниченными побочными эффектами.

Другой подход заключался в предоставлении соединений, которые взаимодействуют как с NOP рецептором, так и с MOR рецептором. Такие соединения, например, описаны в WO 2004/043967, WO 2012/013343 и WO 2009/118168.

Дополнительный подход заключался в том, чтобы предоставить анальгетики с несколькими опиоидными рецепторами, которые модулируют более одного подтипа опиоидных рецепторов, чтобы обеспечить аддитивную или синергическую анальгезию и/или уменьшенные побочные эффекты, такие как злоупотребление ответственностью или толерантность.

С одной стороны, было бы желательно обеспечить анальгетики, которые избирательно действуют на рецепторную систему NOP, но менее выражены в классической рецепторной системе опиоидов, особенно в рецепторной системе MOR, тогда как было бы желательно различать центральную нервную активность и периферическая нервная деятельность. С другой стороны, было бы желательно обеспечить анальгетики, действующие на рецепторную систему NOP, а также сбалансированную степень воздейст-

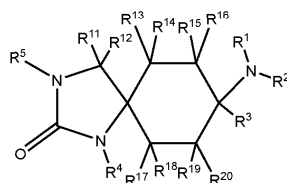
вия на рецепторную систему МОР, тогда как было бы желательно различать центральную нервную деятельность и периферическую нервную деятельность.

Существует потребность в медикаментах, которые эффективны при лечении боли и которые имеют преимущества по сравнению с соединениями предшествующего уровня техники. Там, где это возможно, такие лекарственные средства должны содержать такую небольшую дозу активного ингредиента, что удовлетворительная болевая терапия может быть обеспечена без возникновения непереносимых побочных эффектов.

Целью настоящего изобретения является предоставление фармакологически активных соединений, предпочтительно анальгетиков, которые имеют преимущества по сравнению с предшествующим уровнем техники.

Эта цель была достигнута в соответствии с предметом патентных заявок.

Первый аспект изобретения относится к производным 8-амино-2-оксо-1,3-диаза-спиро[4,5]декана в соответствии с общей формулой (I)



(I)

где

R^1 и R^2 независимо друг от друга представляют собой -H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, или

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, или

R^1 и R^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой $-(CH_2)_{3-6}-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_2-NR^A-(CH_2)_2-$, где R^A представляет собой -H или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

предпочтительно при условии, что R^1 и R^2 не представляют собой одновременно -H;

R^3 представляет собой

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

R^4 представляет собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный -C₁-C₆-алкил при необходимости связан через -C(=O)-, -C(=O)O- или -S(=O)₂-;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- или -S(=O)₂-;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- или -S(=O)₂-;

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- или -S(=O)₂-; или

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)O-CH₂- или -S(=O)₂-;

R⁵ представляет собой

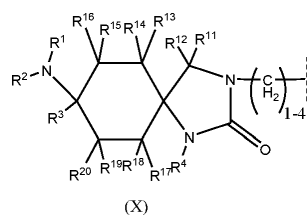
-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или

фрагмент общей формулы (X)



R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

где "моно- или полизамещенный" представляет собой, что один или несколько атомов водорода замещены независимо друг от друга заместителем, выбранным из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -R²¹, -C(=O)R²¹, -C(=O)OR²¹, -C(=O)NR²¹R²², -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, =O, -OR²¹, -OC(=O)R²¹, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R²², -NO₂, -NR²¹R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)R²², -NR²¹-(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²¹C(=O)R²², -NR²³C(=O)-OR²², -NR²³C(=O)NR²¹R²², -NR²¹S(=O)₂R²², -SR²¹, -S(=O)R²¹, -S(=O)₂R²¹, -S(=O)₂OR²¹ и -S(=O)₂NR²¹R²²;

где

R²¹, R²² и R²³ независимо друг от друга представляют собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂ и -O-C₁-C₆-алкила;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга вы-

бранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкила и -O-C₁-C₆-алкила;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкила и -O-C₁-C₆-алкила;

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкила и -O-C₁-C₆-алкила;

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости связан через -C₁-C₆-алкилен-, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -NH₂, -C₁-C₆-алкила и -O-C₁-C₆-алкила;

или R²¹ и R²² в пределах -C(=O)NR²¹R²², -OC(=O)NR²¹R²², -NR²¹R²², -NR²³-(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR²¹R²², -NR²³C(=O)NR²¹R²² или -S(=O)₂NR²¹R²² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₆-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- или -(CH₂)₂-NR^B-(CH₂)₂-, где R^B представляет собой -H или -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br и -I;

или его физиологически приемлемой соли.

Предпочтительно арил включает, но не ограничивается ими, фенил и нафтил. Предпочтительно гетероарил включает, но не ограничивается ими, -1,2-бензодиоксол, пиразинил, пиридазинил, пиридинил, пиримидинил, тиенил, имидазол, бензимидазол, тиазол, -1,3,4-тиадиазол, бензотиазол, оксазол, бензоксазол, пирозол, хинолин, изохинолин, хиназолин, индол, индолин, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, имидазо[1,2-a]пиразинил или -1H-пирроло[2,3-b]пиридинил. Предпочтительно циклоалкил включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Предпочтительно гетероциклоалкил включает, но не ограничивается ими, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолин, сульфаморфолин, оксиридинил, оксетанил, тетрагидропиранил и пиранил.

Когда часть соединена через асимметричную группу, такую как -C(=O)O- или -C(=O)O-CH₂-, указанная асимметричная группа может быть расположена в любом направлении. Например, когда R⁴ соединен к центру структуры через -C(=O)O-, расположение может быть либо R⁴-C(=O)O-центр, либо центр-C(=O)O-R⁴.

В предпочтительных вариантах реализации соединения согласно данному изобретению R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ независимо друг от друга представляют собой -H, -F, -OH или -C₁-C₆-алкил; предпочтительно -H.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R¹ представляет собой -H; и R² представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R¹ представляет собой -H, и R² представляет собой -CH₃.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R¹ представляет собой -CH₃; и R² представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R¹ представляет собой -CH₃, и R² представляет собой -CH₃.

В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₆-. Предпочтительно R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃-.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации изобретения

R¹ представляет собой -H или -CH₃; и

R² представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂-, незамещенный; предпочтительно -CH₂-циклоалкил, -CH₂-циклобутил или -CH₂-циклопентил; или R² 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -CH₂-, незамещенный; предпочтительно -CH₂-оксетанил или -CH₂-тетрагидрофуранил.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R³ представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещен-

ный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-OCH_3$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^3 представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный, при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. В предпочтительном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой фенил незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 представляет собой фенил незамещенный, моно- или дизамещенный $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCH_2OCH_3$, предпочтительно $-F$. В другом предпочтительном варианте реализации изобретения R^3 представляет собой бензил незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 представляет собой бензил незамещенный, моно- или дизамещенный $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-OCH_2OCH_3$, предпочтительно $-F$.

В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^3 представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^3 представляет собой тиенил или пиридинил, в каждом случае незамещенный, моно- или полизамещенный. Более предпочтительно R^3 представляет собой тиенил, пиридинил, мидазолил или бензимидазолил, в каждом случае незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$ или $-CH_3$.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^4 представляет собой $-H$.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный заместителем, выбранный из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-OCF_3$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-OC(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкилен- CN , $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкилен- $O-C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$; $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила или $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, где R^{21} и R^{22} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой $-(CH_2)_{3-6}-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_2-NR^B-(CH_2)_2-$, где R^B представляет собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил; или $-C(=O)NH$ -3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, или $-OH$; или $-C(=O)NH$ -3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, или $-OH$. Более предпочтительно R^4 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-O-C_1-C_4$ -алкил или $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$.

В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^4 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно R^4 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-C_1-C_4$ -алкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R^4 представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$. Более предпочтительно R^4 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-C_1-C_4$ -алкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила; где указанный оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил соединен через $-CH_2-$ или $-CH_2CH_2-$.

Еще в одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению

R⁴ представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁴ представляет собой фенил, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный фенил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R⁴ представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный фенил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

В еще одном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R⁴ представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный. Предпочтительно R⁴ представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный фенил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R⁴ представляет собой пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиазолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный пиридинил, пиримидинил, пиазинил или пиазолинил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R⁵ представляет собой -Н.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила и $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила. Предпочтительно R^5 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-O-C_1-C_4$ -алкил, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкил, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкил или $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил.

Более предпочтительно

(i) R⁵ представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C₁-C₄-алкил, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -S(=O)C₁-C₄-алкил или -S(=O)₂C₁-C₄-алкил; или

(ii) R⁵ представляет собой -C₃-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, монозамещенный -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил или -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂.

В другом предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^5 представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -NH₂, -NHC₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкил)C(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R⁵ представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -NH₂, -NHC₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкил)C(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. Предпочтительно R⁵ представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфо-

линил или тиоморфолинил соединен через $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

В предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению R^5 представляет собой

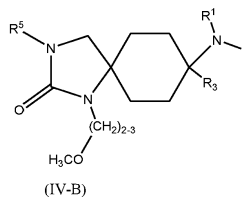
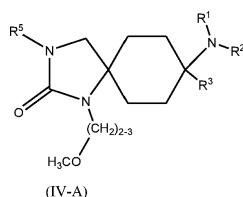
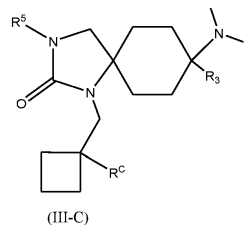
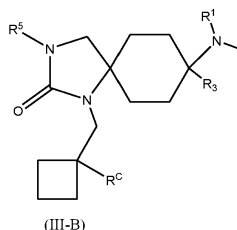
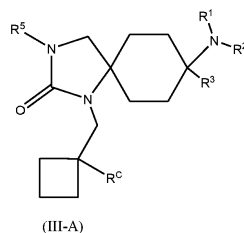
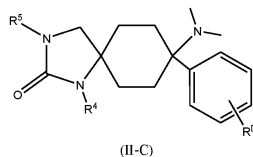
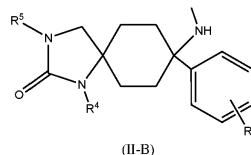
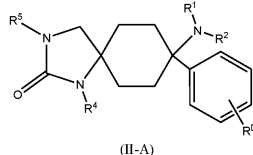
$-\text{H}$;

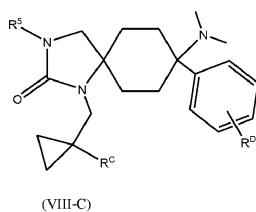
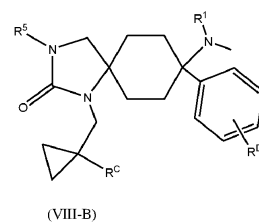
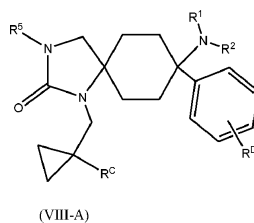
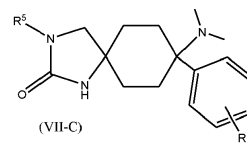
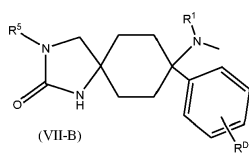
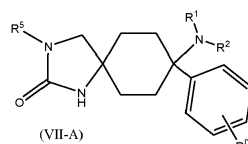
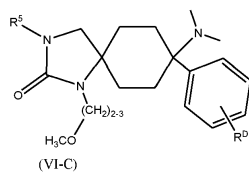
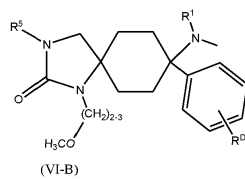
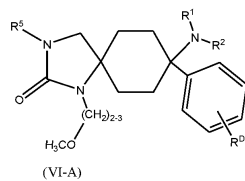
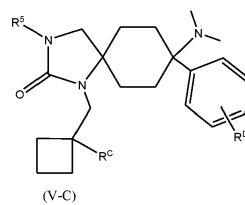
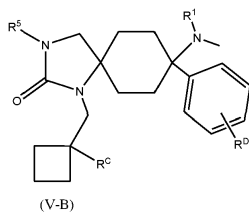
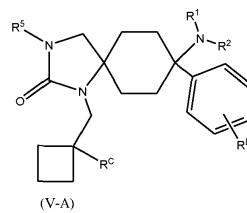
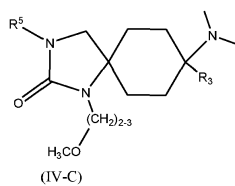
$-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила; или

3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил- OH , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, фенила, $-\text{C}(=\text{O})$ -фенила, $-\text{C}(=\text{O})$ -пиридила, тиазолила, $-\text{N}$ -метилдиазолила, пиридила, пиримидинила и пиридазинила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкил- OH , $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{NHS}(=\text{O})_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{H}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_{1-30}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-алкила})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1-\text{C}_4$ -алкила, фенила, $-\text{C}(=\text{O})$ -фенила, $-\text{C}(=\text{O})$ -пиридила, тиазолила, $-\text{N}$ -метилдиазолила, пиридила, пиримидинила и пиридазинила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

В предпочтительных вариантах реализации изобретения соединение согласно данному изобретению имеет структуру в соответствии с любой из общих формул (II-A) -(VIII-C)





где в каждом случае

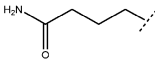
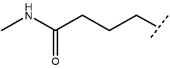
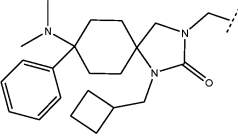
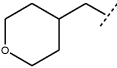
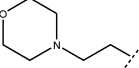
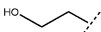
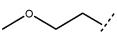
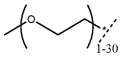
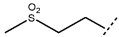
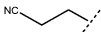
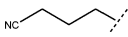
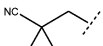
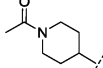
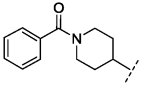
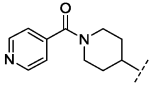
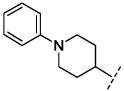
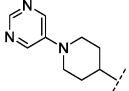
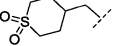
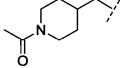
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , и R^5 определены выше,

R^C представляет собой -H, -OH, -F, -CN или $-C_1-C_4$ -алкил; предпочтительно -H или -OH;

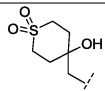
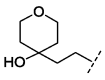
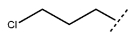
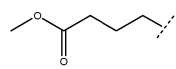
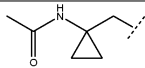
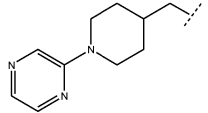
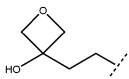
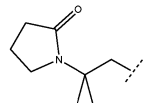
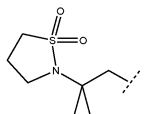
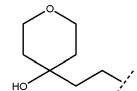
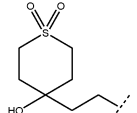
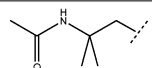
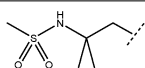
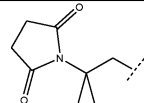
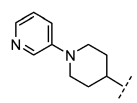
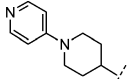
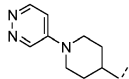
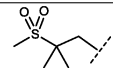
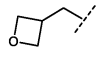
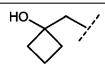
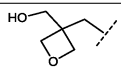
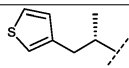
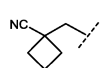
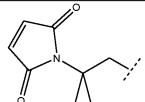
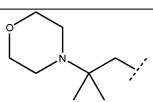
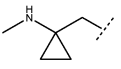
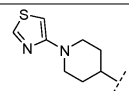
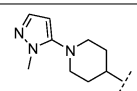
R^D представляет собой -H или -F;

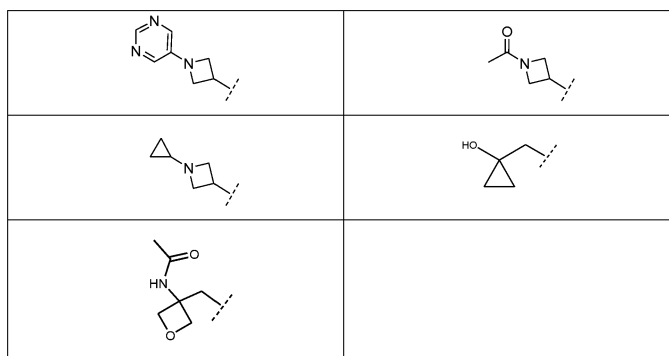
или его физиологически приемлемую соль.

Предпочтительно в соединениях согласно общей формуле (I) или любом из соединений в соответствии с общими формулами (II-A)-(VIII-C) R^5 выбран из группы, состоящей из

034898



В конкретном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению

R^1 представляет собой -H или $-CH_3$;

R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный;

R^3 представляет собой фенил, тиенил или пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $SOCH_3$ и SO_2CH_3 ; или

R^4 представляет собой

-H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, =O, $-S(=O)_2-C_1-C_4$ -алкила и $-O-C_1-C_4$ -алкила;

3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и $-O-C_1-C_4$ -алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен;

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и $-O-C_1-C_4$ -алкила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен-, незамещенный или замещенный =O;

6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и $-O-C_1-C_4$ -алкила; где указанный 6-14-членный арил при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен- или $-S(=O)_2$;

R^5 представляет собой

-H;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$ -алкила, $-N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-NHC(=O)-C_1-C_4$ -алкила, $-NH-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила; или

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, $-C_1-C_4$ -алкила, $-NH_2$, $-NH-C_1-C_4$ -алкила, $-N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-NHC(=O)-C_1-C_4$ -алкила, $-NHS(=O)_2C_1-C_4$ -алкила, $-O-C_1-C_4$ -алкила, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_1-C_4$ -алкила, $-C(=O)N(C_1-C_4$ -алкила) $_2$, $-S(=O)C_1-C_4$ -алкила, $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкила, фенила, $-C(=O)$ -фенила, $-C(=O)$ -пиридила, пиридила, пиримидинила и пиридазинила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; и

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} представляют собой -H.

В конкретном предпочтительном варианте реализации соединения согласно данному изобретению

R^1 представляет собой -H или $-CH_3$; и/или

R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный; предпочтительно R^2 представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$; Более предпочтительно R^1 и R^2 оба представляют собой $-CH_3$; и/или

R^3 представляет собой фенил, тиенил или пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-C(=O)NH_2$, $C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $SOCH_3$ и SO_2CH_3 . Пред-

почтительно R^3 представляет собой фенил, тиенил или пиридинил, в каждом случае незамещенный или замещенный -F; Более предпочтительно R^3 представляет собой фенил, незамещенный; и/или

R^4 представляет собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкила; или

3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -C₁-C₆-алкилен. Предпочтительно R^4 представляет собой 3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-. Более предпочтительно R^4 представляет собой циклобутил, незамещенный или монозамещенный -OH, где указанный циклобутил соединен через -CH₂-;

R^5 представляет собой

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила. Предпочтительно R^5 представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или монозамещенный -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C₁-C₄-алкил, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкил, -C(=O)N(C₁-C₄-алкил)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкил или -S(=O)₂C₁-C₄-алкил; или

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный. Предпочтительно R^5 представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или тиоморфолинил соединен через -CH₂- или -CH₂CH₂-;

и

R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} представляют собой -H.

Предпочтительные соединения согласно данному изобретению выбирают из группы, состоящей из

[illegible]

[illegible]

SC_4096	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридазин-4-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4097	ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-1-ил]-N,N'-диметил-ацетамид
SC_4098	ТРАНС-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксипропилобутил)-метил]-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4099	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4100	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(3-фторфенил)-8-(метиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4101	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4102	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксипропилобутил)-2-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4103	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4104	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксипропилобутил)-2-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4105	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(оксетан-3-илметил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4106	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(5-1-тиофен-3-ил)пропан-2-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4107	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-бис((1-фторциклопропил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4108	ЦИС-8-(Диметиламино)-1,3-бис((1-фторциклопропил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4109	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((3-гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4110	ЦИС-3-(3-Аминооксетан-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он
SC_4111	ЦИС-1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)метил)циклобутанкарбонитрил
SC_4112	ЦИС-3-(8-Диметиламино)-1-(1-фторциклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5061	ЦИС-3-(8-Этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5062	ЦИС-3-(8-Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5063	ЦИС-2,2-диметил-3-(8-метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-пропаннитрил
SC_5065	ЦИС-3-(8-Этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5068	ЦИС-3-(8-Этиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5075	ЦИС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропаннитрил
SC_5080	ТРАНС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропаннитрил

и их физиологически приемлемых солей.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₄-алкил", "-C₁-C₆-алкил" и любые другие алкильные остатки могут быть линейными или разветвленными, насыщенными или ненасыщенными. Линейный насыщенный алкил включает метил, этил, н-пропил, н-бутил, н-пентил и н-гексил. Примеры разветвленного насыщенного алкила включают, но не ограничиваются ими, изопропил, втор-бутил и трет-бутил. Примеры линейного ненасыщенного алкила включают, но не ограничиваются ими, винил, пропенил, аллил и пропаргил.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₄-алкил", "-C₁-C₆-алкил" и любые другие алкильные остатки могут быть незамещенными, моно- или полизамещенными. Примеры замещенного алкила включают, но не ограничиваются ими, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂S(=O)₂CH₃, -CH₂C(=O)NH₂, -C(CH₃)₂C(=O)NH₂, -CH₂C(CH₃)₂C(=O)NH₂ и -CH₂CH₂C(=O)N(CH₃)₂.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любой другой алкиленовый остаток может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры насыщенного алкилена включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)C(CH₃)₂-, -C(CH₃)₂CH(CH₃)-, C(CH₃)₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂- и -C(CH₃)₂CH₂CH₂-. Примеры ненасыщенного алкилена включают, но не ограничиваются ими, -CH=CH-, -C≡C-, -C(CH₃)=CH-, -CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=C(CH₃)-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CH-CH=CH- и -CH=CH-C≡C-.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, "-C₁-C₆-алкилен-", "-C₁-C₄-алкилен" и любой другой алкиленовый остаток может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенного -C₁-C₆-алкилена- включают, но не ограничиваются ими, -CHF-, -CF₂-, -CHON- и -C(=O)-.

В соответствии с данным изобретением фрагменты могут быть связаны через -C₁-C₆-алкилен-, то есть фрагменты не могут быть непосредственно связаны с основной структурой соединения в соответствии с общей формулой (I), но могут быть связаны с центром структуры соединения общей формулы (I) или его периферии через -C₁-C₆-алкиленовый линкер.

В соответствии с данным изобретением "3-12-членный циклоалкильный фрагмент" представляет собой неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 3 до 12 кольцевых атомов углерода, но не гетероатомы в кольце. Примеры предпочтительных насы-

шенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, гидроиндан и декалин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных циклоалкильных фрагмента в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклопентенадиен, циклогексен, 1,3-циклогексадиен и 1,4-циклогексадиен. 3-12-Членный циклоалкильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может быть при необходимости конденсирован с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 3 до 12 кольцевых атомов 3-12-членного циклоалкильного фрагмента. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными гетероциклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1Н-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2Н-бензо[b][1,4] оксазин и декагидрохиноксиллин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членными арильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидро-1Н-инден и тетралин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиназолин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный циклоалкильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный циклоалкильный не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через -C₁-C₆-алкиленовый линкер. Примеры включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-циклопропил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-циклогексил, -CH₂CH₂-циклопропил, -CH₂CH₂-циклобутил, -CH₂CH₂-циклопентил и -CH₂CH₂-циклогексил.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 3-12-членный циклоалкильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 3-12-членных циклоалкильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, -CH₂-1-гидроксициклобутил.

В соответствии с данным изобретением "3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент" представляет собой неароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, включающий в себя от 3 до 12 кольцевых атомов, где каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов независимо друг от друга, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, тогда как сера может быть окислена (S(=O)) или (S(=O)₂), тогда как остальные атомы кольца являются атомами углерода, и тогда как бициклические или трициклические системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных насыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, азиридин, азетидин, пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, пиперидин, пиперазин, триазолидин, тетразолидин, оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиран, тиепан, тетрагидротиюфен, диазипан, оксазолидин, изооксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин, тиадиазолидин, морфолин, тиоморфолин. Примеры предпочтительных ненасыщенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, оксазолин, пиразолин, имидаолин, изоксазолин, тиазолин, изотиазолин и дигидропиран. 3-12-Членный гетероциклоалкильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 3 до 12 кольцевых атомов 3-12-членного циклоалкильного фрагментов. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, октагидро-1Н-индол, декагидрохинолин, декагидроизохинолин, октагидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин и декагидрохиноксиллин, которые в каждом случае связаны через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Примеры 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членным арильным фрагментом, включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, который соединен через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент. Пример 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента, конденсированного с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин, который соединен через 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может при необходимости быть связан через -C₁-C₆-алкилен-, т.е. 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент не

может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через $-C_1-C_6$ -алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с атомом углеродного кольца или с гетероциклическим атомом 3-12-членного гетероциклоалкильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2$ -оксетан, $-CH_2$ -пирролидин, $-CH_2$ -пиперидин, $-CH_2$ -морфолин, $-CH_2CH_2$ -оксетан, $-CH_2CH_2$ -пирролидин, $-CH_2CH_2$ -пиперидин и $-CH_2CH_2$ -морфолин.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 3-12-членных гетероциклоалкильных фрагментов включают, но не ограничиваются ими, 2-карбоксамидо-Н-пирролидинил-, 3,4-дигидрокси-Н-пирролидинил, 3-гидрокси-Н-пиримидинил, 3,4-дигидрокси-Н-пиримидинил, 3-оксо-Н-пиперазинил, -тетрагидро-2Н-тиопиранил диоксид и тиоморфолинил диоксид.

В соответствии с данным изобретением "6-14-членный арильный фрагмент" представляет собой ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов углерода, но не гетероатомы в кольце. Примеры предпочтительных 6-14-членных арильных фрагментов в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин, антрацен и фенантрен. 6-14-Членный арильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 5-14-членным гетероарильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 6 до 14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 2,3-дигидро-1Н-инден и тетралин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент. Пример 6-14-членного арильного фрагмента, конденсированного с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, включает, но не ограничивается ими, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин, который соединен через 6-14-членный арильный фрагмент. Примеры 6-14-членных арильных фрагментов, конденсированных с 5-14-членными гетероарильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, хиолин, изохиолин, феназин и феноксацин, которые в каждом случае связаны через 6-14-членный арильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 6-14-членный арильный фрагмент может при необходимости быть связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, т.е. 6-14-членный арильный фрагмент не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через $-C_1-C_6$ -алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с углеродным атомом кольца или с гетероатомом кольца 6-14-членного арильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2-C_6H_5$, $-CH_2CH_2-C_6H_5$ и $-CH=CH-C_6H_5$.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 6-14-членный арильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры замещенных 6-14-членных арильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 2-метоксифенил и 3-метоксифенил.

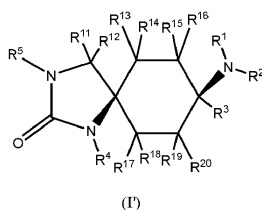
В соответствии с данным изобретением "5-14-членный гетероарильный фрагмент" представляет собой ароматический, моноциклический, бициклический или трициклический фрагмент, содержащий от 6 до 14 кольцевых атомов, причем каждый цикл содержит независимо друг от друга 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов независимо друг от друга, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, тогда как остальные атомы кольца представляют собой атомами углерода, и тогда как бициклическая или трициклическая системы могут иметь общий гетероатом(ы). Примеры предпочтительных 5-14-членных гетероарильных фрагментов в соответствии с данным изобретением включают, но не ограничиваются ими, пиррол, пиразол, имидазол, триазол, тетразол, фуран, тиофен, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, индолицин, 9Н-хиолицин, 1,8-нафтиридин, пурин, имидазо[1,2-а]пиразин и птеридин. 5-14-Членный гетероарильный фрагмент, который связан с соединением в соответствии с данным изобретением, по своей периферии может при необходимости быть конденсирован с 3-12-членным циклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, насыщенным или ненасыщенным, незамещенным, моно- или полизамещенным; и/или с 6-14-членным арильным фрагментом, незамещенным, моно- или полизамещенным. В этих условиях кольцевые атомы конденсированных фрагментов не включают от 6 до 14 кольцевых атомов углерода 6-14-членных гетероциклоалкильных фрагментов. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 3-12-членными циклоалкильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, 5,6,7,8-тетрагидрохиолин и 5,6,7,8-тетрагидрохиноазолин, которые в каждом случае связаны через 5-14-членный гетероарильный фрагмент. Примеры 5-14-членного гетероарильного фрагмента, конденсированного с 3-12-членным гетероциклоалкильным фрагментом, включает, но не ограничивается ими, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин, который соединен через 5-14-членный гетероарильный фрагмент. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, конденсированных с 6-14-членными

арильными фрагментами, включают, но не ограничиваются ими, хиолин, изохиолин, феназин и феноксацин, которые в каждом случае связаны через 5-14-членный гетероарильный фрагмент.

В соответствии с данным изобретением 5-14-членный гетероарильный фрагмент может при необходимости быть связан через $-C_1-C_6$ -алкилен-, т.е. 5-14-членный гетероарильный фрагмент не может быть непосредственно связан с соединением в соответствии с общей формулой (I), но может быть связан с ним через $-C_1-C_6$ -алкиленовый линкер. Указанный линкер может быть связан с углеродным атомом кольца или с гетероатомом кольца 5-14-членного гетероарильного фрагмента. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-CH_2$ -оксазол, $-CH_2$ -изооксазол, $-CH_2$ -имидазол, $-CH_2$ -пиридин, $-CH_2$ -пиримидин, $-CH_2$ -пиридазин, $-CH_2CH_2$ -оксазол, $-CH_2CH_2$ -изооксазол, $-CH_2CH_2$ -имидазол, $-CH_2CH_2$ -пиридин, $-CH_2CH_2$ -пиримидин и $-CH_2CH_2$ -пиридазин.

В соответствии с данным изобретением, если прямо не указано иное, 5-14-членный гетероарильный фрагмент может быть незамещенным, моно- или полизамещенным. Примеры 5-14-членных гетероарильных фрагментов, включают, но не ограничиваются ими, 2-метокси-4-пиридинил, 2-метокси-5-пиридинил, 3-метокси-4-пиридинил, 3-метокси-6-пиридинил, 4-метокси-2-пиридинил, 2-метилсульфонил-5-пиридинил, 3-метилсульфонил-6-пиридинил, 3-метокси-6-пиридазинил, 2-нитро-5-пиримидинил, 4-гидрокси-2-пиримидинил, 4-метокси-пиримидинил и 2-метокси-6-пиразинил.

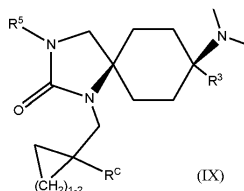
Предпочтительно соединения в соответствии с данным изобретением имеют структуру в соответствии с общей формулой (I')



где от R^1 до R^5 , от R^{10} до R^{20} определены выше, или его физиологически приемлемую соль.

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения, избыток цис-изомера составляет по меньшей мере 50% de, более предпочтительно по меньшей мере 75% de, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% de, более предпочтительно по меньшей мере 95% de и в частности по меньшей мере 99% de.

Предпочтительно, соединения в соответствии с данным изобретением имеют структуру в соответствии с общей формулой (IX)



где

R^C представляет собой -H или -OH;

R^3 представляет собой фенил или -3-фторфенил;

R^5 представляет собой

C_1-C_6 -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный -OH, -CN, $-NH_2$, $-NHC(=O)C_1-C_4$ -алкил, $-NHS(=O)_2C_1-C_4$ -алкил, или $-S(=O)_2C_1-C_4$ -алкил; или

3-6-членный гетероциклоалкил, насыщенный, незамещенный или замещенный -OH; где указанный 3-6-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через $-CH_2$ -или $-(CH_2)_2$ -; или их физиологически приемлемую соль.

Предпочтительно 3-6-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

В предпочтительном варианте реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением находятся в форме свободных оснований.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением находятся в форме физиологически приемлемых солей.

Для целей описания "соль" следует понимать как любую форму соединения, в котором он принимает ионную форму, или заряжен и соединен с противоионом (катион или анион), или находится в растворе. Этот термин также следует понимать как значимые комплексы соединения с другими молекулами и ионами, в частности комплексы, которые связаны посредством ионных взаимодействий. Предпочтительные соли являются физиологически приемлемыми, в частности физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами или также солью, образованной с физиологически приемлемой кислотой.

Физиологически приемлемыми солями с анионами или кислотами являются соли конкретного рассматриваемого соединения с неорганическими или органическими кислотами, которые являются физио-

логически приемлемыми, в частности, когда они используются у людей и/или млекопитающих. Примеры физиологически приемлемых солей конкретных кислот включают, но не ограничиваются ими, соли соляной кислоты, серной кислоты и уксусной кислоты.

Данное изобретение также включает изотопные изомеры соединения в соответствии с данным изобретением, в котором по меньшей мере один атом соединения заменен изотопом соответствующего атома, который отличается от естественно преобладающего изотопа, а также любых смесей изотопных изомеров такого соединения. Предпочтительными изотопами являются ^2H (дейтерий), ^3H (тритий), ^{13}C и ^{14}C .

Некоторые соединения в соответствии с данным изобретением полезны для модуляции фармакодинамического ответа от одного или нескольких опиоидных рецепторов (мю, дельта, каппа, NOP/ORL-1) либо по центру, либо по периферии, либо оба. Фармакодинамический ответ может быть отнесен к соединению либо стимулирующему (агонизирующему), либо ингибирующему (антагонизирующему) один или несколько рецепторов. Некоторые соединения в соответствии с данным изобретением могут антагонизировать один опиоидный рецептор, а также агонизировать один или несколько других рецепторов. Соединения в соответствии с данным изобретением, обладающие агонистической активностью, могут быть либо полными агонистами, либо частичными агонистами.

Используемые в данном документе соединения, которые связываются с рецепторами и имитируют регуляторные эффекты эндогенных лигандов, определяются как "агонисты". Соединения, которые связываются с рецептором, но не производят регуляторного эффекта, а скорее блокируют связывание лигандов с рецептором, определяются как "антагонисты".

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами мю опиоидного (MOP), и/или каппа опиоидного (KOP), и/или дельта опиоидного (DOP), и/или ноцицептин опиоидного (NOP/ORL-1) рецепторов.

Соединения в соответствии с данным изобретением эффективно связываются с MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP рецепторами.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть модуляторами MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP рецепторов, и поэтому соединения в соответствии с данным изобретением могут быть использованы/введены для лечения, улучшения или предотвращения боли.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением являются агонистами MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP рецепторов.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением являются антагонистами одного или более опиоидных рецепторов. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением являются антагонистами MOP, и/или KOP, и/или DOP, и/или NOP рецепторов.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением имеют (i) агонистическую активность в NOP рецепторе и (ii) агонистическую активность в одном или более MOP, KOP и DOP рецепторах.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением имеют (i) агонистическую активность в NOP рецепторе и (ii) антагонистическую активность в одном или более MOP, KOP и DOP рецепторах.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением имеют (i) антагонистическую активность в NOP рецепторе и (ii) агонистическую активность в одном или более MOP, KOP и DOP рецепторах.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением имеют (i) антагонистическую активность в NOP рецепторе и (ii) агонистическую активность в одном или более MOP, KOP и DOP рецепторах.

В некоторых вариантах реализации изобретения предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы соединения в соответствии с данным изобретением обладают избирательной агонистической активностью в NOP рецепторе. В некоторых вариантах реализации изобретения предпочтительно по отношению к рецепторам периферической нервной системы соединения в соответствии с данным изобретением

обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в MOP рецепторе;

обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в KOP рецепторе;

обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но никакой значительной активности в DOP рецепторе;

обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значительной активности в MOP рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOP рецепторе;

обладают агонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значимой активности в MOP рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOP рецепторе; или

обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, но не имеют значительной активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в DOR рецепторе.

В некоторых вариантах реализации изобретения предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы соединения в соответствии с данным изобретением обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе. В некоторых вариантах реализации изобретения предпочтительно по отношению к рецепторам центральной нервной системы соединения в соответствии с данным изобретением

обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе;

обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе, но значительная активность в MOR рецепторе;

обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе, но никакой значительной активности в KOR рецепторе; или

обладают антагонистической активностью в NOP рецепторе, а также агонистической активностью в DOR рецепторе, но не имеют значимой активности в MOR рецепторе, а также не имеют значимой активности в KOR рецептора.

Для целей спецификации "незначительная активность" представляет собой, что активность (агонист/антагонист) данного соединения в этом рецепторе ниже в 1000 или более раз по сравнению с его активностью (агонист/антагонист) в одном или нескольких других опиоидных рецепторах.

Следующий аспект данного изобретения относится к соединениям в соответствии с данным изобретением в качестве лекарственных средств.

Еще один аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с данным изобретением для использования при лечении боли. Еще один аспект данного изобретения относится к способу лечения боли, включающему введение болеутоляющего количества соединения в соответствии с данным изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку. Боль представляет собой предпочтительно острую или хроническую. Боль представляет собой предпочтительно ноцицептивную или нейропатическую.

Еще один аспект данного изобретения относится к соединениям в соответствии с данным изобретением для использования при лечении нейродегенеративных заболеваний, нейровоспалительных расстройств, нейропсихиатрических расстройств и злоупотребления/зависимости веществами. Еще один аспект изобретения относится к способу лечения любого из вышеупомянутых расстройств, заболеваний или состояний, включающих введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением субъекту, нуждающемуся в этом, предпочтительно человеку.

Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической композиции, которая содержит физиологически приемлемый носитель и по меньшей мере одно соединение в соответствии с данным изобретением.

Предпочтительно композиция в соответствии с данным изобретением является твердой, жидкой или пастообразной и/или содержит соединение в соответствии с данным изобретением в количестве от 0,001 до 99 мас.%, предпочтительно от 1,0 до 70 мас.% в расчете на общий вес композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением может при необходимости содержать подходящие добавки, и/или вспомогательные вещества, и/или при необходимости дополнительные активные ингредиенты.

Примеры подходящих физиологически приемлемых носителей, добавок и/или вспомогательных веществ представляют собой наполнители, растворители, разбавители, красители и/или связующие вещества. Эти вещества известны специалисту в данной области техники (смотри H. P. Fiedler, *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, Editio Cantor Aulendorf).

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением содержит соединение в соответствии с данным изобретением в количестве предпочтительно от 0,001 до 99 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 90 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 80 мас.%, наиболее предпочтительно от 1,0 до 70 мас.% и, в частности, от 2,5 до 60 мас.%, основываясь на общую массу фармацевтической композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным изобретением представляет собой предпочтительно для системного, местного или локального введения, предпочтительно для перорального введения.

Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической лекарственной форме, которая содержит фармацевтическую композицию в соответствии с данным изобретением.

В одном предпочтительном варианте реализации изобретения фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с данным изобретением производится для введения дважды в день, для введения один раз в день или для введения менее часто чем один раз в день. Введение предпочтительно является системным, в частности, оральным.

Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с данным изобретением может быть введе-

на, например, в виде жидкой лекарственной формы в виде растворов для инъекций, капель или соков или в виде полутвердой лекарственной формы в виде гранул, таблеток, патчей, капсул, пластырей/спреев на пластыри или аэрозолей. Выбор вспомогательных веществ и т.д. и их количества, которые должны использоваться, зависят от того, следует ли вводить орально, перорально, парентерально, внутривенно, внутривенно, внутривенно, внутримышечно, интраназально, буккально, ректально или локально, например, на кожу, слизистую оболочку или в глаза.

Фармацевтические лекарственные формы в виде таблеток, драже, капсул, гранул, капель, соков и сиропов подходят для перорального введения, растворы, суспензии, легко восстанавливаемые сухие препараты, а также спреи подходят для парентерального, местного и ингаляционного введения. Соединения в соответствии с данным изобретением в твердой, растворенной форме или пластыре при необходимости с добавлением агентов, способствующих проникновению через кожу, являются подходящими препаратами для подкожного введения.

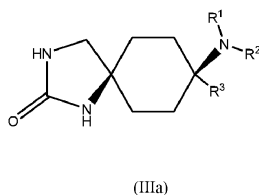
Количество соединений в соответствии с данным изобретением, которое вводится пациенту, изменяется в зависимости от веса пациента, от типа введения, от показаний и от тяжести заболевания. Обычно от 0,00005 до 50 мг/кг, предпочтительно от 0,001 до 10 мг/кг вводят по меньшей мере одно соединение в соответствии с данным изобретением.

Другой аспект данного изобретения относится к способу получения соединений в соответствии с данным изобретением. Подходящие способы синтеза соединений в соответствии с данным изобретением в принципе известны специалисту в данной области техники.

Предпочтительные пути синтеза описаны ниже.

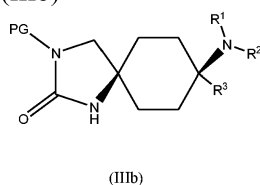
Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены через различные пути синтеза. В зависимости от пути синтеза готовят различные промежуточные продукты, а затем дополнительно подвергают реакции.

В предпочтительном варианте реализации изобретения синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIa)



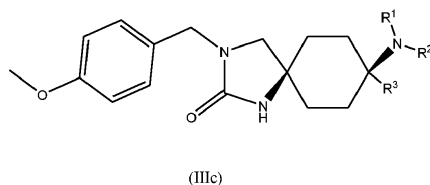
где R^1 , R^2 и R^3 определены выше.

В другом предпочтительном варианте реализации изобретения синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIb)



где R^1 , R^2 и R^3 определены выше, и PG представляет собой защитную группу.

Предпочтительно защитная группа представляет собой -p-метоксибензил. Поэтому в другом предпочтительном варианте реализации изобретения синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения общей формулы (IIIc)



где R^1 , R^2 и R^3 определены выше.

Как уже указывалось, в общей формуле (IIIc) -p-метоксибензильная часть представляет собой защитную группу, которая может быть расщеплена в ходе пути синтеза.

В еще одном предпочтительном варианте реализации изобретения синтез соединений в соответствии с данным изобретением протекает по пути синтеза, который включает получение промежуточного соединения в соответствии с общей формулой (IIIa) и в соответствии с общей формулой (IIIb); или

промежуточное соединение в соответствии с общей формулой (IIIa) и в соответствии с общей формулой (IIIb); или

мулой (IIIc); или

промежуточное соединение в соответствии с общей формулой (IIIb) и в соответствии с общей формулой (IIIc); или

промежуточное соединение в соответствии с общей формулой (IIIa), в соответствии с общей формулой (IIIb) и в соответствии с общей формулой (IIIc).

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но не должны истолковываться как ограничивающие его область применения.

Примеры

"Комн. темп." представляет собой комнатную температуру ($23 \pm 7^\circ\text{C}$), "М" представляет собой показатели концентрации в моль/л, "водн." представляет собой водный, "насыщ." представляет собой насыщенный, "раст." представляет собой раствор, "конц." представляет собой концентрированный.

Дополнительные сокращения:

	насыщенный солевой раствор	насыщенный водный раствор хлорида натрия
CC	колоночная хроматография	
cHex	циклогексан	
DXM	дихлорметан	
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин	
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформамид	
Et	этил	
эфир	диэтиловый эфир	
EE	этилацетат	
EtOAc	этилацетат	
EtOH	этанол	
ч	час(ы)	
H ₂ O	вода	
HATU	<i>O</i> -(7-аза-бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуронийгексафторфосфат	
LDA	литий-диизопропиламид	
Me	метил	
m/z	соотношение массы к заряду	
MeOH	метанол	
MeCN	ацетонитрил	
мин	минуты	
MS	масс-спектрометрия	
NBS	<i>N</i> -бром-сукцинимид	
NEt ₃	триэтиламин	
PE	петролейный эфир (60-80°C)	
RM	реакционная смесь	
комн. темп.	комнатная температура	
ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид	
tBME	<i>tert</i> -бутилметилэтиловый эфир	
ТГФ	тетрагидрофуран	
об./об.	объем к объему	
w/w	вес к весу	

Выходы полученных соединений не были оптимизированы. Все температуры не исправлены.

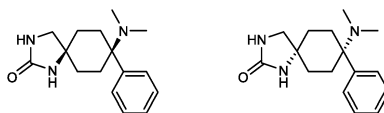
Все исходные материалы, которые явно не описаны, были либо коммерчески доступными (детали поставщиков, такие как, например, Acros, Aldrich, Bachem, Butt park, Enamine, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood и т.д., можно найти в доступной базе данных Symyx® от MDL, San Ramon, US или SciFinder® Database от ACS, Washington DC, US соответственно, например) или их синтез уже был описан точно в специальной литературе (экспериментальные рекомендации могут быть найдены в базе данных Reaxys® от Elsevier, Amsterdam, NL или в базе данных SciFinder® от ACS, Washington DC, US соответственно, например) или могут быть получены с использованием обычных методов, известных человеку-специалисту в данной области.

Соотношения смешивания растворителей или элюентов для хроматографии указаны в об./об.

Все промежуточные продукты и типичные соединения были аналитически охарактеризованы с помощью масс-спектрометрии (MS, m/z для $[M+H]^+$). Кроме того, для всех типичных соединений и выделенных промежуточных продуктов проводили ^1H -NMR- и ^{13}C -спектроскопию.

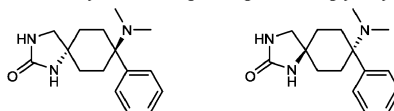
Замечание относительно стереохимии.

ЦИС относится к относительной конфигурации соединений, описанных в данном документе, в которых оба атома азота расположены на одной и той же грани кольца циклогекса, как описано в следующей примерной структуре. Возможны два изображения



ЦИС конфигурация

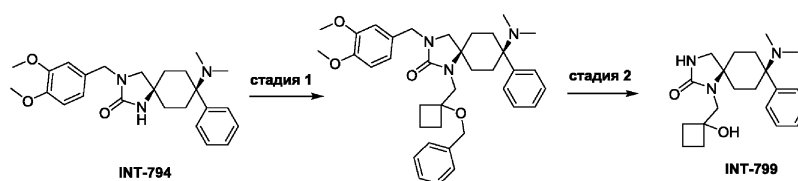
ТРАНС относится к соединениям, в которых оба атома азота находятся на противоположных гранях кольца циклогекса, как описано в следующей примерной структуре. Возможны два изображения



ТРАНС конфигурация

Синтез промежуточных соединений.

Синтез INT-799. цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



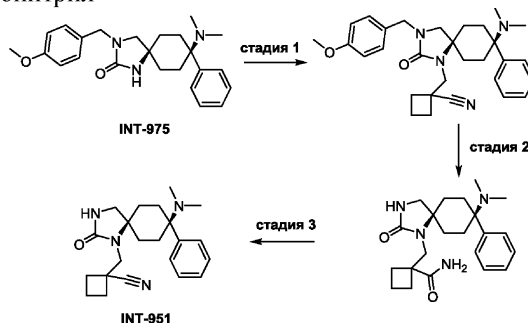
Стадия 1. цис-1-((1-(Бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

NaOH (1,42 г, 35,5 ммоль) добавляли к раствору цис-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-794) (3 г, 7,09 ммоль) в ДМСО (90 мл) в атмосфере аргона, и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. ((1-(Бромметил)циклобутокси)метил)бензол (5,4 г, 21,3 ммоль) добавляли, и перемешивание продолжали в течение 2 дней при 80°C. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель; 65-70% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2,5 г (59%) цис-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,8).

Стадия 2. цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

TFA (12 мл) добавляли к цис-1-((1-(бензилокси)циклобутил)метил)-3-(3,4-диметоксибензил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (2,5 г, 4,18 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (до pH 10), и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (230-400 меш силикагель; 5% MeOH в ДХМ как элюент) с получением 500 мг (33%) цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-799) (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,5). [M+H]⁺ 358,2.

Синтез INT-951. цис-1-[(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил]циклобутан-1-карбонитрил



Стадия 1. 1-((цис-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил.

NaN (50% в минеральном масле) (2,44 г, 50,89 ммоль) добавляли порционно к раствору цис-8-

диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-975) (5 г, 12,72 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°C в течение 10 мин. 1-(Бромметил)циклобутанкарбонитрил (4,4 г, 25,44 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем гасили водой, и органический продукт экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 5 г (неочищенный продукт) 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрила в виде липкой коричневой жидкости. Материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

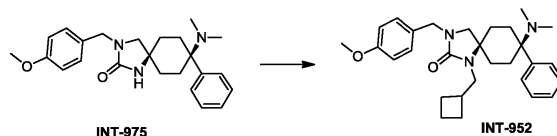
Стадия 2. 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид.

TFA (100 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил (5 г, 10,28 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь в смеси перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (до pH 10), и органический продукт экстрагировали с дихлорметаном (3×150 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,5 г (неочищенный продукт) 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамид. Материал использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбонитрил.

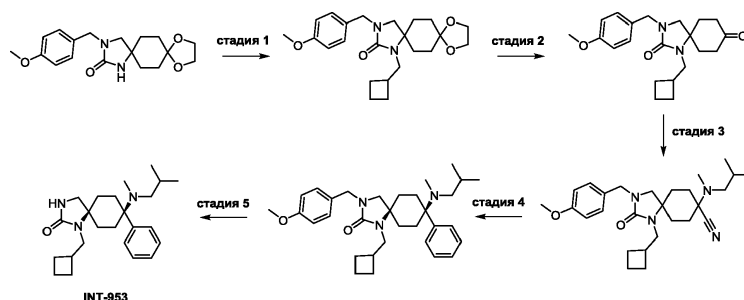
Тионилхлорид (35 мл) добавляли к 1-((цис-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил)циклобутанкарбоксамиду (3,5 г, 9,11 ммоль) при комн. темп., и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (до pH 10), и органический продукт экстрагировали с дихлорметаном (3×150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1,3 г (34% после трех стадий) цис-1-[(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)метил]циклобутан-1-карбонитрила (INT-951). [M+H]⁺ 367,2.

Синтез INT-952. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К раствору цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-975) (10 г, 25 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли KOtBu (7,1 г, 63 ммоль) при 50°C. Реакционную смесь нагревали, одной порцией добавляли циклобутилметилбромид (11,3 г, 76 ммоль), и продолжали перемешивание при кипячении с обратным холодильником в течение 12 ч. KOtBu (7,1 г), и циклобутилметилбромид (11,3 г) добавляли еще раз. Реакционную смесь оставляют перемешиваться еще 2 ч при кипячении с обратным холодильником, затем охлаждали до комн. темп., разбавляли с водой (150 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и потом концентрировали в вакууме. Остаток фильтровали через слой силикагеля, используя смесь ДХМ/МеОН (19/1 об./об.). Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из горячего этанола с выходом 7,8 г цис-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-952). [M+H]⁺ 461,3.

Синтез INT-953. цис-1-(циклобутилметил)-8-(метил(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. 1-Циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-он.

К перемешиваемому раствору 3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (4 г, 12,04 ммоль) в безводном ДМФА (60 мл) добавляли NaNH (1,38 г, 60% дисперсия в масле, 36,14 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, добавляли по каплям бромметилциклобутан (3 мл, 26,5 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 50 ч. Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционную смесь гасили с насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия, EtOAc - петролейный эфир (2:8)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazа-диспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (2,4 г, 50%, белое твердое вещество). ТСХ система: EtOAc - петролейный эфир (6:4); $R_f=0,48$.

Стадия 2. 1-Циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион.

К перемешиваемому раствору 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-9,12-диокса-1,3-дiazадиспиро[4,2,4,2]тетрадекан-2-она (1 г, 2,5 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли 10%-ный водн. HCl (8 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 16 ч. Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали с EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, EtOAc - петролейный эфир (1:3)→(3:7)) с получением 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-диона (650 мг, 73%, бесцветное вязкое масло). ТСХ система: EtOAc - петролейный эфир (6:4); $R_f=0,40$.

Стадия 3. 1-(Циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил.

К перемешиваемому раствору N-изобутил-N-метиламина (1,34 мл, 11,23 ммоль) и MeOH/ H_2O (8 мл, 1:1, об./об.) добавляли 4 N водн. HCl (1,5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C (ледяная баня). Раствор 1-циклобутилметил-3-(4-метоксибензил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-диона (1 г, 2,80 ммоль) в MeOH (7 мл) и KCN (548 мг, 8,42 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 20 ч. Анализ ТСХ показал полное потребление исходного материала. Реакционную смесь разбавляли с водой (30 мл), экстрагировали с EtOAc (3×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (1,3 г, вязкое желтое масло). ТСХ система: EtOAc - петролейный эфир (1:1); $R_f=0,45$. Продукт использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

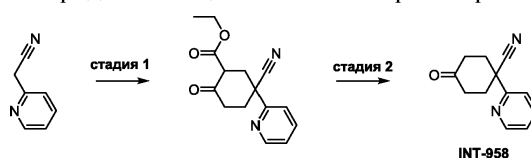
Стадия 4. цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Круглодонную колбу, содержащую 1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (1,3 г, 2,81 ммоль) охлаждали на ледяной бане (~0°C) и медленно добавляли раствор фенолмагний бромида (26 мл, ~2M в ТГФ) при 0-5°C. Ледяную баню убирали, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали с EtOAc (4×30 мл). Объединенную органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого масла. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: EtOAc - петролейный эфир (15:85)→(2:4)) с получением ЦИС-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (135 мг, 10%, белое твердое вещество). ТСХ система: EtOAc - петролейный эфир (1:1); $R_f=0,6$.

Стадия 5. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(метил(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Круглодонную колбу, содержащую цис-1-(циклобутилметил)-8-(изобутил(метил)амино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (130 мг, 0,25 ммоль) охлаждали на ледяной бане, и смесь TFA/ CH_2Cl_2 (2,6 мл, 1:1, об./об.) медленно добавляли при 0-5°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 20 ч, затем гасили с метанольным NH_3 (10 мл, ~10% в MeOH) и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого вязкого масла. Остаток дважды очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, 230-400 меш, элюент: MeOH- CHCl_3 (1:99)→(2:98)) с получением цис-1-(циклобутилметил)-8-(метил(2-метилпропил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-953) (65 мг, 66%, белое твердое вещество). ТСХ система: MeOH- CHCl_3 (5:95); $R_f=0,25$; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,3

Синтез INT-958. 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил



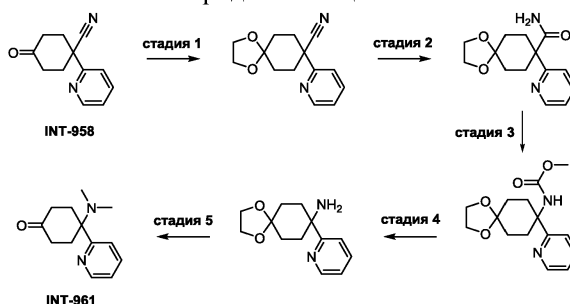
Стадия 1. Этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат.

KOtBu (57,0 г, 508,4 ммоль) добавляли к раствору 2-(пиридин-2-ил)ацетонитрил (50,0 г, 423,7 ммоль) и этилакрилат (89,0 г, 889,8 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C и перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагировали с EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 68,0 г (60%; неочищенный продукт) этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилата в виде коричневой жидкости (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; $R_f=0,65$).

Стадия 2. 4-Оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил.

Раствор этил 5-циано-2-оксо-5-(пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксилат (68,0 г, 250,0 ммоль) добавляли к смеси конц. водн. HCl и ледяной уксусной кислоты (170 мл/510 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с этилэцетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 44,0 г (88%) 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила INT-958 в виде коричневого твердого вещества (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; $R_f=0,45$). $[\text{M}+\text{H}]^+ 201,1$

Синтез INT-961. 4-Диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он



Стадия 1. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил.

Раствор 4-оксо-1-пиридин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрила (INT-958) (44,0 г, 220,0 ммоль), этиленгликоль (27,0 г, 440,0 ммоль) и PTSA (4,2 г, 22,0 ммоль) в толуоле (450 мл) нагревали при 120°C в течение 16 ч с использованием аппарата Дина-Старка. Все летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с этилэцетатом (3×300 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 45,0 г (85%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества (ТСХ система: 50% этилэцетат в петролейном эфире; $R_f=0,55$).

Стадия 2. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксамид.

Натрия карбонат (50,0 г, 368,84 ммоль) и 30% водн. H_2O_2 (210,0 мл, 1844,2 ммоль) добавляли к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (45,0 г, 184,42 ммоль) в ДМСО (450 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой (1,5 л) и перемешивали в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой, петролейным эфиром и сушили при пониженном давлении с получением 32,0 г (66%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксамида в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,35$).

Стадия 3. Метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамат.

Смесь 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбоксамида (25,0 г, 95,41 ммоль), натрий гипохлорита (5 мас.% водн. раствор, 700 мл, 477,09 ммоль) и $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ (125,0 г) в метаноле (500 мл) нагревали до 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и твердый остаток мыли метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с водой и экстрагировали с этилэцетатом (3×500 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 18,0 г (66%) метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамата в виде светло-коричневого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ $R_f=0,52$).

Стадия 4. 8-(Пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин.

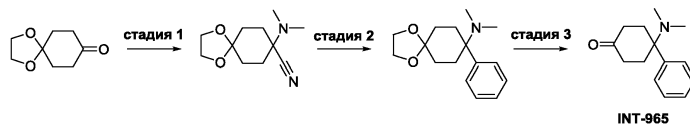
Суспензию метил 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илкарбамата (18,0 г, 61,64 ммоль) в 10 мас.% водн. NaOH (200 мл) нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердый остаток промывали водой, и объединенный фильтрат экстрагировали с EtOAc (4×200 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,5 г (88%) 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде светло-коричневого полутвердого вещества (ТСХ систе-

ма: 5% MeOH в ДХМ $R_f=0,22$).

Стадия 5. 4-Диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-он.

Натрий цианоборогидрид (13,7 г, 0,213 моль) добавляли порционно к раствору 8-(пиридин-2-ил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (12,5 г, 53,418 ммоль) и 35 мас.% водн. формальдегиде (45 мл, 0,534 моль) в ацетонитрил (130 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и экстрагировали с EtOAc (3×200 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 10,5 г (72%) 4-диметиламино-4-пиридин-2-ил-циклогексан-1-она (INT-961) в виде светло-коричневого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ $R_f=0,32$) $[\text{M}+\text{H}]^+ 219,1$.

Синтез INT-965. 4-Диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он



Стадия 1. 8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил.

Диметиламингидрохлорид (52 г, 0,645 моль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-он (35 г, 0,224 ммоль) в MeOH (35 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 10 мин и последовательно добавляли 40 мас.% водн. диметиламин (280 мл, 2,5 моль) и KCN (32 г, 0,492 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комн. темп., затем разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали с EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 44 г 8-(диметиламино)-1,4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-карбонитрила (93%) в виде белого твердого вещества.

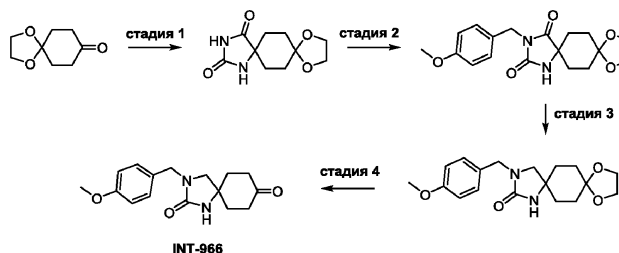
Стадия 2. N,N-Диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин.

8-(Диметиламино)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (35 г, 0,167 моль) в ТГФ (350 мл) добавляли по каплям к раствору 3 М фенилмагний бромид в диэтиловом эфире (556 мл, 1,67 моль) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при -10-0°C и затем при комн. темп. в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли насыщ. водн. NH_4Cl (1 л) и экстрагировали с EtOAc (2×600 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 60 г N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро-[4,5]-декан-8-амин в виде жидкости.

Стадия 3. 4-(Диметиламино)-4-фенилциклогексанон.

Раствор N,N-диметил-8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (32 г, 0,123 моль) в 6 N водн. HCl (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при комн. темп. в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали с ДХМ (2×150 мл). Водный слой подщелачивали до pH 10 твердым NaOH и экстрагировали с этилэцетатом (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промыли с гексаном и сушили в вакууме с получением 7 г 4-диметиламино-4-фенил-циклогексан-1-она (INT-965) (25% более 2 стадий) в виде твердого коричневого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+ 218,1$.

Синтез INT-966. 3-[(4-Метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион



Стадия 1. 9,12-Диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-дион.

KCN (93,8 г, 1441,6 ммоль) и $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (271,8 г, 1729,9 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (150 г, 961 ммоль) в MeOH:H₂O (1:1 об./об.) (1,92 л) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 120 г (55%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона. Фильтрат экстрагировали с ДХМ (2×1,5 л). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением дополнительных 30 г (14%) 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона (ТСХ система: 10% метанол в ДХМ; $R_f=0,4$).

Стадия 2. 2-[(4-Метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵] тетрадекан-

1,3-дион.

Cs_2CO_3 (258,7 г, 796,1 ммоль) добавляли к раствору 73a (150 г, 663,4 ммоль) в MeCN (1,5 л) в атмосфере аргона, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор п-метоксибензил бромида (96 мл, 663,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NH_4Cl (1,0 л), и органический продукт экстрагировали с EtOAc ($2 \times 1,5$ л). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли с диэтиловым эфиром и пентаном и сушили при пониженном давлении с получением 151 г (65%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazadisпиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-диона в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,6$).

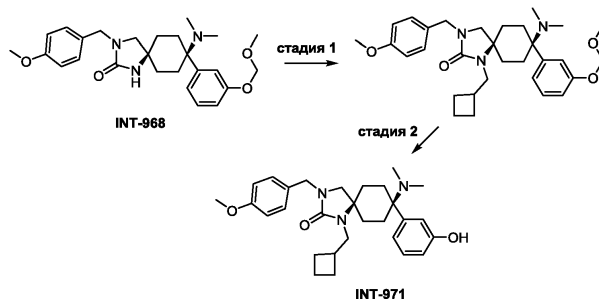
Стадия 3. 2-[(4-Метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazadisпиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он.

AlCl_3 (144,3 г, 1082,6 ммоль) добавляли к раствору LiAlH_4 (2 М в ТГФ) (433 мл, 866,10 ммоль) в ТГФ (4,5 л) при 0°C в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. 2-[(4-Метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-дiazadisпиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-1,3-дион (150 г, 433,05 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NaHCO_3 (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали с EtOAc ($2 \times 2,0$ л). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 120 г (84%) 2-[(4-метоксифенил)метил]-9,12-диокса-2,4-дiazadisпиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-она в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,5$).

Стадия 4. 3-[(4-Метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион.

Раствор 2-[(4-метоксифенил)-метил]-9,12-диокса-2,4-дiazadisпиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-она (120 г, 361,03 ммоль) в 6 N водн. HCl (2,4 л) перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем при комн. темп. в течение 18 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь экстрагировали с ДХМ ($2 \times 2,0$ л). Водный слой подщелачивали до pH 10 с 50% водн. NaOH и затем экстрагировали с ДХМ ($2 \times 2,0$ л). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Твердый остаток промыли с гексаном и сушили в вакууме с получением 90 г 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-диона (INT-966) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,4$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 289,11.

Синтез INT-971. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



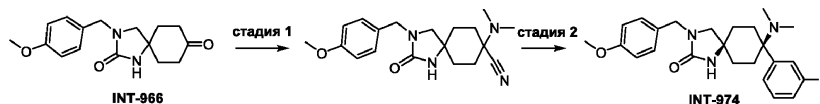
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксифенил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

По аналогии с способом, описанным для INT-951 step 1, цис-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметил)фенил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-968) был превращен в цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксифенил)-8-(3-(метоксиметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Стадия 2. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

TFA (0,2 мл) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(4-метоксифенил)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (300 мг, 0,57 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. NaHCO_3 , и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка с помощью препаративной ТСХ (3% MeOH в ДХМ как подвижная фаза) с выходом 50 мг (18%) был получен цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-971) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,20$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478,3.

Синтез INT-974. цис-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



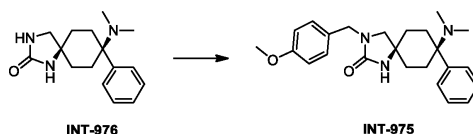
Стадия 1. 8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбонитрил.

Диметиламин гидрохлорид (76,4 г, 936,4 ммоль) добавляли к раствору 3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2,8-диона (INT-966) (90 г, 312,13 ммоль) в MeOH (180 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор перемешивали в течение 15 мин и последовательно добавляли 40 мас.% водн. диметиламин (780 мл) и KCN (48,76 г, 749,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, и завершение реакции контролировали с помощью ЯМР. Реакционную смесь разбавляли водой (1,0 л), и органический продукт экстрагировали этилацетатом (2×2,0 л). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 90 г (85%) 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбонитрила в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,35, 0,30).

Стадия 2. цис-8-Диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

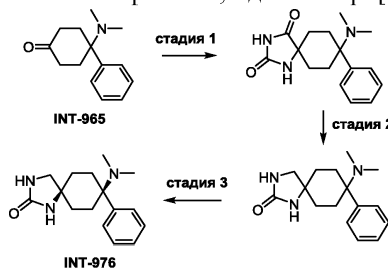
3-Фторфенилмагний бромид (1 М в ТГФ) (220 мл, 219,17 ммоль) добавляли по каплям к раствору 8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-8-карбонитрил (15 г, 43,83 ммоль) в ТГФ (300 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп.. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. NH₄Cl (200 мл), и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Реакцию проводили в 4 партии (15 г×2 и 5 г×2), и партии объединяли для очистки. Очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (2 раза) (0-20% метанол в ДХМ) элюент и дальнейшим промыванием пентаном было получено 5,6 г (11%) цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-она (INT-974) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ в присутствии аммиака; R_f=0,1). [M+H]⁺ 412,2

Синтез INT-975. цис-8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он



KOtBu (1 М в ТГФ) (29,30 мл, 29,30 ммоль) добавляли к раствору цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-она INT-976 (8,0 г, 29,30 ммоль) в ТГФ (160 мл) в атмосфере аргона, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 4-метоксибензил бромид (4,23 мл, 29,30 ммоль), и перемешивание продолжали при комн. темп. в течение 4 ч. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (150 мл), и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Реакцию проводили в 2 порции (8 г×2), и порции объединяли для очистки. Очисткой неочищенного продукта с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% метанол в ДХМ) и дальнейшим промыванием пентаном было получено 11 г (47%) цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-она (INT-975) в виде белого твердого вещества. [M+H]⁺ 394,2.

Синтез INT-976. цис-8-Диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. 8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2,4-дион.

В запаянной трубке 4-диметиламино-4-фенилциклогексан-1-он (INT-965) (2 г, 9,22 ммоль) суспендировали в 40 мл EtOH/H₂O (1:1 об./об.) при комн. темп. в атмосфере аргона. Добавляли (NH₄)₂CO₃ (3,62 г, 23,04 ммоль) и KCN (0,6 г, 9,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли с ледяной водой и фильтровали через стеклянный фильтр. Твердый остаток сушили при пониженном давлении с получением 8-(диметиламино)-8-фенил-

1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (1,8 г, 86%) в виде почти белого кристаллического твердого вещества (TLC: 80% EtOAc в гексане; $R_f=0,25$).

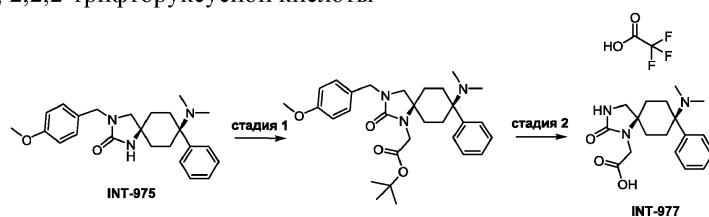
Стадия 2. 8-(Диметиламино)-8-фенил-1, 3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

LiAlH_4 (2 М в ТГФ) (70 мл, 139,4 ммоль) добавляли к раствору 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (10 г, 34,8 ммоль) в ТГФ/ Et_2O (2:1 об./об.) (400 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60°C . Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили с насыщенным раствором Na_2SO_4 (100 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 5,7 г (59%) 8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,3$).

Стадия 3. цис-8-Диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Смесь цис- и транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (8 г, 29,30 ммоль) очищали с помощью препаративной хиральной SFC (колонок: Chiralcel AS-Ч, 60% CO_2 , 40% (0,5% DEA в MeOH)) с получением 5 г цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-976) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,2.

Синтез INT-977. Соль цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусной кислоты; 2,2,2-трифторуксусной кислоты



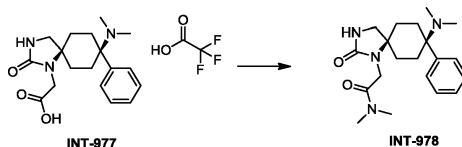
Стадия 1. цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир.

Раствор цис-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро [4,5]декан-2-она (INT-975) (5,0 г, 12,7 ммоль) в ТГФ (18 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором LDA (2 М в ТГФ/гептан/эфир, 25,4 мл, 50,8 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп. в течение 30 мин. Затем раствор опять охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутил-бромацетат (5,63 мл, 38,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, гасили водой и экстрагировали с ДХМ (3×). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле дала цис-2-[8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (4,4 г).

Стадия 2. Соль цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусной кислоты трифторуксусной кислоты.

цис-2-[8-Диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил]уксусной кислоты трет-бутиловый эфир (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в TFA (5 мл) и кипятили в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. все летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток обрабатывали ТГФ (1 мл) и добавляли по каплям к диэтиловому эфиру (20 мл). Полученный осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением соли цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусной кислоты; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (INT-977) (119 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 332,2.

Синтез INT-978. цис-2-(8-Диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-N,N-диметилацетамид

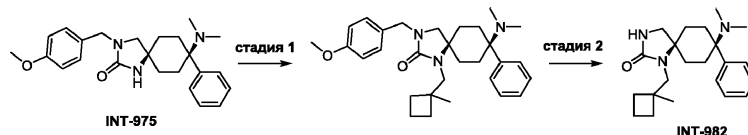


Соль цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)уксусной кислоты (INT-977) трифторуксусной кислоты (119 мг, 0,35 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл). Последовательно добавляли триэтиламин (0,21 мл, 1,6 ммоль), диметиламин (0,54 мл, 1,1 ммоль) и ТЗР (0,63 мл, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, затем разбавляли с 1 М водн. Na_2CO_3 (5 мл). Водный слой экстрагировали с ДХМ (3×5 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с выходом цис-2-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-1-ил)-N,N-диметил-ацетамида (INT-978) (39 мг) в виде белого твердого вещества. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 359,2.

Синтез INT-982.

цис-8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-

дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он



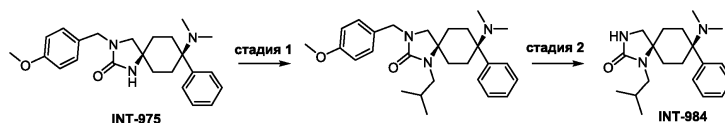
Стадия 1. *цис*-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксibenзил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

Раствор NaOH (2,85 г, 71,2 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Добавляли *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (INT-975) (7,00 г, 17,8 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 15 мин. 1-(Бромметил)-1-метилциклобутан (8,7 г, 53,4 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли воду (100 мл), и смесь экстрагировали с ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (70 мл), насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагель предоставила *цис*-8-(диметиламино)-3-(4-метоксibenзил)-1-((1-метилциклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (6,5г) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2. *цис*-8-Диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

К раствору *цис*-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (6,66 г, 14,0 ммоль) в ДХМ (65 мл) добавляли TFA (65 мл), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в ДХМ (100 мл) и воду (60 мл) и подщелачивали с 2 М водн. NaOH до pH 10. Органический слой отделяли и промыли с насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Кристаллизация остатка из EtOAc предоставила *цис*-8-диметиламино-1-[(1-метилциклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (INT-982) (3,41 г) в виде почти белого твердого вещества. [M+H]⁺ 356,3.

Синтез INT-984. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметилами́но)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он



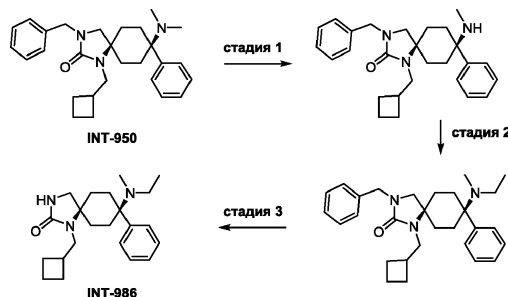
Стадия 1. *цис*-8-(Диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксibenзил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

По аналогии с способом, описанным для INT-951, стадия 1, *цис*-8-диметиламино-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (INT-975) был превращен в *цис*-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксibenзил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

Стадия 2. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметилами́но)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

По аналогии с способом, описанным для INT-982, стадия 2, *цис*-8-(диметиламино)-1-изобутил-3-(4-метоксibenзил)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он был превращен в *цис*-1-(циклобутилметил)-8-(этилметилами́но)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (INT-984).

Синтез INT-986. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметилами́но)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. *цис*-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метилами́но)-8-фенил-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он.

N-Иодсукцинимид (3,11 г, 13,92 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[фенилметил]-1,3-дiazаспи́ро[4,5]декан-2-он (INT-950) (4 г, 9,28 ммоль) в смеси ацетонитрил и ТГФ (1:1 об./об., 80 мл), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с 2 N водн. NaOH до pH~10, и органический продукт экстраги-

ровали с ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток интенсивно перемешивали в смеси 10 мас.% водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комн. темп. в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали с 5N водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 3,5 г (неочищенный продукт) цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,60).

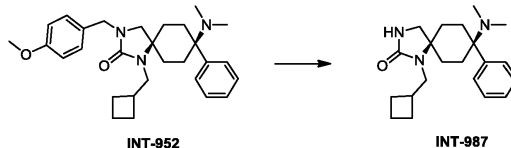
Стадия 2. цис-3-Бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Натрий цианоборогидрид (1,56 г, 25,17 ммоль, 3 экв.) добавляли к раствору цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(метиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (3,5 г, 8,39 ммоль), ацетальдегида (738 мг, 16,78 ммоль, 2 экв.) и уксусной кислоты (0,5 мл) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем гасили насыщ. водн. NaHCO₃, и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле (230-400 меш) (20-25% этилэцетат в петролейном эфире) с выходом 2,3 г (62%) был получен цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он в виде твердого вещества. (ТСХ система: 50% EtOAc в петролейном эфире; R_f=0,65).

Стадия 3. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(этилметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-986).

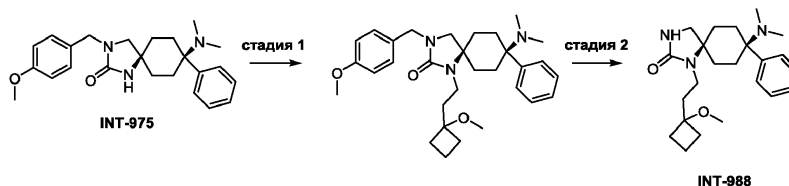
Металлический натрий (1,18 г, 51,68 ммоль, 10 экв.) добавляли к жидкому аммиаку (~25 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Раствор цис-3-бензил-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (2,3 г, 5,16 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, затем гасили насыщ. водн. NH₄Cl, нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,30 г (72%) цис-1-(циклобутилметил)-8-(этил(метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-986) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ R_f=0,15.). [M+H]⁺ 356,3.

Синтез INT-987. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



По аналогии с способом, описанным для INT-982, стадия 2, цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-952) был превращен в цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-987).

Синтез INT-988. цис-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



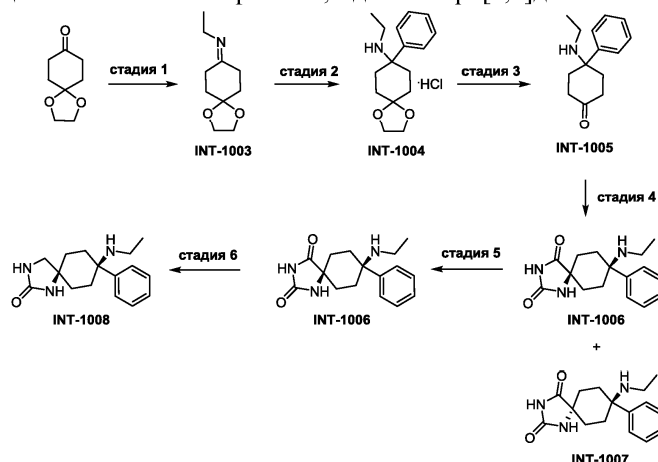
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Натрия гидроксид (78,06 мг, 4,0 экв.) суспендировали в ДМСО (3,5 мл), перемешивали в течение 10 мин, добавляли 8-(диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-975) (192,0 мг, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин с последующим добавлением 2-(1-метоксициклобутил)этил 4-метилбензолсульфоната (416,2 мг, 3,0 экв.) в ДМСО (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические фазы промыли с насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (283 мг желтое масло) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент ДХМ/EtOH 98/2 к 96/4) с получением 8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он 163 мг (66%).

Стадия 2. цис-8-(Диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-988).

По аналогии с способом, описанным для INT-98, стадия 2, *цис*-8-(диметиламино)-1-[2-(1-метоксициклобутил)этил]-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он был превращен в *цис*-8-(диметиламино)-1-(2-(1-метоксициклобутил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-988). Масс: m/z 386,3 ($M+H$)⁺.

Синтез INT-1008. *цис*-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1 и стадия 2. Этил-(8-фенил-1,4-диокcаспиро[4,5]дек-8-ил)амин гидрохлорид (INT-1004).

Смесь 1,4-диокcаспиро[4,5]декан-8-она (25,0 г, 160,25 ммоль, 1,0 экв.) и 2 М раствора EtNH₂ в ТГФ (200 мл, 2,5 экв., 400,64 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в атмосфере аргона, остаток разбавляли эфиром (60 мл) и добавляли свежеприготовленный раствор PhLi [полученного добавлением 2,5 М *n*-BuLi в ТГФ (70,5 мл, 1,1 экв., 176,27 ммоль) к раствору бромбензол (27,675 г, 1,1 экв., 176,275 ммоль) в эфире (100 мл) при -30°C и перемешивании при комн. темп. в течение 1 ч]. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч, гасили насыщенным раствором NH₄Cl (100 мл) при 0°C и экстрагировали с этилацетатом (2×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (3×350 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилметилкетоне (100 мл) и добавляли триметилсилил хлорид (37,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном, далее с ТГФ с получением этил-(8-фенил-1,4-диокcаспиро[4,5]дек-8-ил)амин гидрохлорида в виде почти белого твердого вещества. Эту реакцию проводили в 2 порции с загрузкой 25 г, и выход дан для 2 объединенных порций. Выход: 18 % (17,1 г, 57,575 ммоль). ЖХМС: m/z 262,2 ($M+H$)⁺.

Стадия 3. 4-Этиламино-4-фенилциклогексанон (INT-1005).

К раствору этил-(8-фенил-1,4-диокcаспиро[4,5]дек-8-ил)амин гидрохлорида (10,1 г, 34,0 ммоль, 1 экв.) в воде (37,5 мл) добавляли конц. водн. HCl (62,5 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с водн. NaOH (pH~14) при 0°C и экстрагировали с ДХМ (2×750 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с выходом 4-этиламино-4-фенилциклогексанона, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Эту реакцию проводили в другой партии с загрузкой 15,1 г, и выход дан для 2 объединенных партий. Выход: 92 % (17,0 г, 78,34 ммоль).

Стадия 4. Смесь *цис*- и *транс*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дионов (INT-1006 и INT-1007).

К раствору 4-этиламино-4-фенилциклогексанона (17 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (250 мл) и воды (200 мл) добавляли (NH₄)₂CO₃ (18,8 г, 195,85 ммоль, 2,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Добавляли KCN (5,09 г, 78,341 ммоль, 1,0 экв.), и перемешивание продолжали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. Осажденное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (250 мл), EtOH (300 мл), гексаном (200 мл) и сушили при пониженном давлении с выходом смеси *цис*- и *транс*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дионов (13,0 г, 45,29 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. Выход: 58% (13 г, 45,296 ммоль). ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺=288,2.

Стадия 5. *цис*-8-Этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион (INT-1006).

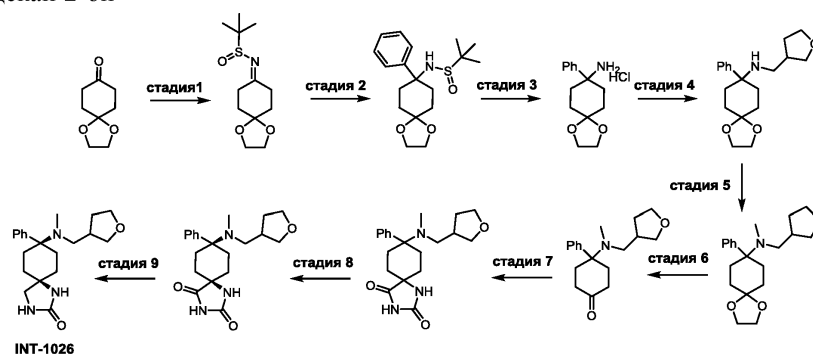
К раствору смеси *цис*- и *транс*-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дионов (12 г) в MeOH-ДХМ (1:1, 960 мл) добавляли раствор L-винной кислоты в MeOH (25 мл), и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем оставляли в холодильнике на 16 ч. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и промыли с MeOH-ДХМ (1:5, 50 мл) с получением тартрата 8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (7,5 г) в виде белого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (pH~8), и полученную смесь экстрагировали с 25%

MeOH-ДХМ (2×800 мл). Объединенный органический слой промывали водой (300 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с 20% ДХМ-гексан, и полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-диона в виде белого твердого вещества. Эта стадия была выполнена в 2 партии (12 г и 2,4 г), и выход дан для 2 объединенных партий. Выход: 31,2% (5,0 г, 17,421 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 288,0$.

Стадия 6. *цис*-8-Этиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1008).

К суспензии LiAlH_4 (793 мг, 20,91 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли суспензию *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-диона (2,0 г, 6,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) при 0°C, и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (20 мл), перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали через слой целита. Остаток промыли с 15% MeOH-ДХМ (500 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который растирали с 15% ДХМ-гексан с получением *цис*-8-этиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1008) (1,6 г, 5,86 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. Выход: 84% (1,6 г, 5,86 ммоль). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+ = 274,2$.

Синтез INT-1026. *цис*-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. 2-Метил-N-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамид.

Титан этоксид (58,45 г, 256,4 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-она (20 г, 128,20 ммоль) и 2-метилпропан-2-сульфинамида (15,51 г, 128,20 ммоль) в ТГФ (200 мл) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям насыщ. водн. NaHCO_3 (500 мл) в течение 30 мин. Органический продукт экстрагировали с EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 10 г (неочищенный продукт) 2-метил-N-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 30% этилэцетат в гексане; $R_f = 0,30$).

Стадия 2. 2-Метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамид.

Фенилмагний бромид (1 М в ТГФ, 116 мл, 116 ммоль) добавляли по каплям к раствору 2-метил-N-(1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илиден)пропан-2-сульфинамида (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -10°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при от -10 до 0°C. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Реакционную смесь гасили с насыщ. водн. NH_4Cl (50 мл) при 0°C, и органический продукт экстрагировали с EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 40-60% этилэцетат в гексане) с выходом 6,0 г (46%) 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида в виде жидкости (ТСХ система: 70% этилэцетат в гексане; $R_f = 0,30$).

Стадия 3. 8-Фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорид.

2 N раствор HCl в диэтиловом эфире (17,80 мл, 35,60 ммоль) добавляли к раствору 2-метил-N-(8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ил)пропан-2-сульфинамида (6,0 г, 17,80 ммоль) в ДХМ (60 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток промыли с диэтиловым эфиром с выходом 3 г (неочищенный продукт) 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; $R_f = 0,10$).

Стадия 4. 8-Фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин.

Натрий цианоборогидрид (2,17 г, 33,45 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин гидрохлорида (3,0 г, 11,15 ммоль) и тетрагидрофуран-3-карбальдегида (4,46 мл, 22,30 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 30°C и к остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×30 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получение 3 г (неочищенный продукт) 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,22$).

Стадия 5. N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин).

Натрий цианоборогидрид (1,76 г, 28,39 ммоль) добавляли к раствору 8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин (3,0 г, 9,46 ммоль), 37% формальдегида в воде (7,70 мл, 94,60 ммоль) и уксусной кислоты (0,05 мл) в метаноле (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и к остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с выходом 2,50 г (83%) N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амин в виде полутвердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,25$).

Стадия 6. 4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон.

5%-ную серную кислоту в воде (25 мл) добавляли к N-метил-8-фенил-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-амину (2,50 г, 7,55 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили с насыщ. водн. NaHCO_3 , и органический продукт экстрагировали с ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 2,0 г (неочищенный продукт) 4-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанона в виде густой жидкости (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,20$).

Стадия 7. 8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион.

4-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-4-фенилциклогексанон (1,50 г, 5,22 ммоль) суспендировали в 30 мл EtOH:H₂O (1:1 об./об.) при комн. темп. в атмосфере аргона. Добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,9 г, 13,05 ммоль) и KCN (0,34 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с ледяной водой, и органический продукт экстрагировали с ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 1,0 г (неочищенный продукт) 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона в виде твердого вещества (ТСХ система: 70% этилэцетат в гексане; $R_f=0,18$).

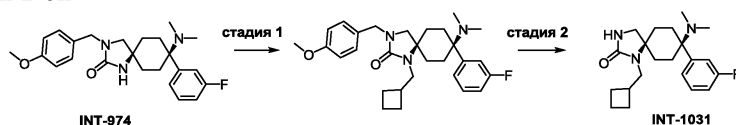
Стадия 8. цис-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион.

Диастереомерную смесь 8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (1,0 г) разделяли с помощью обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ с получением 400 мг изомера 1 (цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион) и 60 мг изомера 2 (транс-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион) и 300 мг смеси обоих изомеров. Условия обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM аммоний бикарбонат в H₂O/ацетонитриле, колонка: X-BRIDGE-C18 (150×30), 5 мкм, градиент (T/B%): 0/35, 8/55, 8,1/98, 10/98, 10,1/35, 13/35, скорость потока: 25 мл/мин, разбавитель: подвижная фаза+ ТГФ.

Стадия 9. цис-8-(Метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1026).

LiAlH_4 (1 M в ТГФ) (4,48 мл, 4,48 ммоль) добавляли к раствору цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (изомер-1) (0,4 г, 1,12 ммоль) в ТГФ:Et₂O (2:1 об./об., 15 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C, гасили насыщ. водн. Na_2SO_4 (1000 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 5-6% MeOH в ДХМ) с выходом 0,3 г (78%) цис-8-(метил((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1026) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ, $R_f=0,2$). ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+1]^+=344,2$.

Синтез INT-1031. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

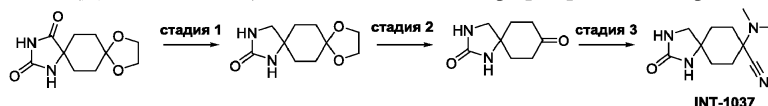
По аналогии с способом, описанным для INT-952, цис-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-

метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-974) был превращен в *цис*-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

Стадия 2. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

По аналогии с способом, описанным для INT-982, стадия 2, 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он был превращен в 1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1031).

Синтез INT-1037. 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил



Стадия 1. 9,12-Диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он.

Литийй алюминогидрид (2,2 экв., 292 ммоль) суспендировали в ТГФ (400 мл), и суспензию охлаждали до 0°C. Порциями добавляли 8-(диметиламино)-8-(*м*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (В, 75 мг, 0,261 ммоль) (стадия 1 INT-965) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 1,5 ч при 0°C, затем в течение ночи при комн. темп. и затем 2 ч при 40°C. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, осторожно гасили с насыщ. водн. Na₂SO₄, добавляли EtOAc (400 мл), полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем выдерживали без перемешивания в течение 2 ч при комн. темп. Осадок отфильтровывали и промыли с EtOAc и MeOH. Полученный твердый осадок суспендировали в метаноле и перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Осадок отфильтровывали и удаляли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток тщательно суспендировали в воде (50 мл) при 40°C, осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с выходом 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он (11,4 г, 41%). Масс: *m/z* 213,2 (M+H)⁺.

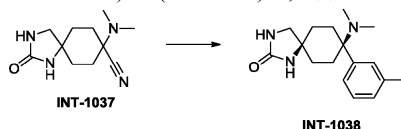
Стадия 2. 1,3-Дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион.

По аналогии с способом, описанным для INT-1003, стадия 3, 9,12-диокса-2,4-дiazадиспиро[4,2,4⁸,2⁵]тетрадекан-3-он был обработан конц. водн. HCl для превращения в 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион. Масс: *m/z* 169,1 (M+H)⁺.

Стадия 3. 8-(Диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (INT-1037).

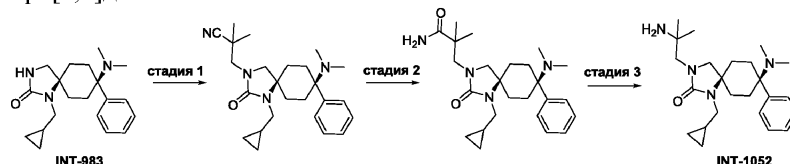
По аналогии с способом, описанным для INT-965, стадия 1, 1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,8-дион был обработан с диметиламином и калия цианидом для превращения в 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил (INT-1037). Масс: *m/z* 223,2 (M+H)⁺.

Синтез INT-1038. *цис*-8-(Диметиламино)-8-(*м*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К суспензии 8-(диметиламино)-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила (200 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ (4 мл) при комн. темп. добавляли по каплям 1 М бром(*м*-толил)магний в ТГФ (4 экв., 3,6 ммоль, 3,6 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Добавляли дополнительную порцию 1 М бром(*м*-толил)магния в ТГФ (1 экв., 0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, затем гасили с метанол/вода. Добавляли твердый NH₄Cl и ДХМ к полученной смеси, и осадок отфильтровывали. Органическую фазу фильтрата отделяли, и водную фазу экстрагировали с ДХМ (3×). Объединенные органические фазы сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH, 100/0 to 65/35) с выходом *цис*-8-(диметиламино)-8-(*м*-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1038) (81 мг, 31%). Масс: *m/z* 288,2 (M+H)⁺.

Синтез INT-1052. *цис*-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. *цис*-3-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

NaH (60% в минеральном масле) (1,76 г, 44,04 ммоль) добавляли к раствору *цис*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-983) (3,6 г, 11,01 ммоль) в ДМСО (150 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. 2-Циано-2-метилпропил 4-метилбензолсульфонат (113 мг, 0,45 ммоль) добавляли к реакционной смеси одной порцией. Реакционную смесь нагревали 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с водой (20

мл). Органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) с получением 2,1 г, 46% цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,60).

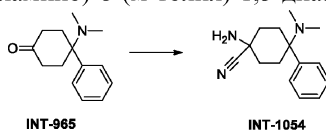
Стадия 2. цис-3-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид.

H₂O₂ (30% в воде) (8 мл) добавляли к раствору цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (2,0 г, 4,90 ммоль) в ДМСО (50 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Раствор КОН (1,1 г, 19,6 ммоль) в воде (10 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл), и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-5% MeOH в ДХМ) с получением 0,44 г (21%) цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид в виде липкого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,30) и 1,1 г цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила также повторно изолирован (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,30).

Стадия 3. цис-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1052).

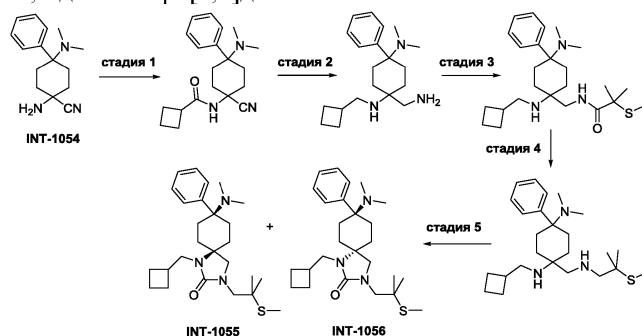
PhI(OCOCF₃)₂ (703,5 мг, 1,636 ммоль) добавляли к раствору цис-3-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропанамид (410 мг, 0,962 ммоль) в смеси ацетонитрила (15 мл) и воды (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли с водой (15 мл), и водный слой промыли с EtOAc (2×20 мл). Водный слой подщелачивали с твердым NaHCO₃, и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×30 мл). Органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄, и растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением 350 мг, 91% цис-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он в виде липкого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,15). Масс: m/z 399,3 (M+H)⁺.

Синтез INT-1054. цис-8-(Диметиламино)-8-(м-толил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (50 г, 230,1 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH₄Cl (24,6 г, 460,8 ммоль) с последующим добавлением NH₄OH (400 мл) при комн. темп. и перемешивали в течение 15 мин. NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь экстрагировали с ДХМ (3×750 мл). Органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным солевым раствором (750 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/гексан с получением неочищенного продукта 1-амино-4-диметиламино-4-фенил-циклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде почти белого твердого вещества, которое использовалось в следующей стадии без очистки. Выход: 78% (44 г, 181 ммоль). Масс: m/z 244,2 (M+H)⁺.

Синтез INT-1055 и INT-1056. цис- и транс-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. N-(1-Циано-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексил)циклобутанкарбоксамид (цис/транс-смесь).

К раствору 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (INT-1054) (5,0 г, 20,57

ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли циклобутанкарбоновую кислоту (2,50 г, 24,69 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (10,5 мл, 61,71 ммоль, 3,0 экв.) и ТЗР (18,38 мл, 30,85 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16ч, разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали с EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта циклобутанкарбоновой кислоты (1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)амида в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 326,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 2. 1-(Аминотетил)-N¹-(циклобутилметил)-N⁴,N⁴-диметил-4-фенилциклогексан-1,4-диамин (цис/транс-смесь).

К суспензии LiAlH_4 (2,81 г, 73,84 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (25 мл) добавляли раствор циклобутанкарбоновой кислоты (1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)амида (4,0 г, 12,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (35 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили с насыщ. водн. Na_2SO_4 при 0°C, добавляли избыток ТГФ, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промыли с ТГФ (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-аминотетил-N-циклобутилметил-N,N-диметил-4-фенилциклогексан-1,4-диамин (3,0 г) в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 316,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 3. N-((1-(циклобутилметил)амино)-4-(диметиламино)-4-фенилциклогексил)метил)-2-метил-2-(метилтио)пропанамид (цис/транс-смесь).

К раствору неочищенного продукта 1-аминотетил-N-циклобутилметил-N,N'-диметил-4-фенилциклогексан-1,4-диамина (3,0 г, 9,23 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли 2-метил-2-метилсульфонилпропионовую кислоту (1,23 г, 9,23 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (4,81 мл, 27,69 ммоль, 3,0 экв.) и ТЗР (8,3 мл, 13,84 ммоль, 1,5 экв., 50% раствор в EtOAc) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с ДХМ (300 мл), промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта N-[1-(циклобутилметиламино)-4-диметиламино-4-фенилциклогексилметил]-2-метил-2-метилсульфонилпропаноамида в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 432,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

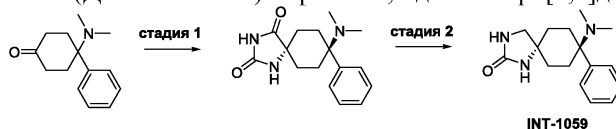
Стадия 4. N¹-(циклобутилметил)-N⁴,N⁴-диметил-1-(((2-метил-2-(метилтио)пропил)амино)метил)-4-фенилциклогексан-1,4-диамин (цис/транс-смесь).

К раствору неочищенный продукт N-[1-(циклобутилметиламино)-4-диметиламино-4-фенилциклогексилметил]-2-метил-2-метилсульфонилпропаноамид (2,5 г, 5,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли $\text{BH}_3 \times \text{Me}_2\text{S}$ (2,75 мл, 29,0 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили с MeOH (10 мл) и 2 N HCl (10 мл) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли с водой (50 мл), подщелачивали насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта N-циклобутилметил-N',N'-диметил-1-[(2-метил-2-метилсульфонилпропиламино)метил]-4-фенилциклогексан-1,4-диамин в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Масс: m/z 418,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия 5. цис- и транс-3-(2-Амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1055 и INT-1056).

К раствору неочищенного продукта N-циклобутилметил-N',N'-диметил-1-[(2-метил-2-метилсульфонилпропиламино)метил]-4-фенилциклогексан-1,4-диамина (2,0 г, 4,79 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли KOH (1,61 г, 28,77 ммоль, 6,0 экв.) в воде (60 мл) при 0°C с последующим добавлением SOCl_2 (5,84 л, 16,76 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем подщелачивали с насыщ. водн. NaHCO_3 и экстрагировали с ДХМ (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением цис-1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1055) в виде пика 2 (45 мг) и транс-1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1056) в виде пика 1 (300 мг). Масс: m/z 444,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (транс), m/z 444,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (cis).

Синтез INT-1059. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



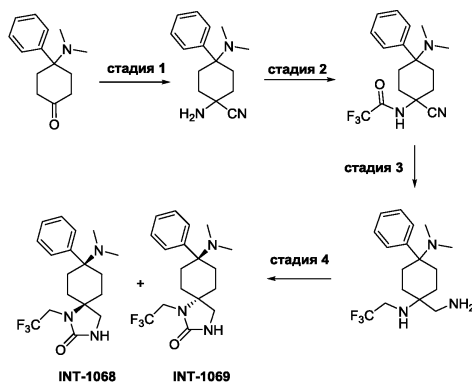
Стадия 1. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион.

К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенил-циклогексанона (250,0 г, 1,15 моль, 1,0 экв.) в EtOH (2,5 л) и воды (2,1 л) добавляли $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (276,2 г, 2,87 моль, 2,5 экв.), и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин. Добавляли KCN (74,92 г, 1,15 моль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч и затем фильтровали горячим с получением белого твердого вещества, которое промывали водой (2,5 л), этанолом (1 л) и гексаном (2,5 л). Полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (223 г, 0,776 моль, 65%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат собирали из нескольких партий (~450 г), которые содержали смесь цис- и транс-изомеры. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой (1 л) и гексаном (1 л). Твердый материал сушили при пониженном давлении с получением ~100 г смеси цис- и транс-(главный)-изомеров. Неочищенный продукт частично растворяли в горячем MeOH (600 мл) и охлаждали до комн. темп., фильтровали через спекшуюся воронку, промыли с MeOH (200 мл) далее с эфиром (150 мл) и сушили с получением транс-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-диона (50 г, 0,174 ммоль, ~9-10%).

Стадия 2. транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1059).

По аналогии с способом, описанным для INT-976, стадия 2, транс-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2,4-дион был обработан с LiAlH_4 для превращения в транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1059). Масс: m/z 274,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Синтез INT-1068 и INT-1069. цис- и транс-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. 1-Амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрил.

К перемешиваемому раствору 4-диметиламино-4-фенилциклогексанона (50 г, 230,096 ммоль) в MeOH (400 мл) добавляли NH_4Cl (24,6 г, 460,8 ммоль) с последующим подавлением NH_4OH (400 мл) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли NaCN (22,5 г, 460,83 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Реакционную смесь экстрагировали с ДХМ (3×750 мл). Объединенный органический слой промывали водой (750 мл), насыщенным соевым раствором (750 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с ДХМ/гексан с получением неочищенного продукта 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (50 г, 90%) в виде почти белого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=244,2$ (MW расч. 244,09).

Стадия 2. N-(1-Циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамид.

К раствору 1-амино-4-диметиламино-4-фенилциклогексанкарбонитрила (5,0 г, 20,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли DIPEA (10,72 мл, 61,71 ммоль, 3,0 экв.), трифторуксусную кислоту (1,89 мл, 24,69 ммоль, 1,2 экв.) и ТЗР (18,2 мл, 30,85 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем разбавляли с водой (100 мл) и экстрагировали с 10% MeOH в ДХМ (2×250 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта N-(1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамид в виде светло-желтого липкого материала, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=339,9$ (MW расч. 339,36).

Стадия 3. 1-Аминотетил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамин.

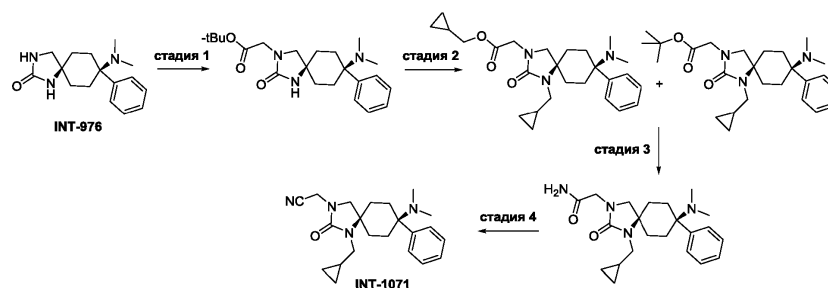
К суспензии LiAlH_4 (4,03 г, 106,19 ммоль, 6,0 экв.) в сухом ТГФ (40 мл) добавляли N-(1-циано-4-диметиламино-4-фенилциклогексил)-2,2,2-трифторацетамид (6,0 г, 17,69 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили с насыщ. водн. Na_2SO_4 при 0°C, добавляли избыток ТГФ, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Полученную суспензию фильтровали через целит, и осадок на фильтре промыли с 10% MeOH в ДХМ (150 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с выходом неочищенного продукта 1-аминотетил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-

трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, неочищенный продукт) в виде светло-желтого липкого материала, который непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 330,0$ (MW расч. 329,40).

Стадия 4. цис- и транс-8-Диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1068 и INT-1069).

К раствору 1-аминометил-N',N'-диметил-4-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1,4-диамина (4,2 г, 12,76 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли KOH (4,29 г, 76,56 ммоль, 6,0 экв.) в воде (120 мл) при 0°C с последующим добавлением $COCl_2$ (15,6 мл, 44,66 ммоль, 3,5 экв., 20% в толуоле) при 0°C и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с насыщ. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали с ДХМ (2×200 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением цис-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-1068) (1,5 г) (основной изомер, полярное пятно на ТСХ) и транс-8-диметиламино-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1069) в виде побочного изомера (неполярное пятно на ТСХ) (120 мг, 92,93% по ВЭЖХ) в виде почти белых твердых веществ. цис-изомер: ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 356,2$ (MW расч. = 355,40). ВЭЖХ: 98,53%, колонка: Xbridge C-18 (100×4,6), 5 мкм, разбавитель: MeOH, подвижная фаза: А) 0,05% TFA в воде; В) ACN скорость потока: 1 мл/мин, $R_t = 5,17$ мин. ^1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,43-7,27 (m, 5H), 6,84 (с, 1H), 3,30-3,25 (m, 4H), 2,66-2,63 (д, 2H, $J = 12,72$ Гц), 1,89 (с, 6H), 1,58-1,51 (м, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,33-1,23 (м, 2H).

Синтез INT-1071. цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. трет-Бутил цис-2-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат.

К раствору цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-976) (10,0 г, 36,63 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (1,5 л) добавляли калий трет-бутоксид (7,14 мг, 36,63 ммоль, 1,1 экв.) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением трет-бутил бромацетат (4,51 г, 40,293 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, выливали в ледяную воду и экстрагировали с EtOAc (2×700 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), насыщенным соевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 1% MeOH/гексан) с выходом цис-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты трет-бутилового эфира (7 г, 18,06 ммоль, 49 %) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 387,9$ (MW расч. = 387,52).

Стадия 2. Смесь цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты циклопропилметилового эфира и цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты трет-бутилового эфира.

К раствору цис-(8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты трет-бутилового эфира (2,0 г, 5,16 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли 60 мас.% NaN (413 мг, 10,33 ммоль, 2 экв.) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением бромметилциклопропана (1,74 г, 12,91 ммоль, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч, медленно выливали в ледяную воду и экстрагировали с EtOAc (2×400 мл). Органический слой промывали водой (2×200 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл) и сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 30% EA/гексан) с выходом смеси цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты циклопропилметилового эфира и цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты трет-бутилового эфира (3:2) (1,1 г, 2,505 ммоль, 48%) в виде светло-коричневой липкой жидкости. ЖХ-МС: m/z $[M+1]^+ = 440,0$, 442,0 (MW расч. = 439,59, 441,61).

Стадия 3. цис-2-(1-Циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)ацетамид.

К смеси цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-

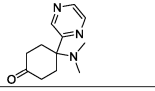
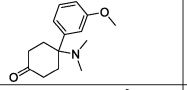
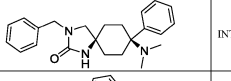
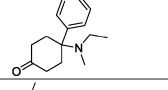
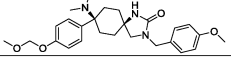
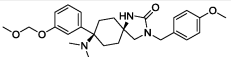
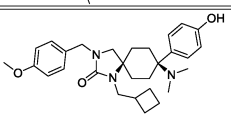
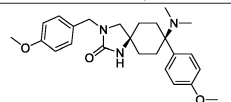
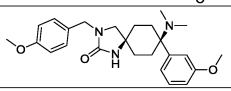
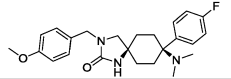
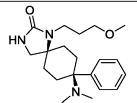
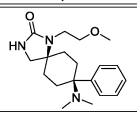
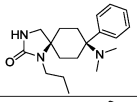
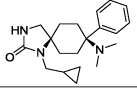
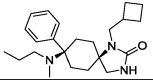
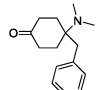
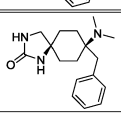
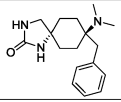
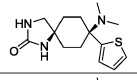
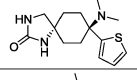
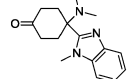
ил)уксусной кислоты циклопропилметилового эфира и цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)уксусной кислоты трет-бутилового эфира (2,0 г, 4,55 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (5 мл) добавляли 7 М NH₃ в MeOH (15 мл), и реакционную смесь перемешивали в запаянной трубе при 95°C в течение 48 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 2% MeOH/ДХМ) с выходом цис-2-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)ацетамида (1,2 г, 3,15 ммоль, 68%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ 1): m/z [M+H]⁺=385,2 (MW расч.=384,52).

Стадия 4. цис-(1-Циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)ацетонитрил (INT-1071).

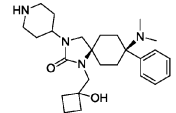
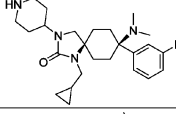
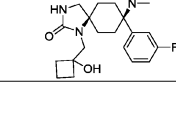
К раствору цис-2-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)ацетамида (1,7 г, 4,42 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли цианурхлорид (2,4 г, 13,28 ммоль, 3 экв.) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч, подщелачивали (pH~9) с насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали с EtOAc (2×400 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×300 мл), насыщенным солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 80% ДХМ/гексан) с выходом цис-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)ацетонитрила (1,1 г, 3,00 ммоль, 68%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺=367,3 (MW расч.=366,50).

Для дальнейших промежуточных соединений синтез по аналогии с ранее описанными способами приведен в следующей таблице. Синтезы строительных блоков и промежуточных продуктов либо были описаны ранее в данной заявке, либо могут быть выполнены аналогично описанным в данном документе способам или способами, известными специалисту в данной области. Такой человек также будет знать, какие строительные блоки и промежуточные продукты должны быть выбраны для синтеза каждого типичного соединения.

Промежуточное соединение	Химическое название	Химическая структура	По аналогии со способом	m/z [M+H] ⁺
INT-794	цис-2-(3-(3,4-диметоксифенил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-975	424,3
INT-796	цис-2-(8-диметиламино-3-((4-метоксифенил)-метил)-8-(3-метокси-пропил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	390,3
INT-797	цис-2-(8-(этил-метил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-949	цис-2-(8-диметиламино-1-этил-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	302,2
INT-950	цис-1-(1-циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[(фенил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-952	432,3
INT-954	4-диметиламино-4-(5-метил-тиофен-2-ил)-циклогексан-1-он		INT-965	238,1
INT-955	4-диметиламино-4-тиофен-2-ил-циклогексан-1-он		INT-965	224,1
INT-956	1-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-4-оксо-циклогексан-1-карбонитрил		INT-958	204,1
INT-957	4-оксо-1-пирразин-2-ил-циклогексан-1-карбонитрил		INT-958	202,1
INT-959	4-диметиламино-4-(1-метил-1H-пирозол-3-ил)-циклогексан-1-он		INT-961	222,2

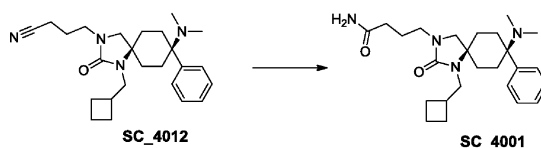
INT-960	4-диметиламино-4-пирозин-2-ил-циклогексан-1-он		INT-961	220,1
INT-962	4-диметиламино-4-(3-метоксифенил)-циклогексан-1-он		INT-965	248,2
INT-963	ЦИС-3-бензил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-975	364,2
INT-964	4-(этил-метил-амино)-4-фенил-циклогексан-1-он		INT-965	232,2
INT-967	ЦИС*-8-диметиламино-8-[4-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	454,3
INT-968	ЦИС*-8-диметиламино-8-[3-(метоксиметилокси)-фенил]-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	454,3
INT-969	ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-диметиламино-8-(4-гидроксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-971	478,3
INT-970	ЦИС*-8-диметиламино-8-(4-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-972	ЦИС*-8-диметиламино-8-(3-метоксифенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_2017	424,3
INT-973	ЦИС*-8-диметиламино-8-(4-фторфенил)-3-[(4-метоксифенил)-метил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974	412,2
INT-979	ЦИС*-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	346,2
INT-980	ЦИС*-8-диметиламино-1-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	332,2
INT-981	ЦИС*-8-диметиламино-8-фенил-1-пропил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	316,2
INT-983	ЦИС*-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-985	ЦИС*-1-(циклобутил-метил)-8-(метил-пропил-амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-986	370,3
INT-993	4-бензил-4-(диметиламино)циклогексанон		INT-965	232,3
INT-994	ЦИС*-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-995	ТРАНС*-8-бензил-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	288,2
INT-997	ЦИС*-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-998	ТРАНС*-8-(диметиламино)-8-(тиофен-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	280,1
INT-999	4-(диметиламино)-4-(1-метил-1H-бензо[д]имидазол-2-ил)циклогексанон		INT-965	272,2

INT-1000	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидazol-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1001	ТРАНС-8-(диметиламино)-8-(1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидazol-2-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-976	328,2
INT-1009	ТРАНС-8-этиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1008	274,2
INT-1024	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-977 (step 2)	292,2
INT-1025	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(4-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-974, INT-977 (step 2)	292,2
INT-1039	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметокси)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	358,2
INT-1040	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-(трифторметил)фенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	342,2
INT-1041	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-метоксифенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	304,2
INT-1042	ЦИС-8-(5-хлоротиофен-2-ил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	314,1
INT-1043	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фтор-5-метилфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	306,2
INT-1044	ЦИС-8-(3-хлорфенил)-8-(диметиламино)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1038	308,2
INT-1047	ЦИС-8-(метил(оксетан-3-илметил)амино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1026	330,5
INT-1050	ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	357,3
INT-1051	ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-илметил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4058	371,5
INT-1053	ЦИС-3-(2-амино-2-метилпропил)-8-(диметиламино)-1-(1-гидроксидибутилметил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1052	429,3
INT-1061	ТРАНС-1-(циклопропил-метил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-984	328,2
INT-1063	ЦИС-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1031	346,2
INT-1066	ТРАНС-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-987	342,3
INT-1070	ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-1-(3,3,3-трифторпропил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1068	360,2

INT-1072	ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	441,3
INT-1073	ЦИС-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		SC_4054	429,3
INT-1074	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он		INT-1031	376,2

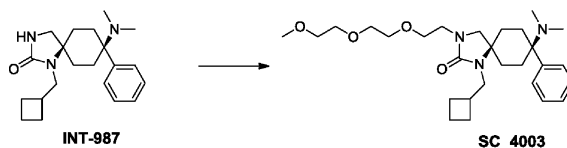
Синтез типичных соединений.

Синтез SC_4001. цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутирамид



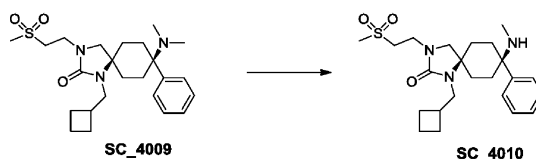
цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутиронитрил (SC_4012) (201 мг, 0,5 ммоль) растворяли ДМСО (7 мл) и добавляли K_2CO_3 (136 мг, 1 ммоль) и перекись водорода (30% в воде, 0,7 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч, затем гасили с 2 N водн. NaOH (5 мл) и экстрагировали с этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутирамида SC_4001 (58 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 427,3.

Синтез SC_4003. цис-1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



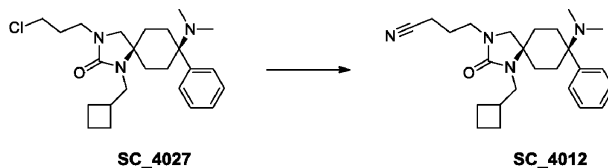
В высушенной в печи колбе добавляли порошок натрия гидроксида (28 мг, 0,7 ммоль) к ДМСО (0,25 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-987) (60 мг, 0,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. Добавляли 1-[2-(2-бромэтокси)этокси]-2-метоксиэтан (120 мг, 0,53 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. и в течение 2 ч при 60°C. Добавляли воду, и водный слой экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4003) (38 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 488,3.

Синтез SC_4010. цис-1-(Циклобутилметил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



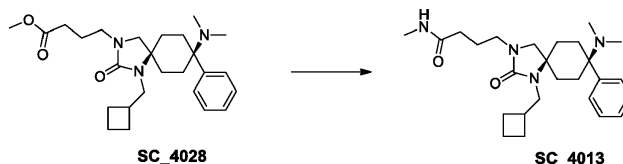
N-Иодсуцинимид (30 мг, 0,14 ммоль) добавляли к суспензии цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4009) (40 мг, 0,09 ммоль) в смеси ацетонитрил и ТГФ (1:1 об./об., 20 мл) при комн. темп., и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с 2 N водн. NaOH до pH~10, и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток интенсивно перемешивали со смесью 10 мас.% водн. лимонной кислоты (5 мл) и ДХМ (10 мл) при комн. темп. в течение 10 мин. Реакционную смесь подщелачивали с 5 N водн. NaOH до pH~10 и экстрагировали с ДХМ (3×10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии и преп. ВЭЖХ с получением 16 мг цис-1-(циклобутилметил)-8-

метиламино-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4010). $[M+H]^+$ 434,2
 Синтез SC_4012. цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутеронитрил



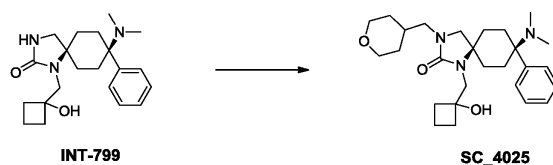
Калия цианид (131 мг, 2 ммоль) и натрия иодид (202 мг, 1,4 ммоль) добавляли к раствору цис-3-(3-хлорпропил)-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4027) (57 мг, 1,4 ммоль) в ДМСО (5 мл) при комн. темп., и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с водой (5 мл) и экстрагировали с этилэцетатом (5×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутеронитрила (SC_4012) (38 мг) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 409,3

Синтез SC_4013. цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-N-метилбутирамид



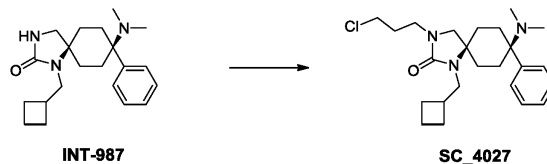
цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]масляной кислоты метиловый эфир (SC_4028) (59 мг, 0,13 ммоль) был обработан с 2 М метиламином в метаноле (1,5 мл) и нагревали в течение 100 мин при 100°C в закрытом вials. Летучие вещества удаляли под струей азота, остаток помещали в 2 М метиламин в метаноле (1,5 мл) и нагревали в течение 50 мин при 120°C в закрытом вials. Все летучие вещества удаляли под струей азота с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с выходом 49 мг цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-N-метил-бутирамида (SC_4013) в виде белого твердого вещества. $[M+H]^+$ 441,3.

Синтез SC_4025. цис-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(тетрагидропиран-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



KOtBu (1 М в ТГФ) (0,5 мл, 0,504 ммоль) добавляли к суспензии цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-799) (0,15 г, 0,42 ммоль) в ТГФ (4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли раствор 4-(бромметил)тетрагидро-2H-пирана (90 мг, 0,504 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч, затем гасили с насыщ. водн. NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали с этилэцетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ с получением 0,044 г цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(тетрагидропиран-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4025) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,52$). $[M+H]^+$ 456,3.

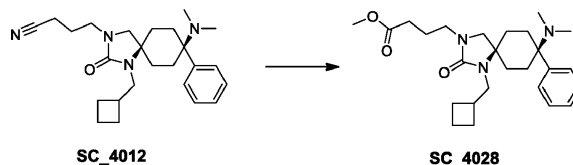
Синтез SC_4027. цис-3-(3-Хлорпропил)-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Натрия гидрид (60%-ная суспензия в минеральном масле, 23 мг, 0,6 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-987) (100 мг, 0,3 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Раствор

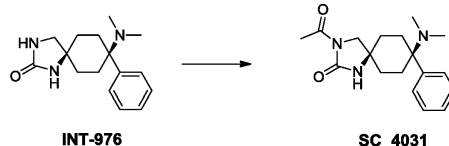
1-бром-3-хлор-пропан (0,14 мл, 1,5 ммоль) в ТГФ (0,7 мл) добавляли при 50°C, и перемешивание продолжали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили с холодной водой (10 мл) и экстрагировали с этилэтаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с выходом цис-3-(3-хлорпропил)-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4027) (50 мг) в виде белого порошка. [M+H]⁺ 418,3.

Синтез SC_4028. цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]масляной кислоты метиловый эфир



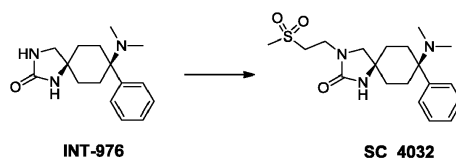
цис-4-[1-(Циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]-бутиронитрил SC_4012 (345 мг, 0,85 ммоль) растворяли в 5 мл конц. HCl и перемешивали в течение 6 ч при 100°C. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде гидрохлорида. Эту соль растворяли в MeOH/толуол и концентрировали при пониженном давлении. Последний цикл растворения/испарения повторяли, получая 380 мг цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]масляной кислоты метиловый эфира SC_4028. [M+H]⁺ 442.

Синтез SC_4031. цис-3-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



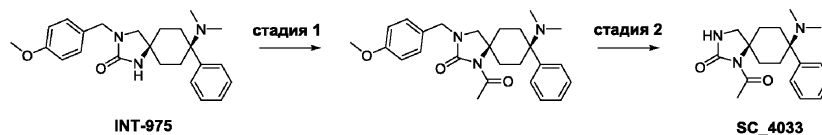
К смеси цис-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-976) (3,5 г, 12,83 ммоль, 1,0 экв.) и K₂CO₃ (3,54 г, 25,66 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляли ацетилхлорид (1,4 мл, 19,23 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, разбавляли с ДХМ (300 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промыли с насыщ. водн. NaHCO₃ (100 мл), водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель нейтрализовали аммиаком, 5% MeOH/ДХМ) с выходом цис-3-ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC-4031) в виде почти белого твердого вещества. Примечание: Эту реакцию проводили в двух параллельных партиях по весу 3,5 г, и выход давали для двух объединенных партий. Выход: 63% (5,1 г, 16,19 ммоль). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ (м.д.)=8,05 (уш с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 3,44 (с, 2H), 2,31 (с, 54, CH₃+CH₂), 1,92 (с, 6H), 1,83-1,76 (м, 4H), 1,39 (уш с, 2H). Масс: m/z 316,1 [M+H]⁺.

Синтез SC_4032. цис-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



KOtBu (1 М в ТГФ) (1,1 мл, 0,11 ммоль) добавляли к суспензии цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-976) (0,3 г, 0,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли 1-бром-2-(метилсульфонил)этан (0,16 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, затем гасили с насыщ. водн. NH₄Cl (15 мл), и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ дает 180 мг (43%) цис-8-(диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4032) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ R_f=0,3). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,90 (уш с, 1H), 3,43 (т, 2H), 3,26 (т, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,32 (уш м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,79-1,76 (м, 4H), 1,38-1,36 (м, 2H). Масс: m/z 380,2 [M+H]⁺.

Синтез SC_4033. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



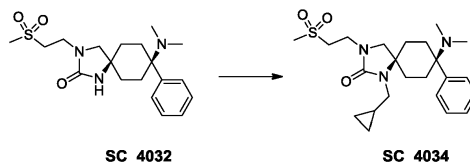
Стадия 1. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

К раствору цис-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-975) (19,5 г, 49,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (180 мл) добавляли 2,5 М раствор *n*-BuLi в гексане (39,7 мл, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор ацетилхлорида (7,7 г, 99,23 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли по каплям при 0°C. Охлаждающую баню удаляли, реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем опять охлаждали до 0°C, гасили с водой и экстрагировали с этилэцетатом (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали (силикагель; 30% EtOAc/гексан) с выходом цис-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (6,1 г, 14,02 ммоль, 28%) в виде светло-желтого липкого твердого вещества. Масс: *m/z* 436,3 [M+H]⁺.

Стадия 2. цис-1-Ацетил-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4033).

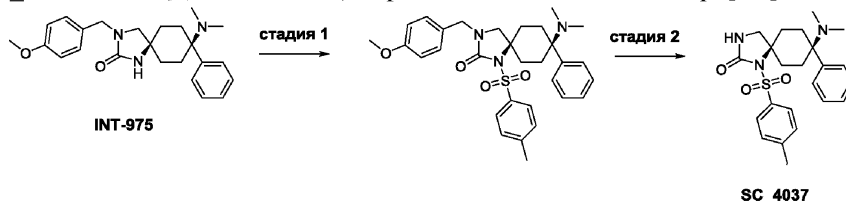
К раствору цис-1-ацетил-8-диметиламино-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (5,0 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (60 мл) добавляли раствор церий(IV) аммоний нитрата (18,98 г, 34,5 ммоль, 3,0 экв.) в воде (60 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с этилэцетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой мыли насыщенным соевым раствором (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель нейтрализовали с TEA; 2/3 об./об. EtOAc/гексан) с выходом цис-1-ацетил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4033) в виде почти белого твердого вещества. Выход: 61 % (4,9 г, 15,55 ммоль). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ (м.д.)=7,57 (с, 1H), 7,33-7,23 (м, 5H), 3,21 (с, 2H), 3,03 (т, 2H, J=12,78 Гц), 2,60 (д, 2H, J=13,32 Гц), 2,32 (с, 3H), 1,89 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 4H). Масс: *m/z* 316,2 [M+H]⁺.

Синтез SC_4034. цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К раствору цис-8-диметиламино-3-(2-метансульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4032) (150 мг, 0,395 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли 60% NaH (47 мг, 1,18 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп., и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Бромметилциклопропан (160 мг, 1,18 ммоль, 3,0 экв.) добавляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с ледяной водой (20 мл) и экстрагировали с EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; 3% MeOH/ДХМ) с выходом цис-1-циклопропилметил-8-диметиламино-3-(2-метансульфонилэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (80 мг, 0,18 ммоль, 47%) (SC_4034) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ (м.д.)=7,36-7,24 (м, 5H, слились с CDCl₃), 3,65 (т, 2H, J=6,46 Гц), 3,27 (т, 2H, J=6,46 Гц), 3,23 (с, 2H), 3,04 (д, 2H, J=6,7 Гц), 2,94 (с, 3H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,30-2,23 (м, 2H), 2,02 (с, 6H), 1,46-1,40 (м, 4H), 1,02-0,98 (м, 1H), 0,53-0,49 (м, 2H), 0,33-0,29 (2H). Масс: *m/z* 434,0 (M+H)⁺ (MW расч.=433,61).

Синтез SC_4037. цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

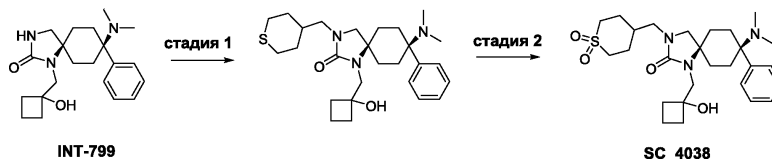
цис-8-(Диметиламино)-3-[(4-метоксифенил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-975) (500 мг, 1,271 ммоль) растворяли в ТГФ (8 мл) в атмосфере азота, и раствор охлаждали до -78°C.

[Бис-(триметилсилил)амино]литий (1 М в ТГФ, 1,5 экв., 1,906 ммоль, 1,9 мл) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь опять охлаждали до -78°C , и добавляли раствор *p*-толуолсульфонилхлорида (1,5 экв., 1,906 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь далее перемешивали 2,5 ч при -78°C , и затем температуру доводили до комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. NaHCO_3 (20 мл). Водную фазу экстрагировали с EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промыли с насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование градиентом ДХМ/ EtOH от 100/0 до 97/3) дает 281 мг (40%) ЦИС-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO) δ 7,90-7,84 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,42-7,27 (м, 4H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 6,92-6,83 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,24 (с, 2H), 2,99 (дд, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,01 (с, 6H), 1,56-1,49 (м, 2H), 1,31 (тд, 2H). Масс: m/z 548,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4037).

По аналогии с способом, описанным для INT-982 (стадия 2) цис-8-(диметиламино)-3-(4-метоксибензил)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он реагировал с трифторуксусной кислотой для преобразования в цис-8-(диметиламино)-8-фенил-1-тозил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4037). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц), δ (м.д.)=7,82 (д, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,48 (с, 1H), 7,40 (д, 2H, $J=7,88$ Гц), 7,35-7,24 (м, 5H), 3,27 (с, 2H), 2,97 (т, 2H, $J=11,88$ Гц), 2,66 (д, 2H, $J=12,76$ Гц), 2,39 (с, 3H), 2,0 (с, 6H), 1,60 (д, 2H, $J=11,04$ Гц), 1,38 (т, 2H, $J=13,56$ Гц). Масс: m/z 427,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Синтез SC_4038. цис-8-(Диметиламино)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



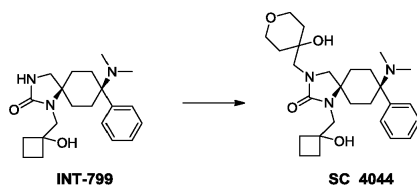
Стадия 1. цис-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

NaN (60% в минеральном масле) (84,03 мг, 2,101 ммоль) добавляли к охлажденному льдом раствору цис-8-(метиламино)-8-фенил-3-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-799) (500 мг, 1,401 ммоль) в ДМФА (5 мл) в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и добавляли раствор (тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (481,5 мг, 1,681 ммоль) в ДМФА (4,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировали ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли с водой (50 мл), и органический продукт экстрагировали с EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка LUNA- фенил HEXYL-C18 (150 $\times$ 30 мм) 5 мкм, обнаружение при 215 нм, элюент 10мМ аммония бикарбонат в воде/ацетонитрил градиент от 45/55 до 2/98, скорость потока: 25 мл/мин) с получением 235 мг (35%) цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ $R_f=0,63$). Масс: m/z 472,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. цис-8-(Диметиламино)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4038).

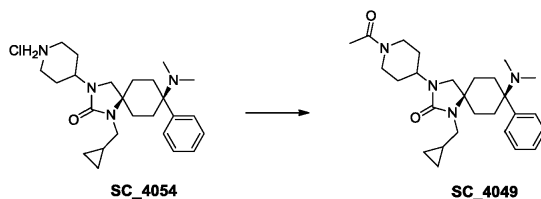
Раствор оксона (599,53 мг, 0,975 ммоль) в воде (6 мл) добавляли к раствору цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-3-((тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (230 мг, 0,488 ммоль) в MeOH (8 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 330 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка LUNA- фенил HEXYL-C18 (150 $\times$ 30 мм) 5 мкм, обнаружение при 215 нм, элюент 10 мМ аммоний бикарбонат в воде/ацетонитрил градиент от 45/55 до 2/98, скорость потока 25 мл/мин) с получением 128 мг (52%) цис-8-(диметиламино)-3-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4038) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,53$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,37-7,25 (м, 5H), 6,01 (с, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,09-2,99 (м, 8H), 2,69-2,65 (м, 2H), 2,09-1,82 (м, 15H), 1,66-1,51 (м, 3H), 1,41-1,33 (м, 5H). Масс: m/z 504,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Синтез SC_4044. цис-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



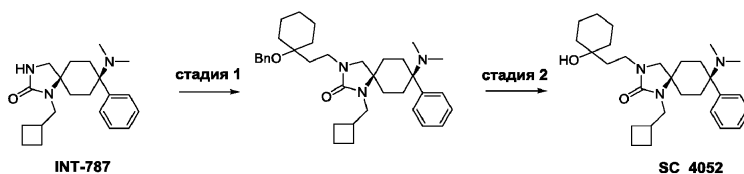
NaH (0,14 г, 3,501 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к раствору цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-799) (0,25 г, 0,700 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Раствор 1,6-диоксаспиро[2,5]октана (0,479 г, 4,200 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с водой (50 мл). Органический продукт экстрагировали с этилэцетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш размер, 0-60% EtOAc в петролейный эфир как элюент) последующей обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 0,180 г цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он формиата. Формиатовую соль продукта помещали в воду (20 мл), подщелачивали с твердым NaHCO₃ и экстрагировали с этилэцетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,130 г (39%) цис-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-((4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4044) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,3). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,26 (м, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,61-3,56 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,09-3,05 (м, 4H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,07-1,82 (м, 12H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,51-1,30 (м, 9H). Масс: m/z 472,3 (M+H)⁺.

Синтез SC_4049. цис-(5s,8s)-3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Триэтиламин (0,51 мл, 3,65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (0,3 г, 0,73 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. После 10 мин ацетилхлорид (86 мг, 1,09 ммоль) добавляли по каплям при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с насыщ. водн. NaHCO₃. Органический продукт экстрагировали с ДХМ (2×50 мл), объединенный органический слой сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 0,133 г (40%) цис-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4049) в виде белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,55). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,28-7,25 (м, 3H), 4,70-4,67 (м, 1H), 3,98-3,81 (м, 2H), 3,12-3,04 (м, 5H), 2,65-2,57 (м, 3H), 2,26 (т, 2H), 2,06-2,04 (м, 9H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,50-1,39 (м, 6H), 1,02 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,34-0,31 (м, 2H). Масс: m/z 453,3 (M+H)⁺.

Синтез SC_4052: цис-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



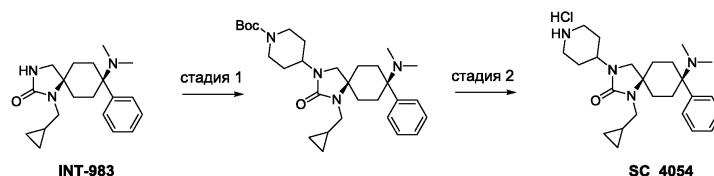
Стадия 1. цис-3-(2-(1-(Бензилокси)циклогексил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

По аналогии с способом, описанным для SC_4034, цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-787) реагировал с 2-(4-(бензилокси)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил 4-метилбензолсульфонатом для превращения в цис-3-(2-(1-(бензилокси)циклогексил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он. Масс: m/z 558,4 (M+H)⁺.

Стадия 2. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4052).

Трифторуксусную кислоту (20 мл) добавляли к цис-3-{2-[1-(бензилокси)циклогексил)этил]-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-ону (0,4 г, 0,71 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 , и органический продукт экстрагировали с дихлорметаном (3×150 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель; 4-8% MeOH в ДХМ как элюент) и обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 0,112 г (40%) цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(1-гидроксициклогексил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4052) в виде белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,45$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,62-3,49 (м, 4H), 3,17-3,13 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 3,01 (д, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,05-2,02 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 9H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,53-1,43 (м, 5H), 1,38-1,35 (м, 6H). Масс: m/z 470,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Синтез SC_4054: цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



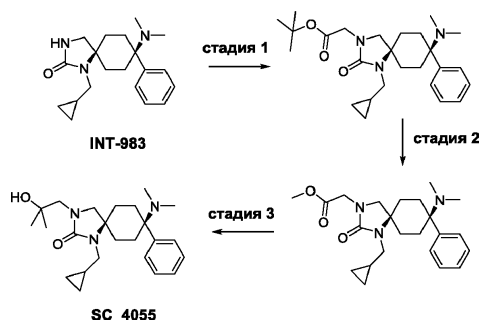
Стадия 1. цис-трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

По аналогии с способом, описанным для SC_4044, цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-983) реагировал с трет-бутил 4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат для превращения в цис-трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат. Масс: m/z 511,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4054).

4 N HCl в диоксане (20 мл) добавляли к раствору цис-трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,9 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакцию перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида в виде липкого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром с получением цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (SC_4054) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,15$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,28-7,23 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,94-2,89 (м, 4H), 2,66-2,62 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,13 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,49-1,41 (м, 6H), 1,32-1,29 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 1H), 0,46-0,42 (м, 2H), 0,25-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 411,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Синтез SC_4055: цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. трет-Бутил 2-(цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат.

По аналогии с способом, описанным для SC_4027, цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-983) реагировал с трет-бутил бромацетатом для превращения в трет-бутил 2-(цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат. Масс: m/z 442,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия 2. Метил цис-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетат.

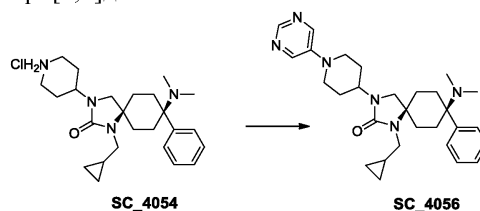
4 M HCl в диоксане (8 мл) добавляли к трет-бутил цис-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетату (800 мг, 1,81 ммоль) в ДХМ (6 мл) при 0°C. Реак-

ционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в ДХМ, и полученную смесь опять концентрировали при пониженном давлении. Остаток промыли с диэтиловым эфиром (5 мл) с получением цис-2-(8-(диметиламино)-3-оксо-8-фенил-2-азаспиро[4,5]декан-2-ил)уксусной кислоты гидрохлорида, который растворяли в метаноле (10 мл) и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический слой отделяли и промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-3% MeOH в ДХМ) дала 500 мг (56%) метил цис-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетата в виде твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,20$). Масс: m/z 400,3 ($M+H$)⁺.

Стадия 3: цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4055).

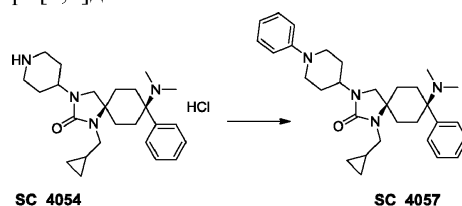
Метилмагний бромид (3 M в Et_2O , 2,1 мл, 6,25 ммоль) добавляли к раствору метил цис-2-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)ацетата (500 мг, 1,25 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с насыщ. водн. NH_4Cl , и органический продукт экстрагировали с ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Очистка полученного остатка с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш, 0-3% MeOH в ДХМ) с последующей препаративной ВЭЖХ дала 80 мг (16%) цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4055) в виде твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ $R_f=0,20$). ¹H ЯМР (DMSO-d_6): δ 7,36-7,33 (м, 4H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,39 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 2,95-2,91 (м, 4H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,37-1,31 (м, 4H), 1,03 (с, 6H), 0,92-0,91 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26-0,23 (м, 2H). Масс: m/z 400,3 ($M+H$)⁺.

Синтез SC_4056: цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



CsCO_3 (1,27 г, 3,90 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (SC_4054) (0,4 г, 0,97 ммоль), XanthPhos (85 мг, 0,146 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (89 мг, 0,097 ммоль) и 5-бромпиридин (0,31 г, 1,95 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин и затем перемешивали в течение 16 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли с ДХМ (20 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,4 г желаемого продукта, который далее очищали с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 172 мг (36%) цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4056) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,35$). ¹H ЯМР (CDCl_3): δ 8,64 (с, 1H), 8,34 (с, 2H), 7,36-7,33 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,24 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,78-3,76 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 4H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,04 (с, 6H), 1,83-1,81 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,45-1,40 (м, 4H), 1,04-1,01 (м, 1H), 0,54-0,50 (м, 2H), 0,35-0,32 (м, 2H). Масс: m/z 489,3 ($M+H$)⁺.

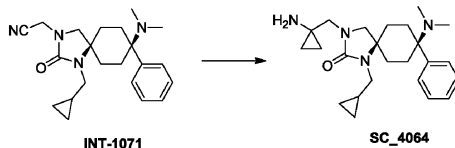
Синтез SC_4057: цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиримидин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Триэтиламин (0,23 мл, 1,70 ммоль) добавляли к раствору цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он гидрохлорида (SC_4054) (0,35 г, 0,85 ммоль) и фенилбороновой кислоты (0,21 г, 1,70 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Меди(II) аце-

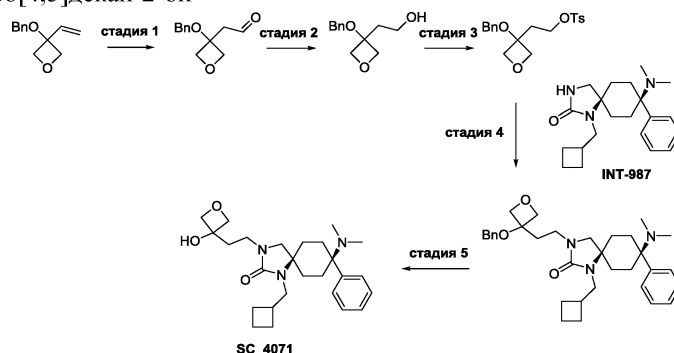
тат (155 мг, 0,85 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (3% MeOH/ДХМ) с получением 100 мг *цис*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она, который далее очищали с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 38 мг (9%) *цис*-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4057) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,65$). ^1H ЯМР (ДМСO- d_6): δ 7,36-7,33 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,24-7,21 (м, 3H), 6,91 (д, 2H), 6,81 (т, 1H), 3,95-3,91 (м, 1H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,11-3,06 (м, 4H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,04 (с, 6H), 1,79-1,70 (м, 4H), 1,45-1,40 (м, 4H), 1,05-1,01 (м, 1H), 0,53-0,51 (м, 2H), 0,34-0,32 (м, 2H). Масс: m/z 487,4 (M+H) $^+$.

Синтез SC_4064. *цис*-3-((1-Аминоциклопропил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



К раствору титан изопропоксида (0,89 мл, 3,0 ммоль, 2 экв.) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли EtMgBr (3 М в Et₂O) (2 мл, 6,0 ммоль, 4 экв.) при -78°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C. Раствор *цис*-(1-циклопропилметил-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)-ацетонитрила (INT-1071) (550 мг, 1,50 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин, затем нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь опять охлаждали до -78°C, добавляли BF₃·Et₂O (0,37 мл, 3,0 ммоль, 2 экв.), и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин и при комн. темп. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь подщелачивали (pH~9-10) с 10 мас.% водн. NaOH, перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали с EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×150 мл), насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 2,5% MeOH/ДХМ) с выходом *цис*-3-(1-амино-циклопропилметил)-1-циклопропилметил-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4064) в виде почти белого твердого вещества. Эту стадию проводили в две партии с загрузкой 550 мг, и выход давали для объединенных партий. Выход: 16% (200 г, 0,25 ммоль). ЖХ-МС: m/z [M+H] $^+$ =397,1 (MW расч.=396,57). ^1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.)=7,35-7,25 (5H), 3,24 (с, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,92 (д, 2H, J=6,48 Гц), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,75 (уш с, 2H), 1,43-1,36 (м, 4H), 0,93 (уш с, 1H), 0,46-0,36 (м, 6H), 0,25-0,23 (м, 2H).

Синтез SC_4071. *цис*-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)ацетальдегид.

К перемешиваемому раствору 3-аллил-3-(бензилокси)оксетана (10,0 г, 49,01 ммоль, приготовленного из 3-аллил-3-гидроксиоксетан и бензилбромид) в ацетоне (300 мл) и воде (200 мл) добавляли калия осмат(VI) дигидрат (0,61 г, 1,66 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и натрия периодат (41,93 г, 916,07 ммоль) добавляли порционно в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промыли с ацетоном (300 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и водный слой экстрагировали с дихлорметаном (2×300 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×200 мл), насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш размер 30-40% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)ацетальдегида (4,5 г, 43%) в виде жидкости (ТСХ система: 40% EtOAc в пет-

ролейном эфире; $R_f=0,4$).

Стадия 2. 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этанол.

К холодному перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола (4,50 г, 21,84 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли порциями NaBH_4 (1,24 г, 32,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с водой (30 мл), концентрировали при пониженном давлении, и остаток помещали в ДХМ (150 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,0 г неочищенного продукта 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. 2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфонат.

К перемешиваемому раствору 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этанола (5,0 г, 24,03 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триэтиламин (13,4 мл, 96,15 ммоль) и DMAP (0,29 г, 2,40 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли порционно тозил хлорид (9,13 г, 48,07 ммоль) к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем разбавляли насыщ. водн. NaHCO_3 , и органический продукт экстрагировали с ДХМ (200 мл). Органический слой сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (230-400 меш силикагель; 20-40% EtOAc в петролейном эфире как элюент) с получением 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфоната (4,0 г, 50 % за 2 стадии) в виде почти белого твердого вещества.

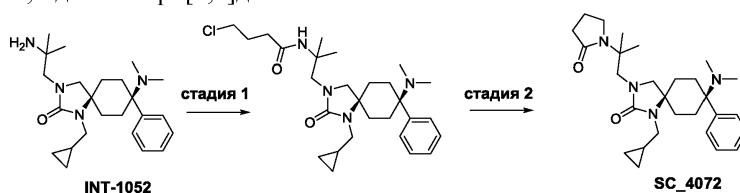
Стадия 4. цис-3-(2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.

NaN (0,29 г, 7,33 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к раствору цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (INT-987) (0,50 г, 1,46 ммоль) в ДМФА (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона, и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли 2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил 4-метилбензолсульфонат (1,58 г, 4,39 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Прогресс реакции контролировали с помощью ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с насыщ. водн. NaHCO_3 (50 мл). Органический продукт экстрагировали с ДХМ (2×100 мл), объединенную органическую фазу сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер 2-5% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,40 г (51%) цис-3-(2-(3-(бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она в виде коричневого масла. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; $R_f=0,6$).

Стадия 5. цис-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4071).

цис-3-(2-(3-(Бензилокси)оксетан-3-ил)этил)-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (0,38 г, 0,71 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли к металлическому натрию (0,32 г, 14,31 ммоль) в жидком аммиаке (5 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при -78°C , затем гасили насыщенным раствором NH_4Cl , и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш 2-5% метанол в ДХМ как элюент) с получением 0,155 г (49%) цис-1-(циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4071) в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; $R_f=0,4$). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,36-7,32 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,38-4,31 (м, 4H), 3,14-3,10 (м, 4H), 3,01 (д, 2H), 2,64-2,63 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,02-1,96 (м, 10H), 1,87-1,77 (м, 6H), 1,39 (т, 2H), 1,28 (д, 2H). Масс: m/z 442,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Синтез SC_4072. цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. цис-4-Хлор-N-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамид.

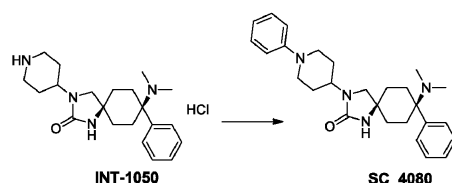
По аналогии с способом, описанным для SC_4049, цис-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (INT-1052) реагировал с 4-хлорбутаноил хлоридом для превращения в цис-4-хлор-N-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамид. Масс:

m/z 503,3 ($M+H$)⁺.

Стадия 2. **цис-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он** (SC_4072).

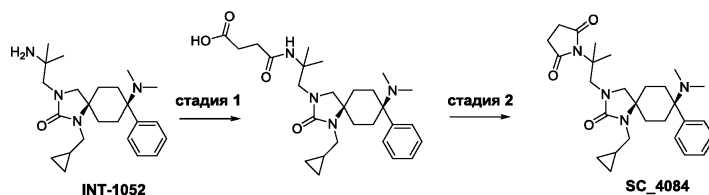
NaH (60% в минеральном масле) (95,62 мг, 2,390 ммоль) добавляли к раствору **цис-4-хлор-N-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)бутанамида** (0,3 г, 0,598 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч, затем охлаждали до 0°C и гасили с водой (15 мл). Органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-10% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазной ВЭЖХ с выходом 80 мг (28%) **цис-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она** (SC_4072) в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,30). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,40-1,36 (м, 4H), 1,29 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 503,3 ($M+H$)⁺.

Синтез SC_4080: **цис-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



KOtBu (94,26 мг, 0,840 ммоль) добавляли к раствору **цис-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она** (INT-1050) (0,25 г, 0,70 ммоль), бромбензола (109,9 мг, 0,70 ммоль), BINAP (65,38 мг, 0,105 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (96,15 мг, 0,105 ммоль) в толуоле (40 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и разбавляли с ДХМ (20 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) с последующей обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 57 мг (18%) **ЦИС-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он** (SC_4080) в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,40). Условия обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM аммония бикарбоната в H₂O/ацетонитриле; колонка: INE комн. темп. SIL-ODS (250×19 мм) 5 мкм; градиент (%B): 0/65, 8/80, 8,1/98, 12/98, 12,1/65, 15/65; скорость потока: 18 мл/мин; разбавитель: ACN+ТГФ+MeOH+H₂O. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,36-7,30 (м, 4H), 7,23 (т, 1H), 7,18-7,14 (м, 2H), 6,90 (д, 2H), 6,72 (т, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,01 (с, 2H), 2,70-2,65 (м, 2H), 2,28 (уш с, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,78 (уш м, 4H), 1,68-1,60 (м, 2H), 1,57-1,55 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 2H). Масс: m/z 433,3 ($M+H$)⁺.

Синтез SC_4084: **цис-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион**



Стадия 1. **цис-4-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксомаляной кислоты**

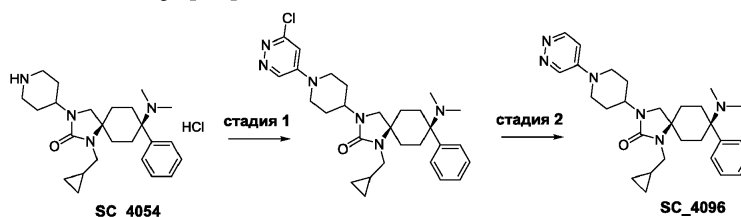
Сукциновый ангидрид (233,3 мг, 2,330 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору **цис-3-(2-амино-2-метилпропил)-1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он** (0,58 г, 1,457 ммоль) в ДХМ (15 мл) при комн. темп. в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с выходом 440 мг неочищенного продукта **цис-4-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксомаляной кислоты** в виде почти белого твердого вещества (ТСХ система: 5% MeOH в ДХМ; R_f=0,35).

Стадия 2. **цис-1-(1-(1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион** (SC_4084).

Ацетил хлорид (2,2 мл) добавляли к раствору **цис-4-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-иламино)-4-оксомаляной кислоты** (0,44

г, 0,883 ммоль) в EtOAc (30 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, гасили с насыщ. водн. NaHCO₃ и органический продукт экстрагировали с EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш, 0-8% MeOH в ДХМ) с последующей обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 50 мг (9%) **цис-1-(1-(1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2-метилпропан-2-ил)пирролидин-2,5-дион (SC_4084)** в виде белого твердого вещества (ТСХ система: 5 % MeOH в ДХМ; R_f=0,30). Условия обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: подвижная фаза: 10 mM аммония бикарбонат в H₂O/ацетонитрил; колонка: INE комн. темп. SIL-ODS(250×19 мм) 5 мкм; градиент (%B): 0/80, 9/90, 9,1/80, 12/80; скорость потока: 18 мл/мин; разбавитель: ACN+ТГФ+H₂O. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 7,35-7,34 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,87 (д, 2H), 2,66-2,64 (м, 2H), 2,43 (с, 4H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,51 (с, 6H), 1,37-1,32 (м, 4H), 0,89-0,87 (м, 1H), 0,45-0,42 (м, 2H), 0,27-0,24 (м, 2H). Масс: m/z 481,3 (M+H)⁺.

Синтез SC_4096: **цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



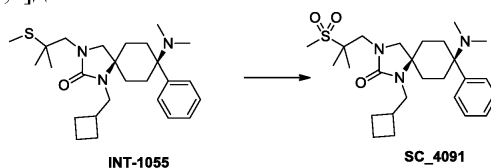
Стадия 1. **цис-3-(1-(6-Хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он.**

DIPEA (0,566 г, 4,3 ммоль) добавляли к раствору **цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4054)** (0,6 г, 1,4 ммоль) и 3,5-дихлорпиридазина (310 мг, 2,10 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (30 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин и перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь гасили с водой и экстрагировали с EtOAc (3×20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш размер, 5-10% метанол в дихлорметаном как элюент) с получением 250 мг **цис-3-(1-(6-хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он** в виде светло-коричневого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,35).

Стадия 2. **цис-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4096).**

10% Pd-C (125 мг) добавляли к раствору **цис-3-(1-(6-хлорпиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она** (0,25 г, 0,47 ммоль) и триэтиламина (96 мг, 0,95 ммоль) в этанол. Полученную смесь гидрировали под давлением баллона в течение 4ч. Реакционную смесь разбавляли с EtOH (10 мл); фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель 230-400 меш, 5-10% метанол в ДХМ как элюент) и последующим очищением с помощью обращенно-фазной преп. ВЭЖХ с получением 85 мг (17%) **цис-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-3-(1-(пиридазин-4-ил)пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она (SC_4096)** в виде почти белого твердого вещества. (ТСХ система: 10% MeOH в ДХМ; R_f=0,35). Условия обращенно-фазной преп. ВЭЖХ: колонка X-BRIDGE C18 (4,6×150 мм) 3,5 мкм; подвижная фаза: 10mM аммония ацетата в вода (A)/ацетонитрил (B); градиентное время (мин)/% B: 0/5, 1,2/5, 3/55, 5/70, 7/95, 10/95, 12/100, 14/5, 16/5; скорость потока: 1 мл/мин; разбавитель: (ацетонитрил/вода). ¹H ЯМР (DMSO): δ 8,92 (м, 1H), 8,55-8,54 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 6,91-6,89 (м, 1H), 4,09-4,07 (д, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,95-2,90 (м, 4H), 2,62-2,59 (д, 2H), 2,12-2,09 (т, 2H), 1,96 (с, 6H), 1,60-1,56 (м, 4H), 1,42-1,39 (м, 2H), 1,31-1,28 (м, 2H), 0,91 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26-0,23(м, 2H). Масс: m/z 489,4 (M+H)⁺.

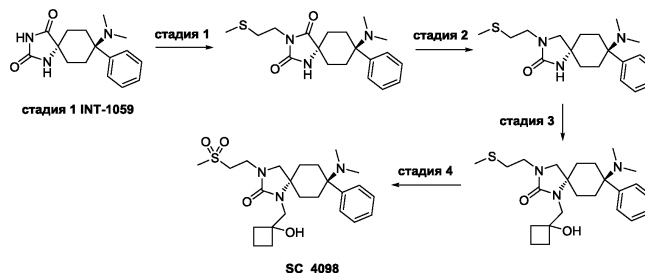
Синтез SC_4091: **цис-1-(Циклобутилметил)-8-(диметиламино)-3-(2-метил-2-(метилсульфонил)пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-он**



К раствору **1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-**

1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (45 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/Н₂O (6 мл, 5:1) добавляли оксон (119 мг, 0,19 ммоль, 1,9 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, затем гасили насыщ. водн. NaHSO₃, разбавляли с EtOAc (50 мл) и промыли насыщ. водн. NaHCO₃ (25 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 1,5% MeOH в ДХМ) с выходом 1-циклобутилметил-8-диметиламино-3-(2-метансульфонил-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (SC_4091) (100 мг, 0,17 ммоль, 94%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР при 100°C (DMCO-d₆, 400 МГц), δ (м.д.)=7,33-7,24 (м, 5H), 3,41 (с, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,10 (д, 2H, J=7,04 Гц), 2,87 (с, 3H), 2,63-2,56 (м, 3H), 2,12-2,01 (м, 10H), 1,83-1,81 (м, 4H), 1,47-1,27 (м, 10H). Масс: m/z 576,0 (M+H)⁺.

Синтез SC_4098: транс-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1. транс-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион.

По аналогии с способом, описанным для SC_4034 транс-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион (стадия 1 INT-1059) реагировал с 1-бром-2-метилсульфонил-этаном для превращения в транс-8-(диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2,4-дион. Масс: m/z 362,2 (M+H)⁺.

Стадия 2. транс-8-(Диметиламино)-3-(2-(метилтио)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он.

К суспензии LiAlH₄ (315 мг, 8,31 ммоль, 6,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор транс-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2,4-диона (500 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщ. водн. Na₂SO₄ (10 мл). Полученную суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и осадок на фильтре промыли с 10% MeOH в ДХМ (30 мл). Объединенный фильтрат сушили над безводн. Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в HCOOH (15 мл) и добавляли порционно NaBH₄ (314 мг, 8,31 ммоль, 6,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, затем подщелачивали насыщ. водн. NaHCO₃ до pH~8 и экстрагировали с EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промыли насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта ТРАНС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (400 мг, 1,29 ммоль, 83%) в виде коричневого твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺=348,4 (MW расч. 347,52).

Стадия 3. транс-8-Диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он.

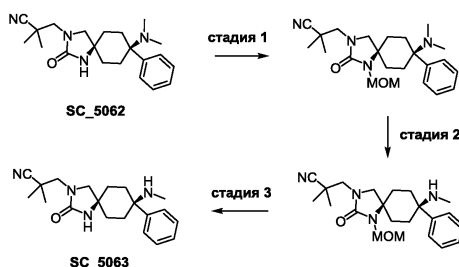
К раствору транс-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (450 мг, 1,29 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли NaOH (363 мг, 9,07 ммоль, 7,0 экв.) при комн. темп. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комн. темп. и добавляли 1-окса-спиро[2,3]гексан (435 мг, 5,18 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 48 ч, затем гасили с ледяной водой (25 мл), экстрагировали с EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промыли с насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 4% MeOH/ДХМ) с выходом транс-8-диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-она (120 мг, 0,27 ммоль, 21%) в виде коричневой жидкости. ЖХ-МС: m/z [M+1]⁺=432,0 (MW расч. 431,64.)

Стадия 4. транс-8-(Диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4098).

По аналогии с способом, описанным для стадии 2 SC_4038 транс-8-диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутилметил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диаза-спиро[4,5]декан-2-он реагировал с оксоном для превращения в транс-8-(диметиламино)-1-((1-гидроксициклобутил)метил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он (SC_4098). Масс: m/z 464,3 (M+H)⁺. ¹H

ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.)=7,39-7,28 (м, 5H), 5,35 (с, 1H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 4H), 2,97-2,95 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,67 (уш с, 2H), 2,59-2,56 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 1,77-, 1,63 (м, 6H), 1,50-1,27 (м, 5H), 1,05-0,98 (м, 1H).

Синтез SC_5063: цис-2,2-Диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрил



Стадия 1. цис-3-(8-(Диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору цис-3-(8-(диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]дек-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (SC_5062) (1,8 г, 5,08 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaH (95%, 366 мг, 15,25 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Раствор метоксиметилхлорида (0,57 мл, 7,62 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли при 0°C и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой (20 мл) и экстрагировали с EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия; 0,2% MeOH/ДХМ) с выходом цис-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 34%) в виде почти белого липкого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ =399,3 (MW расч.=398,54).

Стадия 2. цис-3-(1-(Метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил.

К раствору цис-3-(8-(диметиламино)-1-(метоксиметил)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (700 мг, 1,75 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли N-иодсукцинимид (590 мг, 2,63 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с водой (20 мл) и 1 N водн. NaOH (5 мл) и экстрагировали с ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли с насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением цис-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (350 мг, 0,911 ммоль, 52 %), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ =385,2 (MW расч.=384,52).

Стадия 3. цис-2,2-Диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрил (SC_5063).

К раствору цис-3-(1-(метоксиметил)-8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрила (400 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 2 M водн. HCl (30 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь подщелачивали с 2 M водн. NaOH и экстрагировали с ДХМ (2×25 мл). Объединенные органические слои промыли с насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводн. Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением цис-2,2-диметил-3-(8-(метиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил)пропаннитрила (SC_5063) (300 мг, 0,882 ммоль, 84 %), который был 95,72% чистоты в соответствии с ВЭЖХ. ЖХ-МС: m/z $[M+H]^+$ =341,27 (MW расч.=340,46). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц), δ (м.д.)=7,42-7,19 (м, 5H), 6,78 (уш с, 1H), 3,36 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 7H), 1,66 (уш с, 2H), 1,46-1,43 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

Для дальнейших типичных соединений последний этап синтеза, в аналогии с ранее описанными способами, приведен в следующей таблице. Синтезы строительных блоков и промежуточных продуктов либо были описаны ранее в данной заявке, либо могут быть выполнены аналогично описанным в данном документе способам или способами, известными специалисту в данной области. Такой человек также будет знать, какие строительные блоки и промежуточные продукты должны быть выбраны для синтез каждого типичного соединения.

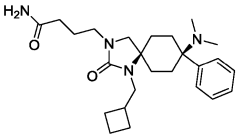
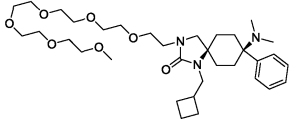
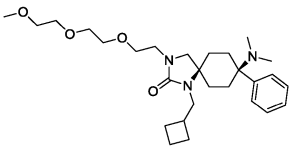
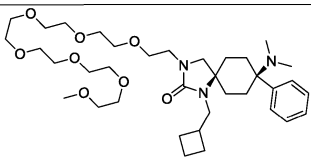
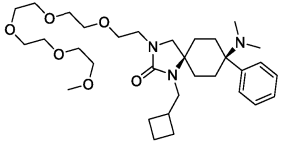
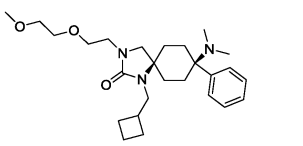
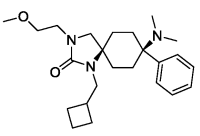
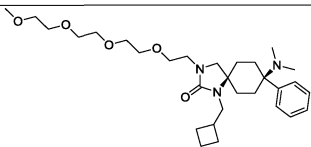
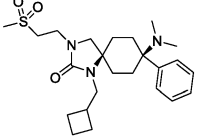
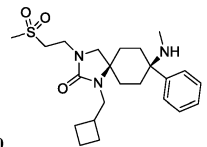
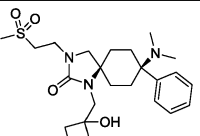
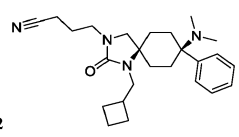
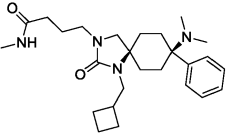
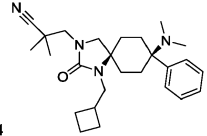
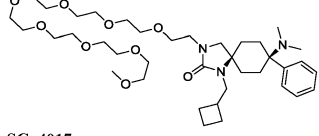
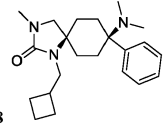
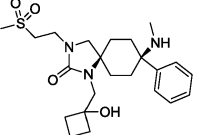
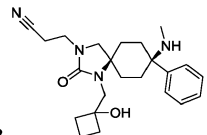
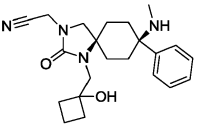
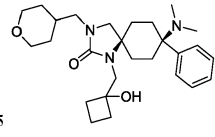
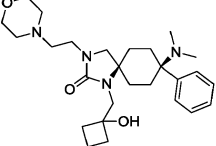
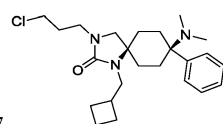
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ N ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
SC_4002	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2]-[2]-[2]-[2-метокси-этокси]-этокси]-этокси-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			19-бром-2,5,8,11,14,17-гексаоксанодекан	SC_4003 620,4
SC_4004	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2-метокси-этокси]-этокси]-этокси-этокси-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			22-бром-2,5,8,11,14,17,20-гептаоксалодекан	SC_4003 664,4
SC_4005	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2]-[2]-[2]-[2-метокси-этокси]-этокси]-этокси-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			16-бром-2,5,8,11,14-пентаоксаксаксаксидан	SC_4003 576,4
SC_4006	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2-2-метокси-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			1-бром-2-(2-метоксизтокси)этан	SC_4003 444,3
SC_4007	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метокси-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			1-бром-2-метоксизэтан	SC_4003 400,3
SC_4008	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2]-[2]-[2]-[2-метокси-этокси]-этокси]-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			13-бром-2,5,8,11-тетраоксатридекан	SC_4003 532,4
SC_4009	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			1-бром-2-(метилсульфонил)этан	SC_4025 448,3
SC_4011	ЦПС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799			1-бром-2-(метилсульфонил)этан	SC_4025 464,3
SC_4014	ЦПС-3-[1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	INT-799			3-бром-2,2-диметилпропанитрил	SC_4025 423,3
SC_4017	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2]-[2]-[2]-[2]-[2]-[2-метокси-этокси]-этокси]-этокси]-этокси-этил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			25-бром-2,5,8,11,14,17,20,23-октаоксаксаксидан	SC_4003 708,5
SC_4018	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-метил-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987			Метилнодид	SC_4025 356,3
SC_4021	ЦПС-1-(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4011			---	SC_4010 450,2
SC_4022	ЦПС-3-[1-(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-пропионитрил	SC_4029			---	SC_4010 397,3
SC_4024	ЦПС-2-[1-(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-метиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрил	SC_4030			---	SC_4010 383,2
SC_4026	ЦПС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-(2-морфолин-4-ил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799			4-(2-бромэтил)морфолин	SC_4025 471,3
SC_4029	ЦПС-3-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-пропионитрил	INT-799			3-бромпропанитрил	SC_4025 411,3
SC_4030	ЦПС-2-[8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-ацетонитрил	INT-799			2-бромацетонитрил	SC_4025 397,3

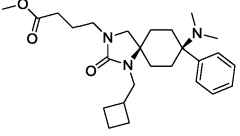
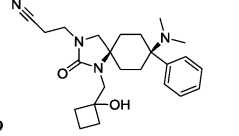
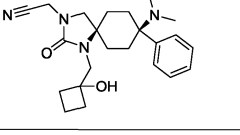
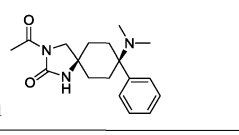
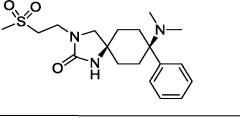
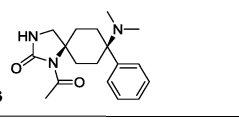
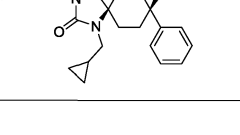
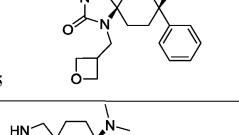
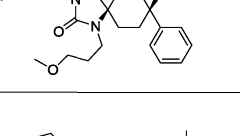
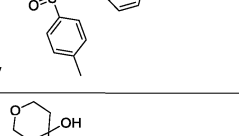
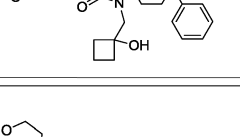
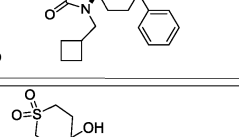
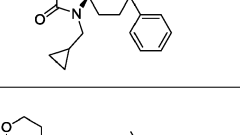
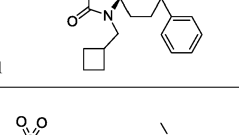
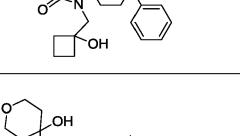
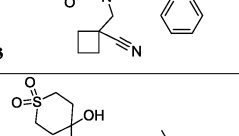
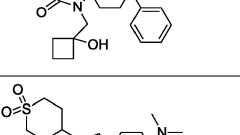
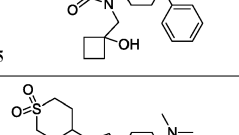
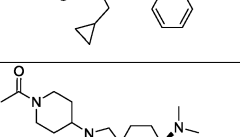
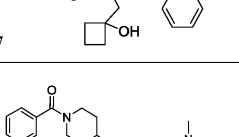
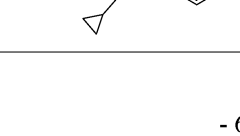
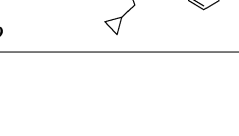
Пример	Химическое название	Реагент I	Реагент II	по аналогии со способом	¹ N ЯМР данные	m/z (M+H) ⁺
SC_4035	ЦПС-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-оксетан-3-ил-метил-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	толуол-4-сульфоновая кислота оксетан-3-илметилловый эфир	SC_4034	¹ НЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,25 (м, 5H), 4,59 (т, 2H, 6,64 Гц) 4,35 (уш с, 2H), 3,48 (уш с, 2H), 3,21 (с, 2H), 3,13 (уш с, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,65 (м, 2H), 1,97 (с, 8H), 1,41-1,30 (м, 4H)	450,1
SC_4036	ЦПС-8-диметиламино-1-(3-метокси-пропил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	1-бром-3-метокси-пропан	SC_4034	¹ НЯМР (CDCl3, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,25 (м, 5H), сдвиг с CDCl3, 3,64 (т, 2H, J = 6,32 Гц), 3,44 (т, 2H, J = 6,08 Гц), 3,34 (с, 3H), 3,28-3,19 (м, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,22-2,16 (м, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,29-1,27 (м, 4H)	452,3
SC_4039	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4027	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,31 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,60-3,56 (м, 4H), 3,28 (с, 2H), 3,03-3,01 (м, 4H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 10H), 1,82-1,65 (м, 4H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,34-1,31 (м, 6H)	456,3
SC_4040	ЦПС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат	SC_4027	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,34-7,25 (м, 5H), 3,86-3,84 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,35 (м, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,66-2,62 (м, 2H), 2,14 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,46-1,23 (м, 6H), 0,91 (м, 1H), 0,44 (м, 2H), 0,24 (м, 2H)	412,3
SC_4041	ЦПС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4027 (для стадии 1), SC_4038 (для стадии 2)	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 5,02 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,17-3,03 (м, 6H), 2,97-2,94 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,54-2,46 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 10H), 1,87-1,84 (м, 4H), 1,80-1,66 (м, 4H), 1,34-1,31 (м, 4H)	504,3
SC_4042	ЦПС-8-диметиламино-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-3-тетрагидро-пиран-4-ил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат	SC_4027	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,05 (с, 1H), 3,87-3,84 (м, 2H), 3,74-3,73 (м, 1H), 3,36-3,35 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,06-1,83 (м, 12H), 1,65-1,58 (м, 3H), 1,48-1,32 (м, 7H)	442,3
SC_4043	ЦПС-1-[(8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-1-ил)-метил]-циклобутан-1-карбонитрил	SC_4032	толуол-4-сульфоновая кислота 1-циано-циклобутилметилловый эфир	SC_4034	¹ НЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,33-7,32 (м, 2H), 7,25 (с, 3H), 3,69-3,66 (т, 2H, J=5), 3,41 (с, 2H), 3,30-3,25 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,64 (д, 2H, J=13,4), 2,45 (уш с, 4H), 2,19-2,08 (м, 4H), 2,02 (с, 6H), 1,46-1,39 (м, 2H)	473,2
SC_4045	ЦПС-8-диметиламино-1-(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,25 (м, 5H), 5,93 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,16-3,09 (м, 6H), 2,98-2,95 (м, 2H), 2,70-2,66 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,89-1,87 (м, 6H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,45-1,31 (м, 5H)	520,3
SC_4046	ЦПС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,26 (м, 5H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,17-3,03 (м, 8H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,32-2,04 (м, 12H), 1,46-1,39 (м, 4H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,54-0,50 (м, 2H), 0,34-0,30 (м, 2H)	460,3
				SC_4038 (для стадии 2)	(м, 2H)	
SC_4047	ЦПС-8-диметиламино-3-(1,1-диоксо-тиан-4-ил)-1-[(1-гидрокси-циклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	тетрагидро-2H-тиопиран-4-ил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,33-3,31 (м, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,07 (с, 2H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,64-2,61 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 6H), 1,97 (с, 6H), 1,88-1,85 (м, 4H), 1,66-1,61 (м, 1H), 1,50-1,29 (м, 5H)	490,3
SC_4049	ЦПС-3-(1-Бензил-пиперидин-4-ил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	бензилхлорид	SC_4048	¹ Н ЯМР (CDCl3): δ 7,40-7,34 (м, 7H), 7,30-7,27 (м, 3H), 4,79 (м, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,78 (уш м, 1H), 3,90-3,05 (м, 5H), 2,80-2,77 (уш м, 1H), 2,65 (д, 2H), 2,27 (т, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,82-1,62 (м, 3H), 1,46-1,41 (м, 5H), 1,04-0,99 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,33-0,30 (м, 2H)	515,4
SC_4050	ЦПС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	изоникотинилхлорид гидрохлорид	SC_4048	¹ Н ЯМР (CDCl3): δ 8,67-8,66 (м, 2H), 7,36-7,35 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 3H), 7,25-7,24 (м, 2H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 5H), 2,82 (т, 1H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,86-1,84 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,46-1,39 (м, 5H), 1,03-0,99 (м, 1H), 0,53-0,50 (м, 2H), 0,34-0,33 (м, 2H)	516,3
SC_4051	ЦПС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-(4-гидрокси-тетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4044	¹ Н ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,60-3,53 (м, 4H), 3,32 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,67 (д, 2H), 2,15 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,49-1,44 (м, 2H), 1,40-1,31 (м, 6H), 0,95-0,90 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,30-0,21 (м, 2H)	442,3
SC_4053	ЦПС-3-(1-(Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил)-1-(циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4058	ацетилхлорид	SC_4048	¹ Н ЯМР (ДМСО d6): δ 7,35-7,34 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 3,77-3,74 (м, 1H), 3,15 (с, 2H), 2,97-2,90 (м, 5H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,19-2,13 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 9H), 1,76 (м, 1H), 1,59-1,52 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 4H), 1,03-0,87 (м, 3H), 0,45-0,44 (м, 2H), 0,25-0,24 (м, 2H)	467,3
SC_4058	ЦПС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-ил)-метил]-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	трет-бутил 4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1)	SC_4034 (для стадии 1), стадия 2 SC_4054 (для стадии 2)	¹ Н ЯМР (ДМСО d6): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,91-2,87 (м, 6H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,39-2,33 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,58-1,54 (м, 2H), 1,47-1,30 (м, 6H), 0,98-0,88 (м, 3H), 0,46-0,42 (м, 2H), 0,26-0,22 (м, 2H)	425,3
SC_4059	ЦПС-3-(1-Бензил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	трет-бутил 4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилат (стадия 1), бензил хлорид (стадия 3)	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048	¹ Н ЯМР (ДМСО d6): δ 7,42-7,23 (м, 10H), 6,67 (уш с, 1H), 4,51 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 2,34 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,77 (м, 4H), 1,55-1,35 (м, 6H)	461,3

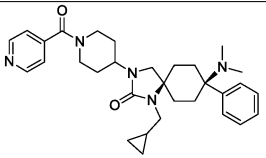
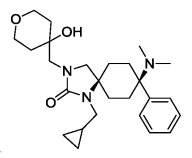
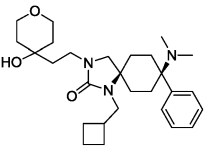
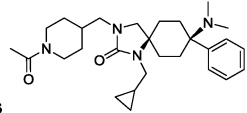
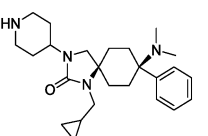
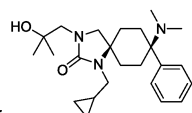
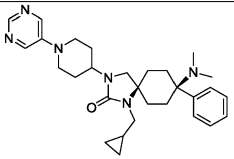
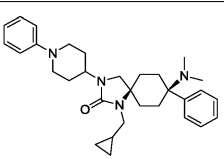
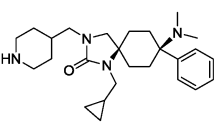
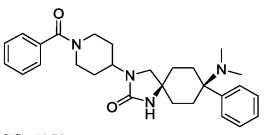
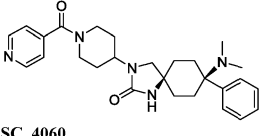
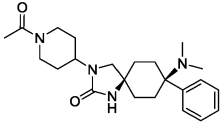
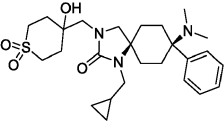
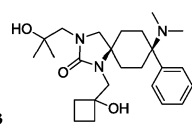
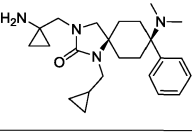
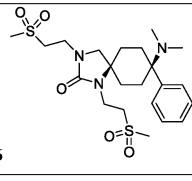
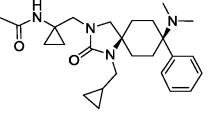
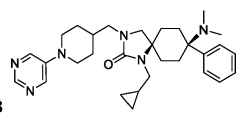
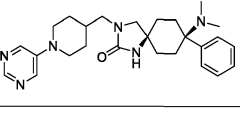
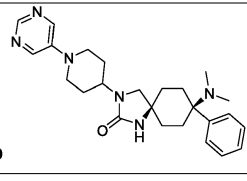
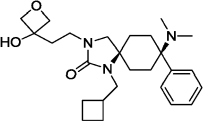
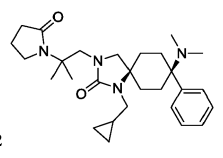
				(для стадий 3)		
SC_4060	ЦНС-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)-пиперидин-4-ил]-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	изоникотиниол хлорид гидрохлорид	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048 (для стадий 3)	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,64-8,62 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 6H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,67 (уш с, 1H), 4,50 (д, 1H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 3H), 2,78 (т, 1H), 2,36-2,33 (м, 2H), 1,93 (с, 6H), 1,80-1,65 (м, 4H), 1,61-1,52 (м, 3H), 1,49-1,35 (м, 3H).	462,3
SC_4061	ЦНС-3-(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	ацетилхлорид	SC_4054 (для стадий 1,2), SC_4048 (для стадий 3)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,23 (м, 5H), 6,68 (уш с, 1H), 4,40 (д, 1H), 3,80 (д, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,05-2,99 (м, 3H), 2,32 (м, 3H), 1,95-1,92 (м, 9H), 1,78-1,76 (м, 4H), 1,50-1,46 (м, 3H), 1,33-1,30 (м, 3H).	399,3
SC_4062	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[(4-гидроксипиридин-4-ил)-метил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадий 1), стадия 2 SC_4038 (для стадий 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 4H), 2,97-2,92 (м, 4H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,18-2,13 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,87-1,84 (м, 4H), 1,38-1,31 (м, 4H), 0,94-0,91 (м, 1H), 0,47-0,43 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	490,3
SC_4063	ЦНС-8-диметиламино-1-[(1-гидроксипиридин-2-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	трет-бутил бромацетат (стадия 1), метиламний бромид (стадия 3)	SC_4055	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,83 (м, 3H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,45-1,42 (м, 2H), 1,36-1,32 (м, 3H), 1,04 (с, 6H).	430,3
SC_4066	ЦНС-8-диметиламино-1,3-бис(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	1-бром-2-метилсульфонил-этан	SC_4003	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,40 – 7,32 (м, 4H), 7,30 – 7,23 (м, 1H), 3,52 (т, 2H), 3,46 – 3,31 (м, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,72 – 2,63 (м, 2H), 2,11 – 2,01 (м, 2H), 1,99 (с, 6H), 1,45 – 1,36 (м, 4H).	380,2
SC_4067	ЦНС-N-[1-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-3-ил]-метил]-циклопропил]-ацетамид	SC_4064	ацетилхлорид	SC_4048	[0375] ¹ HЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,98 (с, 1H), 7,36-7,25 (м, 5H), 3,25 (с, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,89 (д, 2H), J = 6,48 Гц), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,16-2,07 (м, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,67 (с, 3H), 1,44-1,36 (м, 4H), 0,91 (уш с, 1H), 0,62-0,42 (м, 6H), 0,25-0,23 (м, 2H).	439,1
SC_4068	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4058	5-бром-2-(триформетил)пиридин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,96-2,75 (м, 4H), 2,73-2,65 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 1,98 (с, 6H), 1,65 (м, 1H), 1,65-1,63 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 4H), 1,20-1,17 (м, 2H), 0,94 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	503,4
SC_4069	ЦНС-8-Диметиламино-8-фенил-3-[(1-пиридин-5-ил-пиперидин-4-ил)-метил]-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1051	5-бромпиридин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 7,37-7,33 (м, 4H), 7,26-7,23 (м, 1H), 6,72 (уш с, 1H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,90-2,89 (м, 2H), 2,72-2,69 (м, 2H), 2,30 (м, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,79-1,69 (м, 5H), 1,64-1,61 (м, 2H), 1,35 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).	449,3
SC_4070	ЦНС-8-Диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1050	5-бромпиридин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,52 (с, 1H), 8,46 (с, 2H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,24-7,22 (м, 1H), 6,71 (уш с, 1H), 3,90-3,88 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,00 (с, 2H), 2,84-2,79 (м, 2H), 2,28 (уш с, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,78 (уш м, 4H), 1,66-1,55 (м, 4H), 1,34-1,33 (м, 2H).	435,3
SC_4072	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-метил-2-(2-оксопропилидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1052	4-хлорбутанол хлорид (стадия 1)	SC_4048 (стадия 1), описанная процедура (стадия 2)	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 4H), 3,16 (с, 2H), 2,92 (д, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,79-1,75 (м, 2H), 1,37-1,29 (м, 4H), 1,26 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,47-0,42 (м, 2H), 0,27-0,24 (м, 2H).	467,3
SC_4073	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-1,2-гидазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1052	3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (стадия 1)	SC_4072	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 4H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,67-2,64 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,40-1,36 (м, 4H), 1,29 (с, 6H), 0,93-0,92 (м, 1H), 0,46-0,44 (м, 2H), 0,26-0,24 (м, 2H).	503,3
SC_4074	ЦНС-8-Диметиламино-1-(1-гидроксипиридин-2-ил)-метил]-3-[2-(4-гидрокситетрагидро-пиран-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	2-(4-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил 4-метилбензоилсульфонат	SC_4052	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,34 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,28 (уш с, 1H), 3,61-3,51 (м, 4H), 3,25 (с, 2H), 3,22-3,18 (м, 2H), 3,07 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,06-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,83 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 2H), 1,47-1,29 (м, 9H).	486,4
SC_4075	ЦНС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидроксипиридин-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-987	4-аллил-4-(бензилокси)тетрагидро-2H-тиопиран	SC_4071	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 4,76 (с, 1H), 3,16-3,10 (м, 6H), 3,01 (д, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 14H), 1,80-1,65 (м, 5H), 1,58 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 2H), 1,28-1,26 (м, 2H).	518,3
SC_4076	ЦНС-3-[(1-Ацетил-пиперидин-4-ил)-метил]-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1051	ацетилхлорид	SC_4048	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 7,37-7,23 (м, 5H), 6,72 (уш с, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 3,76-3,73 (м, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,96-2,91 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 1,95-1,92 (м, 9H), 1,79-1,68 (м, 5H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,36-1,34 (м, 2H), 1,05-1,01 (м, 1H), 0,98-0,92 (м, 1H).	413,3
SC_4077	ЦНС-8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-1-(2-оксо-2-пириролин-1-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4032	2-хлор-1-пириролин-1-ил-этанол	SC_4003	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,38 – 7,30 (м, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,53 – 3,48 (м, 5H), 3,35 – 3,27 (м, 5H), 2,96 (с, 3H), 2,67 – 2,59 (м, 2H), 1,98 – 1,87 (м, 10H), 1,77 (т, 2H), 1,44 – 1,34 (м, 4H).	491,3
SC_4078	ТРАНС-8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1059	1-бром-2-метилсульфонил-этан	SC_4003	¹ HЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц при 100 °C), δ (м.д.) = 7,35-7,24 (м, 5H), 6,43 (с, 1H), 3,50 (т, 2H, J = 6,46 Гц), 3,31-3,22 (м, 4H), 2,95 (3H, слились с ДМСО-водой), 2,17 (уш с, 2H), 1,99 (уш с, 8H), 1,72 (уш с, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H).	380,2
SC_4079	ЦНС-8-Диметиламино-1-(1-гидроксипиридин-2-ил)-метил]-3-[2-(4-гидроксипиридин-1,1-диоксо-тиан-4-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	4-аллил-4-(бензилокси)тетрагидро-2H-тиопиран	SC_4071	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,33 (м, 4H), 7,27-7,24 (м, 1H), 6,13 (уш с, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,20-3,11 (м, 4H), 3,07 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,05-2,01 (м, 4H), 1,97(с, 6H), 1,89-1,85 (м, 8H), 1,64-1,60 (м, 3H), 1,43-1,32 (м, 4H).	534,3
SC_4081	ЦНС-N-[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид	INT-1052	ацетилхлорид	SC_4048	¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,53 (с, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 3,28 (с, 2H), 3,08-3,04 (м, 4H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,03 (с, 6H), 1,87 (с, 3H), 1,51-1,41 (м, 4H), 1,35 (с, 6H), 1,02 (уш с, 1H), 0,53-0,51 (м, 2H), 0,33-0,32 (м, 2H).	441,3
SC_4082	ЦНС-N-[2-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты	INT-1052	метансульфонилхлорид	SC_4048	¹ HЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц), δ (м.д.) = 7,34-7,25 (м, 5H), 6,16 (с, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,10-3,05 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 2H), 2,03 (с, 6H), 1,51-1,43 (м, 4H), 1,37 (с, 6H), 1,01-0,99 (м, 1H), 0,52-0,50 (м, 2H), 0,32 (м, 2H).	477,2
SC_4083	ЦНС-8-Диметиламино-1-(1-гидроксипиридин-2-ил)-метил]-3-[2-(3-гидроксипиридин-2-ил)-этил]-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	3-(бензилокси)-3-винилоксетан	SC_4071	¹ H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,36-7,33 (м, 4H), 7,26-7,25 (м, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,39 (д, 2H), 4,33 (д, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,17-3,14 (м, 2H), 3,08 (с, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,91-1,86 (м, 4H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,43-1,40 (м, 4H), 1,38-1,31 (м, 1H).	458,3
SC_4085	ЦНС-N-[2-[8-Диметиламино-1-(1-гидроксипиридин-2-ил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-ацетамид	INT-1053	ацетилхлорид	SC_4048	¹ HЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,48 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 5,95 (с, 1H), 3,29-3,26 (м, 4H), 3,06 (с, 2H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,05-1,99 (м, 4H), 1,93 (с, 6H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,60-1,59 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 5H), 1,13 (м, 6H).	471,3
SC_4086	ЦНС-N-[2-[8-Диметиламино-1-(1-гидроксипиридин-2-ил)-метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-дизаспиро[4,5]декан-3-ил]-1,1-диметил-этил]-амид метансульфоновой кислоты	INT-1053	метансульфонилхлорид	SC_4048	¹ HЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц), δ (м.д.) = 7,35-7,25 (м, 5H), 6,90 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,68-2,66 (м, 3H), 2,08-2,03 (м, 4H), 1,97 (с, 6H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,47-1,31 (м, 7H), 1,21 (с, 6H).	507,1
SC_4087	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-3-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дизаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	3-бромпиридин	SC_4056	¹ H ЯМР (ДМСО d6): δ 8,26 (д, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 4H), 7,25-7,23 (м, 2H), 7,17-7,15 (м, 1H), 3,80 (д, 2H), 3,77-3,68 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,13 (с, 2H), 2,91 (д, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,14 (т, 2H), 1,97 (с, 6H), 1,72-1,68 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 2H), 1,44 (т, 2H), 1,32 (д, 2H), 0,94-0,90 (м, 1H), 0,47-0,44 (м, 2H), 0,28-0,25 (м, 2H).	488,4
SC_4088	ЦНС-1-(Циклопропил-метил)-8-	INT-1063	1-бром-2-метилсульфонил-	SC_4032	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,44 – 7,36 (м, 1H), 7,18 (д,	452,2

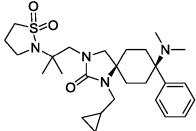
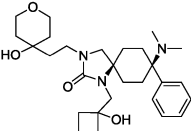
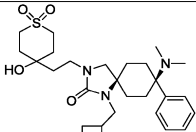
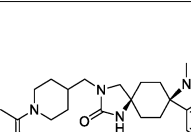
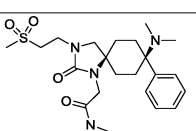
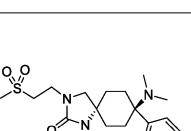
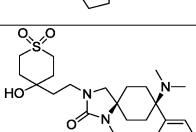
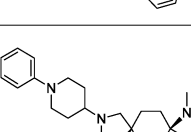
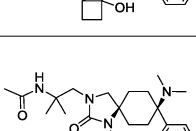
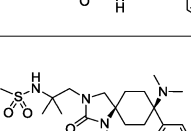
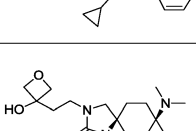
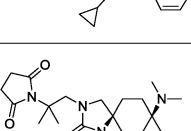
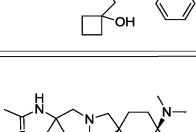
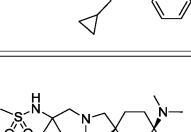
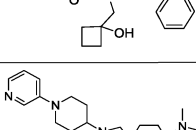
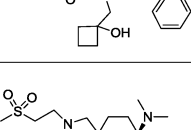
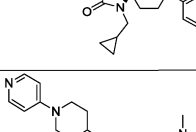
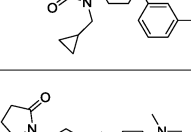
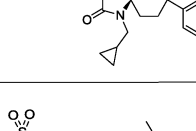
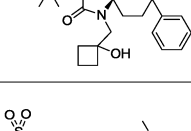
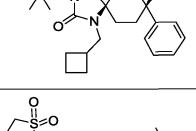
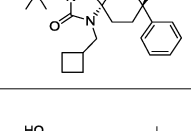
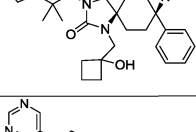
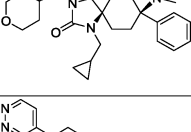
	диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(2-метилсульфонил-этил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он		этан		1H), 7,15 (дт, 1H), 7,10 (гд, 1H), 3,51 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,93 (д, 2H), 2,68 – 2,60 (м, 2H), 2,18 – 2,10 (м, 2H), 2,00 (с, 6H), 1,45 – 1,33 (м, 4H), 0,93 (гдд, 1H), 0,50 – 0,41 (м, 2H), 0,31 – 0,22 (м, 2H).	
SC_4089	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиридин-4-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4054	4-бромпиридин	SC_4056	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 8,09-8,08 (д, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 7,24-7,23 (м, 1H), 6,77-7,6 (д, 2H), 3,98-3,96 (д, 2H), 3,80 (м, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,91-2,84 (м, 4H), 2,62-2,59 (м, 2H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,94 (м, 6H), 1,59-1,56 (м, 4H), 1,42-1,37 (м, 2H), 1,33-1,29 (м, 2H), 0,91-0,90 (м, 1H), 0,46-0,43 (м, 2H), 0,26 (м, 2H).	488,4
SC_4090	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксиклобутил)-метил]-3-[2-метил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)-пропил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1053	4-хлорбутанонхлорид (стадия 1)	SC_4072	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,43 (с, 2H), 3,39 (т, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,09 (с, 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,12 (т, 2H), 2,07-2,03 (м, 4H), 1,96 (с, 6H), 1,90-1,86 (м, 2H), 1,84-1,76 (м, 2H), 1,63-1,61 (м, 1H), 1,45-1,43 (м, 2H), 1,41 (м, 3H), 1,35-1,31 (м, 6H).	497,4
SC_4092	ТРАНС-1-(Циклобутил-метил)-8-диметиламино-3-(2-метил-2-метилсульфонил-пропил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1056	-	SC_4091	1H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, δ (м.д.) = 7,44-7,29 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,64 (д, 2H, J = 12,24 Гц), 2,60 (д, 2H, J = 7,24 Гц), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,90 (с, 6H), 1,73-1,49 (м, 6H), 1,42-1,33 (м, 6H), 1,27 (с, 6H).	476,3
SC_4093	ЦИС-8-Диметиламино-3-[2-(1,1-диоксо-[1,2]гидазолидин-2-ил)-2-метил-пропил]-1-[(1-гидроксиклобутил)-метил]-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-799	3-хлорпропан-1-сульфонилхлорид (стадия 1)	SC_4072	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,37-7,32 (м, 4H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,42 (с, 2H), 3,36-3,31 (м, 2H), 3,18-3,13 (м, 4H), 3,10 (с, 2H), 2,68-2,64 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 6H), 1,96 (с, 6H), 1,90-1,84 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,47-1,44 (м, 2H), 1,41-1,35 (м, 3H), 1,32 (с, 6H).	533,3
SC_4094	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-[(4-гидрокситетрагидро-пиран-4-ил)-метил]-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1063	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4044	1H ЯМР (ДМСО-d6): δ 7,34-7,29 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 2H), 4,43 (с, 1H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,28 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,06 (д, 2H), 2,59 (д, 2H), 2,26 (т, 2H), 2,05 (с, 6H), 1,58-1,49 (м, 4H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,02 (м, 1H), 0,54-0,51 (м, 2H), 0,33-0,31 (м, 2H).	460,3
SC_4095	ЦИС-8-Диметиламино-1-[(1-гидроксиклобутил)-метил]-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1072	5-бромпиридин	SC_4056		519,3
SC_4097	ЦИС-2-[8-Диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-1-ил]-N,N-диметил-ацетамид	SC_4032	2-хлор-N,N-диметил-ацетамид	SC_4003	1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,35 (д, 4H), 7,29 – 7,22 (м, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,29 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,64 (д, 2H), 2,02 – 1,86 (м, 8H), 1,44 – 1,35 (м, 4H).	465,3
SC_4099	ЦИС-1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-8-(3-фторфенил)-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1073	5-бромпиридин	SC_4056		507,3
SC_4100	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(3-фторфенил)-8-(метиламино)-3-(2-метилсульфонилэтил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	SC_4088		SC_4010		438,2
SC_4101	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((1-гидроксиклобутил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	1-оксаспиро[2,3]гексан	SC_4044		
SC_4102	ЦИС-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксиклобутил)-метил)-1-(1-гидроксиклобутил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1074	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)		
SC_4103	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-(3-фторфенил)-1-(1-гидроксиклобутил)метил)-3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1074	1,6-диоксаспиро[2,5]октан	SC_4044		
SC_4104	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-(3-фторфенил)-3-((4-гидроксиклобутил)-метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-1063	1-окса-6-тиаспиро[2,5]октан (стадия 1)	SC_4044 (для стадии 1), стадия 2 SC_4038 (для стадии 2)		
SC_4105	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-(оксетан-3-илметил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	3-(бромметил)оксетан	SC_4032		
SC_4106	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-3-(5-1-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(R)-1-(тиофен-3-ил)пропан-2-ил метансульфонат	SC_4032		398,2
SC_4107	ЦИС-8-(Диметиламино)-8-фенил-1,3-бис((1-(трифторметил)циклопропил)метил)-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(1-(трифторметил)циклопропил)метил 4-метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4108	ЦИС-8-(Диметиламино)-1,3-бис((1-фтор)циклопропил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-976	(1-фтор)циклопропил)метил 4-метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4109	ЦИС-1-(Циклопропилметил)-8-(диметиламино)-3-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	(3-(бромметил)оксетан-3-ил)метанол	SC_4032		
SC_4110	ЦИС-3-((3-Аминооксетан-3-ил)метил)-1-(циклопропилметил)-8-(диметиламино)-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-2-он	INT-983	трет-бутил (3-(бромметил)оксетан-3-ил)карбоат	SC_4034 (для стадии 1), стадия 2 SC_4054 (для стадии 2)		
SC_4111	ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-(1-фтор)циклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил	INT-983	(1-цианоциклобутил)метил 4-метилбензолсульфонат	SC_4032		
SC_4112	ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-1-(1-фтор)циклопропил)метил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропаннитрил	INT-976	2-циано-2-метилпропил 4-метилбензолсульфонат (стадия 1), (1-фтор)циклопропил)метил 4-метилбензолсульфонат (стадия 2)	SC_4032 (стадия 1), SC_4034 (стадия 2)		
SC_5061	ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	INT-797	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, при 100 °C), δ (м.д.) = 7,34-7,21 (м, 5H), 6,70 (ш с, 1H), 3,28 (с, 2H), 3,19 (с, 2H), 2,32-2,24 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,45-1,37 (ш с, 2H), 1,27 (с, 6H), 0,93 (т, 3H, 6,8 Гц).	369,2
SC_5062	ЦИС-3-(8-(Диметиламино)-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметил-пропионитрил	INT-976	3-бром-2,2-диметил-пропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, δ (м.д.) = 7,35-7,24 (м, 5H), 7,03 (ш с, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,15 (с, 2H), 2,32 (ш с, 2H), 1,92 (с, 6H), 1,82 (ш с, 4H), 1,38 (ш с, 2H), 1,24 (с, 6H).	355,2
SC_5065	ЦИС-3-[8-(Этил-метил-амино)-1-метил-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметил-пропионитрил	SC_5061	метиллиодид	стадия 1 INT-953	¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, δ (м.д.) = 7,34-7,22 (м, 5H), 3,38 (с, 2H), 3,21 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 5H), 2,19-2,16 (м, 4H), 1,96 (с, 3H), 1,57-1,30 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,98 (т, 3H, J = 6,48 Гц).	383,2
SC_5068	ЦИС-3-(8-Этиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил)-2,2-диметилпропионитрил	INT-1008	3-бром-2,2-диметилпропионитрил	стадия 1 INT-897	¹ H ЯМР (ДМСО-d6, 400 МГц, δ (м.д.) = 7,42 (д, 12H, J = 7,32 Гц), 7,30 (т, 2H, J = 7,20 Гц), 7,17 (т, 1H, J = 7,12 Гц), 6,78 (с, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,05 (м, 7H), 1,67-1,43 (м, 4H), 1,25 (с, 6H), 0,91 (т, 3H, J = 6,78 Гц).	355,1
SC_5080	ТРАНС-3-[1-(Циклопропил-метил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диазаспиро[4,5]декан-3-ил]-2,2-диметилпропионитрил	INT-1059	3-бром-2,2-диметилпропионитрил (стадия 1), циклопропилметилбромид (стадия 2)	стадия 1 INT-897 (для стадии 1), стадия 1 INT-953 (для стадии 2)	¹ H ЯМР при 20°C (ДМСО-d6, 400 МГц, δ (м.д.) = 7,44-7,28 (м, 5H), 3,46 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,72-2,66 (м, 2H), 2,57-2,55 (м, 2H), 1,91 (с, 6H), 1,55-1,45 (м, 6H), 1,27 (с, 6H), 0,51 (ш с, 1H), 0,19-0,14 (м, 2H), (-0,22)-(-0,26) (м, 2H).	409,2

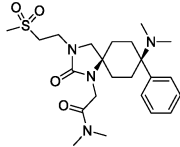
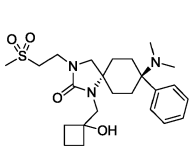
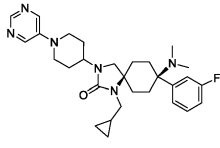
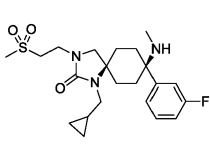
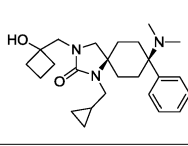
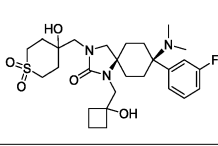
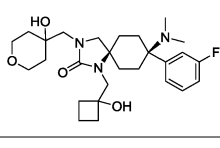
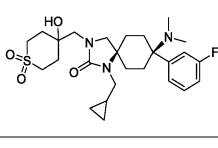
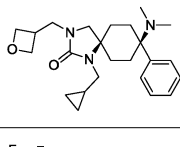
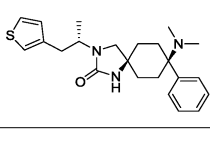
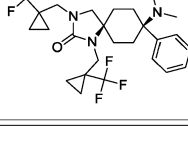
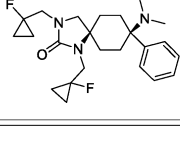
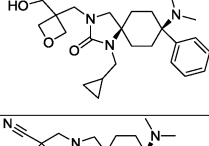
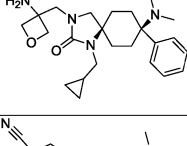
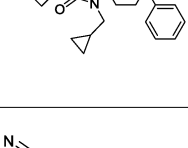
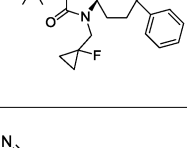
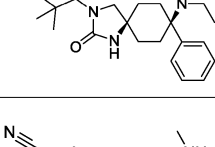
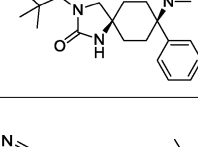
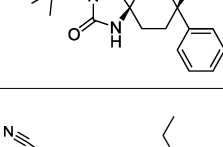
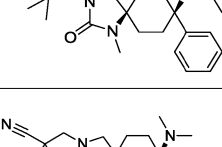
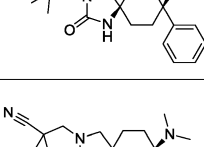
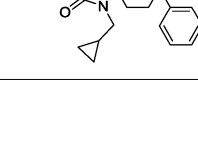
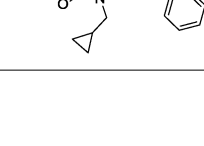
Химическая структура всех примеров

 SC_4001	 SC_4002
 SC_4003	 SC_4004
 SC_4005	 SC_4006
 SC_4007	 SC_4008
 SC_4009	 SC_4010
 SC_4011	 SC_4012
 SC_4013	 SC_4014
 SC_4017	 SC_4018
 SC_4021	 SC_4022
 SC_4024	 SC_4025
 SC_4026	 SC_4027

 SC_4028	 SC_4029
 SC_4030	 SC_4031
 SC_4032	 SC_4033
 SC_4034	 SC_4035
 SC_4036	 SC_4037
 SC_4038	 SC_4039
 SC_4040	 SC_4041
 SC_4042	 SC_4043
 SC_4044	 SC_4045
 SC_4046	 SC_4047
 SC_4048	 SC_4049

	
SC_4050	SC_4051
	
SC_4052	SC_4053
	
SC_4054	SC_4055
	
SC_4056	SC_4057
	
SC_4058	SC_4059
	
SC_4060	SC_4061
	
SC_4062	SC_4063
	
SC_4064	SC_4066
	
SC_4067	SC_4068
	
SC_4069	SC_4070
	
SC_4071	SC_4072

 SC_4073	 SC_4074
 SC_4075	 SC_4076
 SC_4077	 SC_4078
 SC_4079	 SC_4080
 SC_4081	 SC_4082
 SC_4083	 SC_4084
 SC_4085	 SC_4086
 SC_4087	 SC_4088
 SC_4089	 SC_4090
 SC_4091	 SC_4092
 SC_4093	 SC_4094
 SC_4095	 SC_4096

 SC_4097	 SC_4098
 SC_4099	 SC_4100
 SC_4101	 SC_4102
 SC_4103	 SC_4104
 SC_4105	 SC_4106
 SC_4107	 SC_4108
 SC_4109	 SC_4110
 SC_4111	 SC_4112
 SC_5061	 SC_5062
 SC_5063	 SC_5065
 SC_5068	 SC_5075
 SC_5080	

Фармакологические исследования.

Функциональное исследование на мю-опиоидном рецепторе человека (hMOP), каппа-опиоидном рецепторе человека (hKOP), дельта-опиоидном рецепторе человека (hDOP), и ноцицептин/орфин FQ пептидном рецепторе человека (hNOP).

Анализ связывания мю-опиоидного пептидного рецептора человека (hMOP).

Анализ связывания с hMOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) дополненного 0,052 мг/мл бычьим сывороточным альбумином (Sigma-Aldrich Co. St. Louis, MO). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 1 nM [N-аллил-2,3-³N]налоксон как лиганд (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, USA), и либо тестируемое соединение в серии разбавления, либо 25 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (GE Healthcare UK Ltd. Buckinghamshire, UK) которые были предварительно загружены мембранами hMOP рецептора (PerkinElmer Life Sciences, Inc. Boston, MA, USA). После инкубирования в течение 90 минут при комн. темп. и центрифугирования в течение 20 минут при 500 об/мин скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) отражающие 50% перемещение [³N]налоксон-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусоса. (Cheng и Prusoff, 1973).

Анализ связывания каппа-опиоидного пептидного рецептора человека (hKOP).

Анализ связывания с hKOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4) дополненного 0,076 мг BSA/мл. Конечный объем анализа 250 мкл на лунку включал 2 nM [³N]U69,593 как лиганд, и либо тестируемое соединение в серии разбавления или 100 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с выходом с выходом конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализы начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (1 мг SPA гранул/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку) которые предварительно загружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами hKOP рецептора (14,8 мкг/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку). После короткого перемешивания на миншейкере микротитровальные планшеты накрывали крышкой и анализируемые планшеты инкубировали в течение 90 минут при комнатной температуре. После инкубирования, микротитровальные пластины герметизировали верхним слоем и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Скорость сигнала измеряется после небольшой задержки в течение 5 мин с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) отражающие (IC₅₀) 50% перемещение [³H]U69,593-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусоса, (Cheng и Prusoff, 1973).

Анализ связывания дельта-опиоидного пептидного рецептора человека (hDOP).

Анализ связывания с hDOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl, 5 mM MgCl₂ (pH 7,4). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 1 nM [тирозил-3,5-³N]2-D-Ala-дельторфин II как лиганд, и либо тестируемое соединение в серии разбавления или 10 мкМ немеченого налоксона для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализы начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (1 мг SPA гранул/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку), которые предварительно загружали в течение 15 мин при комнатной температуре мембранами hDOP рецептора (15,2 мкг/250 мкл финальный анализируемый объем на лунку). После короткого перемешивания на миншейкере микротитровальные планшеты накрывали крышкой и анализируемые планшеты инкубировали в течение 120 мин при комнатной температуре и центрифугировали в течение 20 мин при 500 об/мин. Скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac, Turku, Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) отражающие (IC₅₀) 50% перемещение [тирозил-3,5-³N]2-D-Ala-дельторфин II-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусоса, (Cheng и Prusoff, 1973).

Анализ связывания ноцицептин/орфин FQ пептидного рецептора человека (hNOP).

Анализ связывания с hNOP рецептором проводили в виде гомогенного SPA-анализа (сцинтилляционный анализ близости) с использованием буфера для анализа 50 mM TRIS-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA (pH 7,4). Конечный объем анализа (250 мкл/лунка) включал 0,5 nM [лейцил-³N]ноцицептин как

лиганд (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. USA), и либо тестируемое соединение в серии разбавления или 1 мкМ немеченого ноцицептина для определения неспецифического связывания. Тестируемое соединение разбавляли с 25% ДМСО в H₂O с выходом конечной концентрации 0,5% ДМСО, которая также служила в качестве соответствующего контроля растворителем. Анализ начинали с добавления агглютинин зародышей пшеницы покрытых SPA гранул (GE Healthcare UK Ltd. Buckinghamshire. UK), которые были предварительно загружены мембранами hMOP рецептора (PerkinElmer Life Sciences. Inc. Boston. MA. USA).

После инкубирования в течение 60 мин при комн. темп. и центрифугирования в течение 20 мин при 500 об/мин скорость сигнала измеряли с помощью 1450 Microbeta Trilux β-счетчика (PerkinElmer Life Sciences/Wallac. Turku. Finland). Значения с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC₅₀) отражающие (IC₅₀) 50% перемещение [³N]ноцицептин-специфического рецептора связывания рассчитывали по нелинейному регрессионному анализу и значения K_i рассчитывались с использованием уравнения Ченга-Прусова. (Cheng и Prusoff. 1973).

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ] или % мк ингибирование при 1М
SC_4001	2,3	80,5
SC_4002	28	755
SC_4003	7,7	39,5
SC_4004	44	305
SC_4005	19	64,5
SC_4006	3,6	16
SC_4007	2,6	58
SC_4008	7,3	69,8
SC_4009	1,1	37,4
SC_4010	9,5	87
SC_4011	13	210
SC_4012	1,6	99,7
SC_4013	5,8	40,5
SC_4014	2,1	84
SC_4017	45	375
SC_4018	1,3	19,7
SC_4021	83	636,7
SC_4022	140	555
SC_4024	155	285
SC_4025	26	206
SC_4026	57	643
SC_4031	119	1430
SC_4032	345	8530
SC_4033	-	15%@1мкМ
SC_4034	11	245
SC_4035	69	1580
SC_4036	8	210
SC_4037	815	185
SC_4038	69	1290
SC_4039	3	165
SC_4040	19	270
SC_4041	4	125
SC_4042	11	290
SC_4043	4	124
SC_4044	19	1065
SC_4045	17	415
SC_4046	15	655
SC_4047	8	265
SC_4048	46	805
SC_4049	11	220
SC_4050	19	255
SC_4051	21	770
SC_4052	3	175
SC_4053	34	1350
SC_4054	26	1305
SC_4055	54	1865
SC_4056	10	1755
SC_4057	3	1050
SC_4058	15	540
SC_4059	710	9%@1мкМ
SC_4060	1170	5%@1мкМ
SC_4061	710	9%@1мкМ
SC_4062	27	1810
SC_4063	15	2910
SC_4064	5	495
SC_4066	40	3045
SC_4067	12	615
SC_4068	13	985
SC_4069	140	6900

Пример	hNOP Ki [нМ]	hMOP Ki [нМ] или % мк ингибирование при 1М
SC_4070	140	8%
SC_4071	1	63
SC_4072	10	255
SC_4073	6	300
SC_4074	12	460
SC_4075	1	39
SC_4076	235	17%
SC_4077	75	3230
SC_4078	125	74
SC_4079	6	415
SC_4080	145	4145
SC_4081	10	765
SC_4082	10	270
SC_4083	10	235
SC_4084	118	2465
SC_4085	3	495
SC_4086	6	570
SC_4087	12	535
SC_4088	6	935
SC_4089	64	275
SC_4090	6	520
SC_4091	0,4	76
SC_4092	16	17
SC_4093	17	1000
SC_4094	23	1980
SC_4095	8	630
SC_4096	36	330
SC_4097	114	4355
SC_4098	395	96
SC_5061	705	6%@1мкМ
SC_5062	84	2925
SC_5063	690	4%@1мкМ
SC_5065	0%@1мкМ (DOP 40%)	13%@1мкМ
SC_5068	0%@1мкМ (KOP 40%)	8%@1мкМ
SC_5075	10	305
SC_5080	24	230

Протокол для [³⁵S]GTPγS функциональных анализов NOP/MOP/KOP/DOP.

Клеточные мембранные препараты клеток CHO-K1, трансфицированные MOP рецептором человека (Art.-No. RBHOMM) или DOP рецептором человека (Art.-No. RBHODM), и клеток HEK293, трансфицированные NOP рецептором человека (Art.-No. RBHORLM) или KOP рецептором человека (Art.-No. 6110558) доступны от PerkinElmer (Waltham, MA). Мембраны клеток CHO-K1, трансфицированные но-

цицептин/орфанин FQ пептидным рецептора человека (hNOP) (Art.-No. 93-0264C2, DiscoveRx Corporation, Freemont, CA) также использовали. [^{35}S]GTP γ S (Art.-No. NEG030H; Lot-No. #0112, #0913, #1113 calibrated to 46,25 TBq/mmol) доступны от PerkinElmer (Waltham, MA).

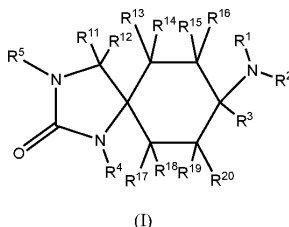
Анализы [^{35}S]GTP γ S проводили в основном, как описано в Gillen et al. (2000). Они запускались как однородные сцинтилляционные анализы близости (SPA) в микротитровальных люминесцентных пластинках, где каждая лунка содержит 1,5 мг WGA-покрытых SPA-гранул. Для проверки агонистической активности тестируемых соединений на рекомбинантных hNOP, hMOP, hDOP, и hKOP-рецепторах, экспрессирующих клеточные мембраны из клеток CHO-K1 или HEK293, 10 или 5 мкг мембранного белка на анализ инкубировали с 0,4 нМ [^{35}S]GTP γ S и серией концентрацией рецептор-специфических агонистов в буфере, содержащем 20 мМ HEPES pH 7,4, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, 1 мМ дитиотреитола, 1,28 мМ NaN₃, и 10 мкМ GDP в течение 45 мин при комнатной температуре. Микротитровальные пластины затем центрифугировали в течение 10 мин при 830 для осаждения SPA гранул. Микротитровальные пластины герметизировали и связанную радиоактивность [cpm] определяли после задержки 15 мин с помощью 1450 Microbeta Trilux (PerkinElmer, Waltham, MA).

Нестимулированную базальную активность связывания (UBS_{obs} [cpm]) определяли из 12 нестимулированных инкубатов и определяли как 100% базальное связывание. Для определения активности и эффективности, среднее арифметическое наблюдаемого общего [^{35}S]GTP γ S связывания (TB_{obs} [cpm]) все инкубаты (дубликаты), стимулированные рецептор-специфическими агонистами (т.е. N/OFQ, SNC80, DAMGO или U69,593), преобразовывали в процентах общего связывания (TB_{obs} [%]) по отношению к базальной активности связывания (т.е. 100% связывание). Активность (EC₅₀) соответствующего агониста и его максимальное достижимое суммарное [^{35}S] GTP γ S-связывание (TB_{calc} [%]) выше его расчетного базального связывания (UBS_{calc} [%]) определяли из его преобразованных данных (TB_{obs} [%]) посредством нелинейного регрессионного анализа с XLfit для каждой отдельной серии концентраций. Затем определяли разницу между рассчитанным нестимулированным [^{35}S]GTP γ S связыванием (UBS_{calc} [%]) и максимальным достижимым общим [^{35}S]GTP γ S связыванием (TB_{calc} [%]) с каждым тестируемым агонистом (то есть B1_{calc} [%]). Эта разница (B1_{calc} [%]) как мера максимального достижимого улучшения [^{35}S]GTP γ S связывания с данным агонистом использовалась для вычисления относительной эффективности тестируемых соединений по сравнению с максимальным достижимым улучшением с полным рецептор-специфическим агонистом, например, N/OFQ (B1_{calc-N/OFQ} [%]), который устанавливается как 100% относительная эффективность для hNOP рецептора. Аналогично, процентная эффективность тестируемых соединений в hDOP, hMOP, или hKOP рецепторах определяли по сравнению с рассчитанным максимальным улучшением [^{35}S]GTP γ S связывания с полными агонистами SNC80 (B1_{calc-SNC80} [%]), DAMGO (B1_{calc-DAMGO} [%]) и U69,593 (B1_{calc-U69,593} [%]), которые устанавливали как 100% относительную эффективность для каждого рецептора, соответственно.

Вышеприведенное описание и примеры были изложены только для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Поскольку модификации описанных вариантов реализации изобретения, включающие в себя сущность и вещество по изобретению, могут встречаться специалистами в данной области, изобретение должно толковаться в широком смысле, чтобы включать все изменения в объеме прилагаемой формулой изобретения и ее эквивалентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение общей формулы (I)



где

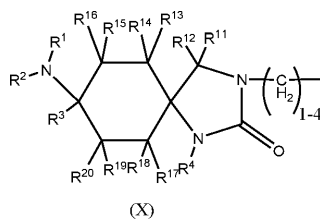
R¹ и R² независимо друг от друга представляют собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH₃, -CN и -CO₂CH₃; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или

димости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; или
фрагмент согласно общей формуле (X)



R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо друг от друга представляют собой $-H$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OH$ или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный;

где "моно- или полизамещенный" представляет собой один или более атомов водорода, замещенных независимо друг от друга заместителем, выбранным из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-R^{21}$, $-C(=O)R^{21}$, $-C(=O)OR^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-H$, $-O-(CH_2CH_2-O)_{1-30}-CH_3$, $=O$, $-OR^{21}$, $-OC(=O)R^{21}$, $-OC(=O)OR^{21}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NO_2$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)OR^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)R^{22}$, $-NR^{21}C(=O)-OR^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}S(=O)_2R^{22}$, $-SR^{21}$, $-S(=O)R^{21}$, $-S(=O)_2R^{21}$, $-S(=O)_2OR^{21}$ и $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$;

где

R^{21} , R^{22} и R^{23} независимо друг от друга представляют собой

$-H$;

$-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$ и $-O-C_1-C_6$ -алкил;

3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_6$ -алкила и $-O-C_1-C_6$ -алкила;

3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_6$ -алкила и $-O-C_1-C_6$ -алкила;

6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_6$ -алкила и $-O-C_1-C_6$ -алкила;

5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент при необходимости соединен через $-C_1-C_6$ -алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-C_1-C_6$ -алкила и $-O-C_1-C_6$ -алкила;

или R^{21} и R^{22} в пределах $-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}C(=O)NR^{21}R^{22}$ или $-S(=O)_2NR^{21}R^{22}$ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой $-(CH_2)_{3-6}-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_2-NR^B-(CH_2)_2-$, где R^B представляет собой $-H$ или $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из $-F$, $-Cl$, $-Br$ и $-I$;

или его физиологически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо друг от друга представляют собой $-H$, $-F$, $-OH$ или $-C_1-C_6$ -алкил.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой $-H$; и R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

4. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой $-CH_3$; и R^2 представляет собой $-C_1-C_6$ -алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

5. Соединение по п.1 или 2, где R^1 представляет собой $-H$ или $-CH_3$; и где R^2 представляет собой

-CH₂-циклоалкил, -CH₂-циклобутил, -CH₂-циклопентил, -CH₂-оксетанил или -CH₂-тетрагидрофуранил.

6. Соединение по п.1 или 2, где R¹ и R² вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют кольцо и представляют собой -(CH₂)₃₋₆.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R³ представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

8. Соединение по любому из пп.1-6, где R³ представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.

9. Соединение по любому из пп.1-6, где R³ представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁴ представляет собой -H.

11. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁴ представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁴ представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где 3-12-членный циклоалкильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

13. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁴ представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

14. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁴ представляет собой 6-14-членный арильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 6-14-членный арильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

15. Соединение по любому из пп.1-9, где R⁴ представляет собой 5-14-членный гетероарильный фрагмент, незамещенный, моно- или полизамещенный; где указанный 5-14-членный гетероарильный фрагмент соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный, моно- или полизамещенный.

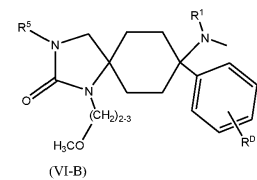
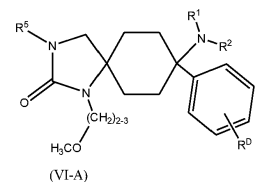
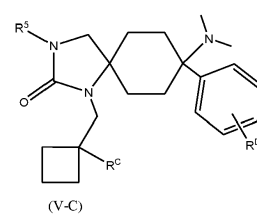
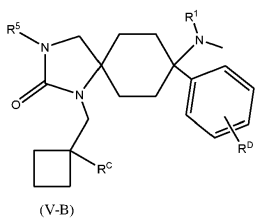
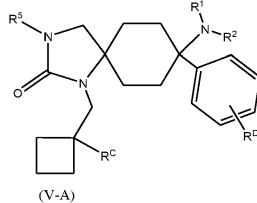
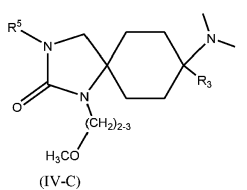
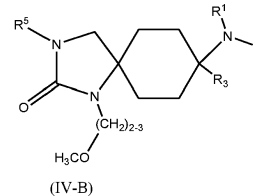
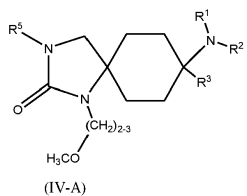
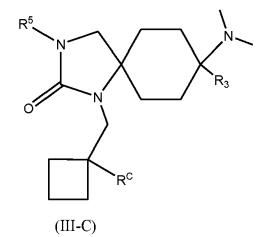
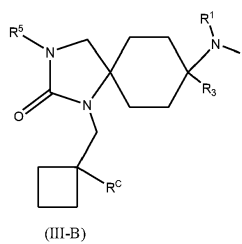
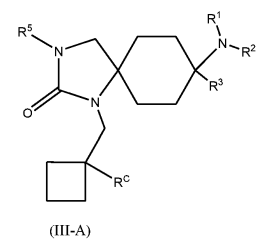
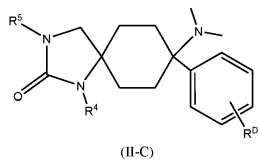
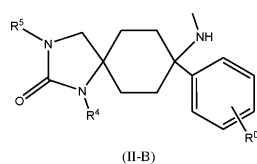
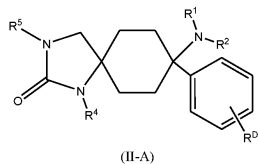
16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R⁵ представляет собой -H.

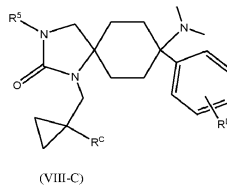
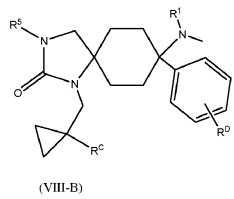
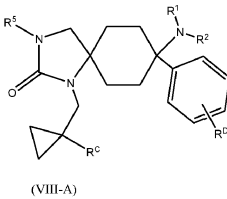
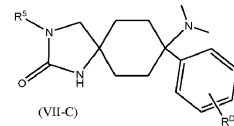
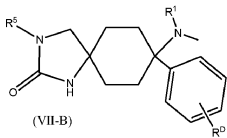
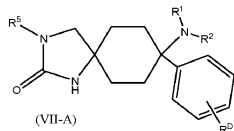
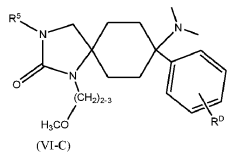
17. Соединение по любому из пп.1-15, где R⁵ представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила.

18. Соединение по любому из пп.1-15, где R⁵ представляет собой 3-12-членный циклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -NH₂, -NHC₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -NC₁-C₄-алкилC(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

19. Соединение по любому из пп.1-15, где R⁵ представляет собой 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -C₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -NH₂, -NHC₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -NC₁-C₄-алкилC(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)C₁-C₄-алкила и -S(=O)₂C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный.

20. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое имеет структуру согласно любой из общих формул (II-A)-(VIII-C)





где в каждом случае

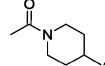
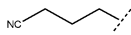
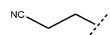
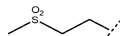
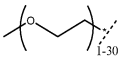
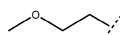
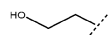
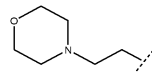
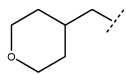
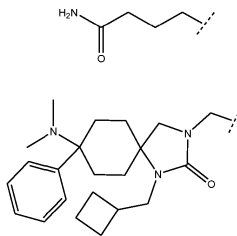
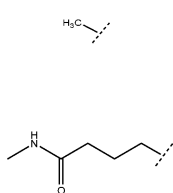
R^1, R^2, R^3, R^4 , и R^5 определены в любом из предшествующих пунктов,

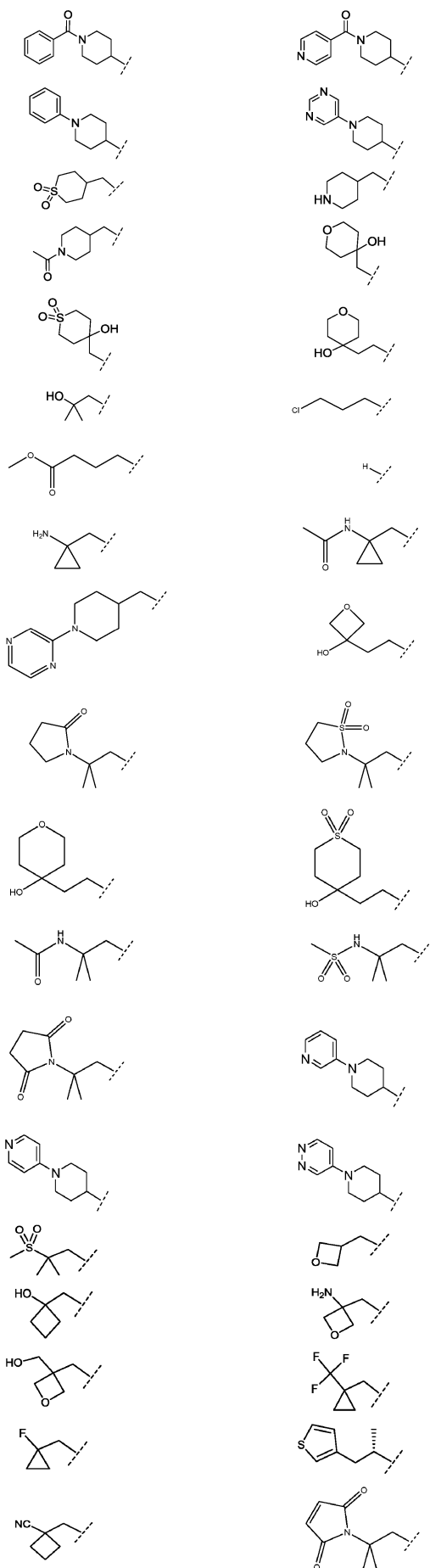
R^C представляет собой -H, -OH, -F, -CN или -C₁-C₄-алкил;

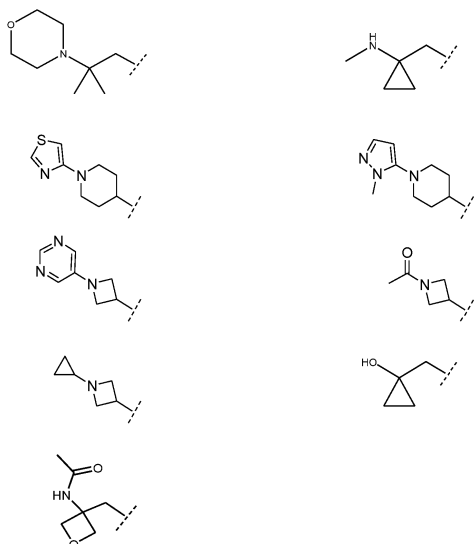
R^D представляет собой -H или -F;

или его физиологически приемлемая соль.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где R^5 выбран из группы, состоящей из







22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где

R^1 представляет собой -H или -CH₃;

R^2 представляет собой -C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный;

R^3 представляет собой фенил, тиенил или пиридирил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -OCF₃, -OH, -OCH₃, -C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -NHC(=O)CH₃, -CH₂OH, SOCH₃ и SO₂CH₃; или

R^4 представляет собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, =O, -S(=O)₂-C₁-C₄-алкила и -O-C₁-C₄-алкила;

3-6-членный циклоалкил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила, где указанный 3-6-членный циклоалкил соединен через -C₁-C₆-алкилен;

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, незамещенный или замещенный =O;

6-14-членный арил, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH и -O-C₁-C₄-алкила; где указанный 6-14-членный арил при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен или -S(=O)₂-;

R^5 представляет собой

-H;

-C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -NH-S(=O)₂C₁-C₄-алкила; или

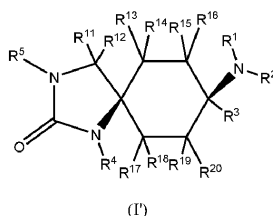
3-12-членный циклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -Cl-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -NH₂, -NH-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкила)₂, -NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -NHS(=O)₂-C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, -фенила, -C(=O)-фенила, -C(=O)-пиридила, -пиридила, -тиазолила, -N-метилдизолила, -пиримидинила и -пиридазинила; где указанный 3-12-членный циклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; или

3-12-членный гетероциклоалкил, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный или замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -I, -CN, =O, -OH, -C₁-C₄-алкила, -NH₂, -NH-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкила)₂,

-NHC(=O)-C₁-C₄-алкила, -NHS(=O)₂-C₁-C₄-алкила, -O-C₁-C₄-алкила, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-H, -O-(CH₂CH₂-O)₁₋₃₀-CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OC₁-C₄-алкила, -C(=O)C₁-C₄-алкила, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁-C₄-алкила, -C(=O)N(C₁-C₄-алкила)₂, -S(=O)C₁-C₄-алкила, -S(=O)₂C₁-C₄-алкила, -фенила, -C(=O)-фенила, -C(=O)-пиридила, -пиридила, -тиазолила, -N-метилдизолила, -пиримидинила и -пиридазинила; где указанный 3-12-членный гетероциклоалкильный фрагмент при необходимости соединен через -C₁-C₆-алкилен, линейный или разветвленный, насыщенный или ненасыщенный, незамещенный; и

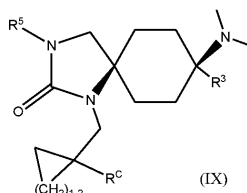
R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и R²⁰ представляют собой -H.

23. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое имеет структуру общей формулы (I')



где R¹-R⁵, R¹⁰-R²⁰ определены в любом из предшествующих пунктов, или его физиологически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из предшествующих пунктов, которое имеет структуру общей формулы (IX)



где

R^C представляет собой -H или -OH;

R³ представляет собой фенил или 3-фторфенил;

R⁵ представляет собой

C₁-C₆-алкил, линейный или разветвленный, насыщенный, незамещенный или монозамещенный -OH, -CN, -NH₂, -NHC(=O)C₁-C₄-алкил, -NHS(=O)₂-C₁-C₄-алкил или -S(=O)₂-C₁-C₄-алкил; или

3-6-членный гетероциклоалкил, насыщенный, незамещенный или замещенный -OH; где указанный 3-6-членный гетероциклоалкил при необходимости соединен через -CH₂- или -(CH₂)₂;

или его физиологически приемлемая соль.

25. Соединение по п.24, отличающееся тем, что 3-6-членный гетероциклоалкил выбран из группы, состоящей из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, отличающееся тем, что оно выбрано из группы, состоящей из

цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-3-ил]бутирамида;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(2-метоксиэтокси)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-(2-метоксиэтил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-1-(циклобутилметил)-8-метиламино-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(2-метилсульфонил-этил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;

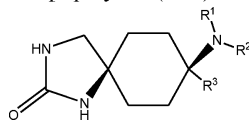
цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]буте-
 ронитрила;
 цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-Н-
 метил-бутирамида;
 цис-3-[1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-2,2-
 диметилпропионитрила;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(2-метоксиэтокси)этокси]этокси]-
 этокси]этокси]этокси]этил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-метил-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиладель-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-
 диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-3-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-
 ил]пропионитрила;
 цис-2-[1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-метиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-
 ил]ацетонитрила;
 цис-8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-(тетрагидропиран-4-ил-метил)-
 1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(2-морфолин-4-ил-этил)-8-фенил-1,3-
 диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-3-(3-хлорпропил)-1-(циклобутилметил)-8-диметиладель-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-
 она;
 цис-4-[1-(циклобутилметил)-8-диметиладель-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-3-ил]-
 масляной кислоты метилового эфира;
 цис-3-[8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]-
 декан-3-ил]-пропионитрила;
 цис-2-[8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]-
 декан-3-ил]-ацетонитрила;
 цис-3-ацетил-8-диметиладель-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-ацетил-8-диметиладель-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-3-(2-метилсульфонилэтил)-1-(оксетан-3-ил-метил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-1-(3-метоксипропил)-3-(2-метилсульфонилэтил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-8-фенил-1-(п-толилсульфонил)-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-3-[(1,1-диоксотиа-4-ил)метил]-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-
 1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиладель-3-[(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)метил]-8-фенил-
 1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-8-фенил-3-тетрагидропиран-4-ил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиладель-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксотиа-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-
 диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-3-тетрагидропиран-4-ил-1,3-
 диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-[[8-диметиладель-3-(2-метилсульфонилэтил)-2-оксо-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-1-ил]-
 метил]циклобутан-1-карбонитрила;
 цис-8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-
 метил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксотиа-4-ил)-
 метил]-8-фенил-1,3-диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-3-(1,1-диоксотиа-4-ил)-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиладель-3-(1,1-диоксотиа-4-ил)-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-8-фенил-1,3-
 диаза Spiro[4,5]декан-2-она;
 цис-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-8-фенил-1,3-диаза Spiro-
 [4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиладель-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]-

1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклобутилметил)-8-диметиламино-3-[2-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)этил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-3-[(1-ацетилпиперидин-4-ил)метил]-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-пиперидин-4-ил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-(2-гидрокси-2-метил-пропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-пиримидин-5-ил-пиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(1-фенилпиперидин-4-ил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-8-фенил-3-(пиперидин-4-ил-метил)-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-3-(1-бензоилпиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-8-фенил-3-[1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-8-диметиламино-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-1-(циклопропилметил)-8-диметиламино-3-[(4-гидрокси-1,1-диоксотиаан-4-ил)метил]-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 цис-8-диметиламино-1-[(1-гидроксициклобутил)метил]-3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8-фенил-1,3-дiazаспиро[4,5]декан-2-она;
 и его физиологически приемлемая соль.

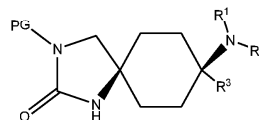
27. Применение соединения по любому из предшествующих пунктов для лечения ноцицептивной или нейропатической боли.

28. Лекарственное средство, обладающее активностью опиоидных рецепторов и содержащее соединение по любому из предшествующих пунктов.

29. Соединение общей формулы (IIIa) или (IIIb)



(IIIa)



(IIIb)

где

R^1 , R^2 и R^3 определены в любом из предшествующих пунктов; и

PG представляет собой защитную группу;

или его физиологически приемлемая соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2