



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 493/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 471/10 (2019.08); C07D 493/10 (2019.08); C07D 498/10 (2019.08); C07D 401/12 (2019.08); A61K 31/438 (2019.08); A61P 25/00 (2019.08)

(21)(22) Заявка: 2019123020, 09.01.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
09.01.2018

Дата регистрации:  
15.07.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
23.01.2017 US 62/449,242

(45) Опубликовано: 15.07.2020 Бюл. № 20

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 23.08.2019

(86) Заявка РСТ:  
IB 2018/050128 (09.01.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2018/134698 (26.07.2018)

Адрес для переписки:  
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

БРОДНИ, Майкл Аарон (US),  
БАТЛЕР, Кристофер Райан (US),  
ХЕЛАЛ, Кристофер Джон (US),  
МАКАЛЛИСТЕР, Лора Энн (US),  
ОНИЛ, Стивен Виктор (US),  
ВЕРХУСТ, Патрик Роберт (US)

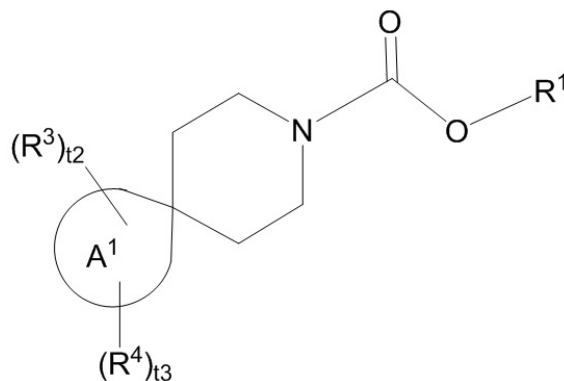
(73) Патентообладатель(и):  
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO 2013103973 A1, 11.07.2013. WO  
2016149401 A2, 22.09.2016. US 9133148 B2,  
15.09.2015. RU 2553451 C2, 20.06.2015. Patel, J.  
Z., Ahenkorah, S., Vaara, M., Staszewski, M.,  
Adams, Y., Laitinen, T. Nevalainen, T. J. (2015).  
Loratadine analogues as MAGL inhibitors.  
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25(7),  
1436-1442. (см. прод.)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СПИРОСОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MAGL

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению  
формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли,

I

где: кольцо  $A^1$  представляет собой циклобутил или 5-6-членный гетероциклоалкил, который включает 1 или 2 гетероатома, образующих кольцо, выбранных из N и O;  $R^1$  представляет собой  $R^{1A}$  или  $R^{1B}$ ;  $R^{1A}$  представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-;  $R^{1B}$  представляет собой 2,5-диоксопирролидин-1-ил; каждый  $R^3$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил;  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ ,  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ ,  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$  и  $-OR^6$ ;  $R^5$  выбирают из группы, состоящей из H или  $C_{1-4}$  алкила;  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного

гетероарила, ( $C_{3-4}$  циклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-, (5-6-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-, фенил- $C_{1-4}$  алкил- и (5-6-членный гетероарил)- $C_{1-4}$  алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси; где каждый из 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарильного фрагмента включает 1 или 2 гетероатома, образующих кольцо, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, и где каждый из 5-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкильного фрагмента включает 1 образующий кольцо O;  $t_2$  равно 0 или 1 и  $t_3$  равно 0 или 1. 5 н. и 11 з.п. ф-лы, 11 табл., 14 пр.

(56) (продолжение):  
doi:10.1016/j.bmc.2015.02.037.

R U 2 7 2 6 6 3 1 C 1

R U 2 7 2 6 6 3 1 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*C07D 471/10* (2006.01)*C07D 493/10* (2006.01)*C07D 498/10* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*A61K 31/438* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 471/10 (2019.08); C07D 493/10 (2019.08); C07D 498/10 (2019.08); C07D 401/12 (2019.08); A61K 31/438 (2019.08); A61P 25/00 (2019.08)*

(21)(22) Application: **2019123020, 09.01.2018**

(24) Effective date for property rights:  
**09.01.2018**

Registration date:  
**15.07.2020**

Priority:

(30) Convention priority:  
**23.01.2017 US 62/449,242**

(45) Date of publication: **15.07.2020 Bull. № 20**(85) Commencement of national phase: **23.08.2019**

(86) PCT application:  
**IB 2018/050128 (09.01.2018)**

(87) PCT publication:  
**WO 2018/134698 (26.07.2018)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,  
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i  
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**BRODNEY, Michael Aaron (US),  
BUTLER, Christopher Ryan (US),  
HELAL, Christopher John (US),  
MCALLISTER, Laura Ann (US),  
O'NEIL, Steven Victor (US),  
VERHOEST, Patrick Robert (US)**

(73) Proprietor(s):

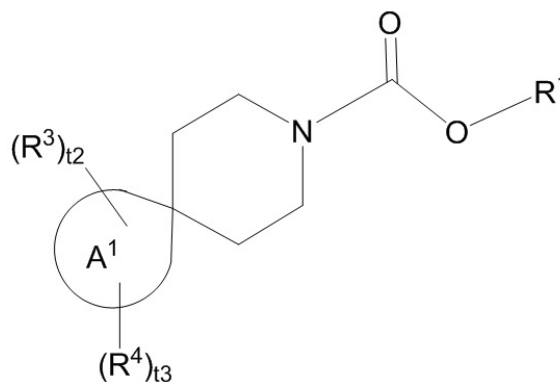
**PFIZER INC. (US)**

(54) **HETEROCYCLIC SPIRO COMPOUNDS AS MAGL INHIBITORS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound of  
formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, where:

ring A1 is cyclobutyl or 5–6-member heterocycloalkyl which contains 1 or 2 ring-forming heteroatoms selected from N and O;  $R^1$  is  $R^{1A}$  or  $R^{1B}$ ;  $R^{1A}$  is 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropane-2-yl-;  $R^{1B}$  is 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl; each  $R^3$  is  $C_{1-4}$  alkyl;  $R^4$  is selected from a group consisting of  $R^6$ ,  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ ,  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-S(=O)_2R^6$ ,  $-NR^5R^6$ ,  $-SO_2NR^5R^6$  and  $-OR^6$ ;  $R^5$  is selected from a group consisting of H or  $C_{1-4}$  alkyl;  $R^6$  is selected from a group consisting of  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-10}$  cycloalkyl, 5–6-member heterocycloalkyl, phenyl, 5–6-member heteroaryl, ( $C_{3-4}$  cycloalkyl)  $-C_{1-4}$  alkyl-, (5–6-component heterocycloalkyl)  $-C_{1-4}$  alkyl-,

phenyl- $C_{1-4}$  alkyl- and (5–6-member heteroaryl)  $-C_{1-4}$  alkyl-, wherein each of the selected versions is optionally substituted with one or more substitutes, each independently selected from a group consisting of halogen,  $-CN$ ,  $C_{1-4}$  alkyl,  $C_{1-4}$  haloalkyl,  $C_{1-4}$  alkoxy and  $C_{1-4}$  haloalkoxy; where each of 5–6-member heteroaryl or 5–6-member heteroaryl moiety contains 1 or 2 ring-forming heteroatoms, each of which is independently selected from N, S and O, and where each of 5–6 membered heterocycloalkyl or 5–6-member heterocycloalkyl moiety includes 1 ring-forming O;  $t_2$  equals 0 or 1 and  $t_3$  equals 0 or 1.

EFFECT: disclosed are heterocyclic spiro compounds as MAGL inhibitors.

16 cl, 11 tbl, 14 ex

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим спиросоединениям, которые являются ингибиторами моноацилглицерин-липазы (MAGL), их фармацевтическим композициям и вариантам их применения в лечении опосредованных

5 MAGL нарушений, таких как боль, воспалительное заболевание, депрессия, тревожность, болезнь Альцгеймера, метаболическое заболевание, инсульт или рак.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

MAGL является основным ферментом, ответственным за *in vivo* деградацию 2-арахидоноил-глицерина (2-AG), эндогенного лиганда каннабиноидных рецепторов

10 (например, CB1 и CB2). Смотри, например, Patel, J. Z. *et al.*, «Loratadine analogues as MAGL inhibitors», Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(7):1436-42; Mechoulam, R. *et al.*, «Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors», Biochem. Pharmacol., 50 (1995), 83-90; Sugiura, T. *et al.*, «2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain», Biochem. Biophys. Res. Commun., 215 (1995),

15 89-97.

Ингибиторы MAGL потенциально могут быть использованы в лечении опосредованного MAGL заболевания или нарушения. Примеры опосредованных MAGL заболеваний или нарушений включают метаболическое заболевание (например, ожирение); рвоту или срыгивание; тошноту; расстройство пищевого поведения

20 (например, анорексию или булимию); невропатию (например, диабетическую невропатию, пеллагрическую невропатию, алкогольную невропатию, невропатию бери-бери); синдром жжения ног; нейродегенеративное заболевание [расеянный склероз (РС), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), эпилепсию, нарушение сна, болезнь Крейтцфельда-

25 Якоба (БКЯ) или прионную болезнь]; сердечно-сосудистое заболевание (например, гипертензию, дислипидемию, атеросклероз, сердечные аритмии или ишемическую болезнь сердца); остеопороз; остеоартрит; шизофрению; депрессию; биполярное расстройство; тремор; дискинезию; дистонию; спастичность мышц; синдром Туретта; апноэ во время сна; потерю слуха; заболевание глаз (например, глаукому, глазную

30 гипертензию, макулярную дегенерацию или заболевание, возникающее вследствие повышенного внутриглазного давления); кахексию; бессонницу; менингит; сонную болезнь; прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию; болезнь де Виво; церебральный отек; церебральный паралич; синдром абстиненции [синдром отмены алкоголя, синдром отмены антидепрессантов, синдром отмены антипсихотических

35 препаратов, синдром отмены бензодиазепина, синдром отмены марихуаны, синдром абстиненции новорожденных, синдром отмены никотина или отмены опиоидов]; травматическое повреждение мозга; повреждение спинного мозга; судороги; воздействие эксайтотоксина; ишемию [инсульт, ишемическое или реперфузионное повреждение печени, ишемическое или реперфузионное повреждение ЦНС]; фиброз печени,

40 перенасыщение железом, цирроз печени; легочное заболевание [астму, аллергию, ХОБЛ, хронический бронхит, эмфизему, кистозный фиброз, пневмонию, туберкулез, легочный отек, рак легкого, синдром острой дыхательной недостаточности, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, легочную эмболию, плевральный выпот или мезотелиому]; заболевание печени [острую

45 печеночную недостаточность, синдром Алажиля, гепатит, увеличение печени, синдром Жильбера, печеночные кисты, гемангиому печени, болезнь жировой инфильтрации печени, стеатогепатит, первичный склерозирующий холангит, фасциолез, первичный билиарный цирроз, синдром Бадда-Киари, гемохроматоз, болезнь Вильсона или

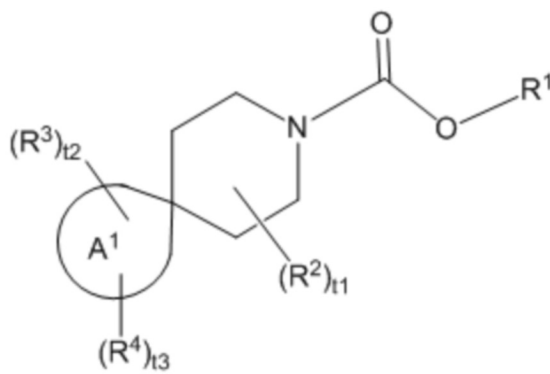
связанный с транстиретином врожденный амилоидоз], инсульт [например, ишемический инсульт; геморрагический инсульт]; субарахноидальное кровоизлияние; вазоспазм; синдром истощения, вызванный ВИЧ; ишемию почек; заболевание, связанное с аномальным ростом или пролиферацией клеток [например, доброкачественную опухоль или рак, например, доброкачественную опухоль кожи, опухоль мозга, папиллому, опухоль предстательной железы, опухоль головного мозга (глиобластома, медуллоэпителиому, медуллобластома, нейробластома, астроцитому, астробластома, эпендимому, олигодендроглиому, опухоль сплетения, нейроэпителиому, опухоль эпифиза, эпендимобластома, злокачественную менингиому, саркоматоз, меланому, шванному), меланому, метастатическую опухоль, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мозга, глиобластома (ГБМ), желудочно-кишечный рак, лейкоз или рак клеток крови]; аутоиммунное заболевание [например, псориаз, красную волчанку, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитическую анемию, отторжение трансплантата]; воспалительное заболевание [например, аппендицит, бурсит, колит, цистит, дерматит, флебит, ринит, тендинит, тонзиллит, васкулит, обыкновенные угри, хронический простатит, гломерулонефрит, гиперчувствительность, СРК, воспалительное заболевание органов таза, саркоидоз, энцефалит, вызванный ВИЧ, бешенство, абсцесс мозга, нейровоспаление, воспаление в центральной нервной системе (ЦНС)]; заболевание иммунной системы (например, отторжение трансплантата или глютенчувствительную целиакию); посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); острое стрессовое расстройство; панический синдром; вызванную психоактивными веществами тревожность; синдром навязчивых состояний (СНС); агорафобию; специфическую фобию; социальную фобию; тревожное расстройство; синдром дефицита внимания (СДВ); синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ); синдром Аспергера; боль [например, острую боль; хроническую боль; связанную с воспалением боль; висцеральную боль; послеоперационную боль; мигрень; боль в пояснице; боль в суставах; боль в животе; боль в грудной клетке; болевой синдром после мастэктомии; менструальную боль; боль, вызванную эндометриозом; боль, вызванную физической травмой; головную боль; головную боль в области придаточных пазух носа; головную боль напряжения; арахноидит; боль, вызванную вирусом герпеса; диабетические боли; боль, вызванную состоянием, выбранным из: остеоартрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилита, подагры, родового акта, скелетно-мышечного заболевания, кожного заболевания, болезни зубов, жара, ожога, солнечного ожога, змеиного укуса, укуса ядовитой змеи, укуса паука, укуса насекомого, нейрогенного мочевого пузыря, интерстициального цистита, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, мукозита, энтерита, синдрома раздраженной кишки (СРК), холецистита и панкреатита; невропатическую боль (например, невропатическую боль в пояснице, комплексный регионарный болевой синдром, невралгию тройничного нерва, каузалгию, токсическую невропатию, симпатическую рефлекторную дистрофию, диабетическую невропатию, хроническую невропатию, вызванную химиотерапевтическим средством или пояснично-крестцовую боль)]; демиелинизирующее заболевание [например, рассеянный склероз (РС), болезнь Девика, невропатии ЦНС, центральный понтинный миелолиз, сифилитическую миелопатию, лейкоэнцефалопатию, лейкодистрофию, синдром Гийена-Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, периферическую невропатию, вызванную антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), болезнь Шарко-Мари-Тута, периферическую невропатию,

миелопатию, невропатию зрительного нерва, прогрессирующую воспалительную невропатию, неврит зрительного нерва, поперечный миелит]; а также когнитивное нарушение [например, когнитивное нарушение, связанное с синдромом Дауна; когнитивное нарушение, связанное с болезнью Альцгеймера; когнитивное нарушение, связанное с БП; умеренное когнитивное нарушение (УКН), деменцию, когнитивное нарушение после химиотерапии (ПХКН), послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД)]. Смотри, например, US 8415341, US 8835418 или US 8772318.

Сохраняется потребность в альтернативных ингибиторах MAGL.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, частично, к новому соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A¹ представляет собой C<sub>4-7</sub> циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил;

R¹ представляет собой R<sup>1A</sup> или R<sup>1B</sup>;

R<sup>1A</sup> представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-;

R<sup>1B</sup> представляет собой 2,5-диоксопирролидин-1-ил, который, необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 (то есть, замещен 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси;

каждый R² независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси;

каждый R³ независимо выбирают из группы, состоящей из -OH, оксо, галогена, -CN, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси;

R⁴ выбирают из группы, состоящей из R⁶, -N(R⁵)(C(=O)R⁶), -N(R⁵)(S(=O)<sub>2</sub>R⁶), -C(=O)-R⁶, -S(=O)<sub>2</sub>R⁶, -NR⁵R⁶, -SO<sub>2</sub>NR⁵R⁶ и -OR⁶;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из H, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила и C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, (C<sub>3-10</sub> циклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, (C<sub>6-10</sub> арил)-C<sub>1-4</sub> алкил- и (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов,

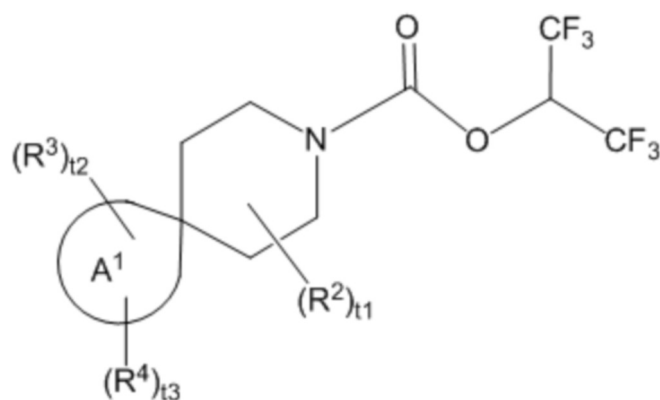
необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси, C<sub>1-4</sub> галоалкокси, -C(=O)C<sub>1-4</sub> алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)O-C<sub>1-4</sub> алкила, -C(=O)NHC<sub>1-4</sub> алкила, -C(=O)N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, -OC(=O)-C<sub>1-4</sub> алкила, -OC(=O)O-C<sub>1-4</sub> алкила, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-4</sub> алкил), -N(C<sub>1-4</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=O)C<sub>1-4</sub> алкила, -NHC(=O)OC<sub>1-4</sub> алкила и -NHC(=O)NHC<sub>1-4</sub> алкила;

t1 равно 0, 1 или 2;

t2 равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t3 равно 0 или 1.

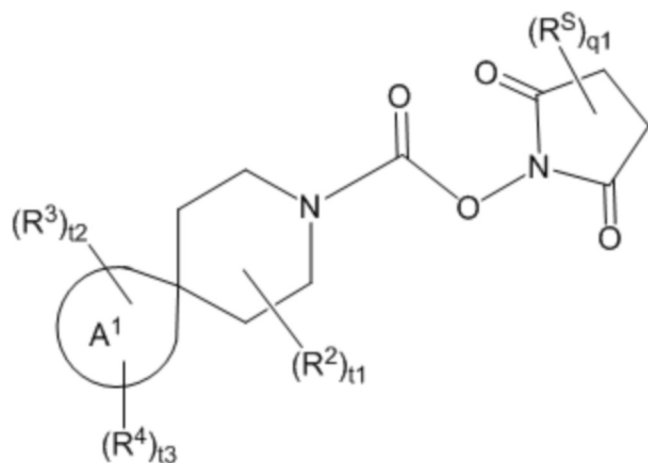
В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>1A</sup>. Соответственно, в таких вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы I-1:



I-1

или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>1B</sup>. Соответственно, в таких вариантах осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы I-2:



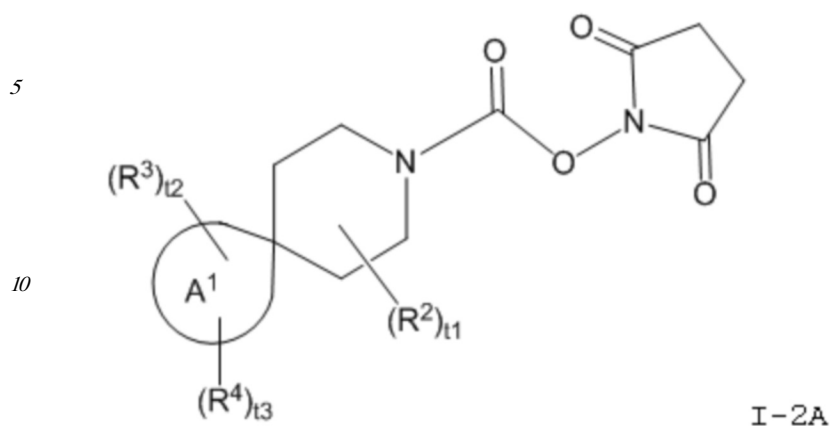
I-2

или его фармацевтически приемлемую соль, где q1 равно 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R<sup>S</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>1B</sup>, и R<sup>1B</sup> представляет собой 2,5-диоксопирролидин-1-ил. Соответственно, в таких вариантах осуществления



соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение формулы I-2A:



или его фармацевтически приемлемую соль.

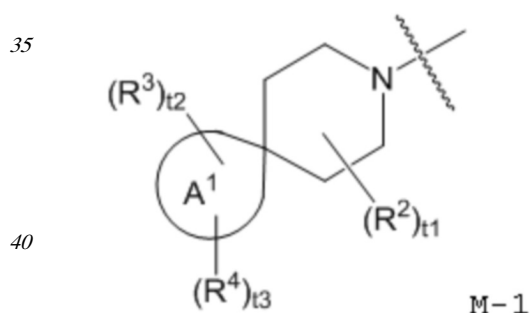
В следующих вариантах осуществления, описанных в настоящем документе, если нет иных указаний, каждый из этих вариантов осуществления может представлять собой соединение формулы I, I-1, I-2 или I-2A, или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой C<sub>4-6</sub> циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой C<sub>4-6</sub> циклоалкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой C<sub>4</sub> циклоалкил (то есть циклобутил).

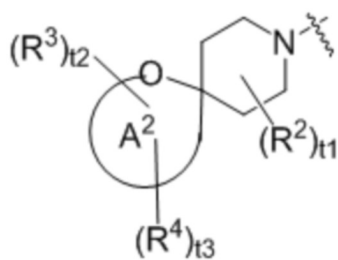
В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой C<sub>4-6</sub> циклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых дополнительных вариантах осуществления кольцо A¹ представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A):



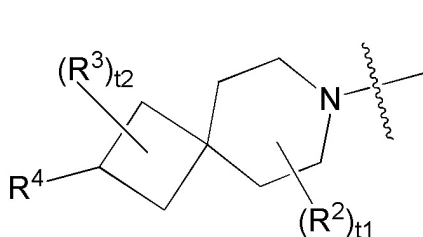
представляет собой фрагмент формулы M1-a:



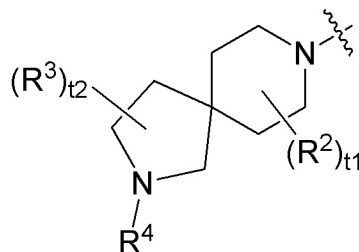
M-1a,

где кольцо  $A^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

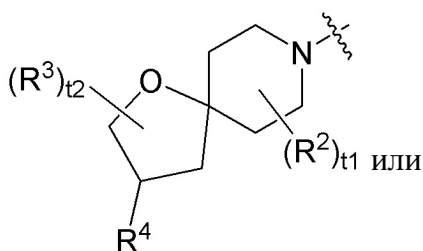
В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1b, M-1c, M-1d или M-1e:



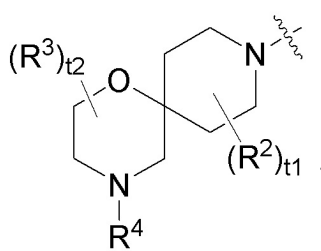
M-1b



M-1c



M-1d



M-1e

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1b.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1c.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1d.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1e.

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой галоген, метил или  $C_1$  фторалкил;  $t_1$  равно 0 или 1; каждый  $R^3$  независимо представляет собой галоген, оксо, метил или  $C_1$  фторалкил; и  $t_2$  равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления  $t_1$  равно 0.

В некоторых вариантах осуществления  $t_2$  равно 0 или 1. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $t_2$  равно 0.

В некоторых вариантах осуществления  $t_1$  равно 0;  $t_2$  равно 0 или 1 и  $t_3$  равно 1. В

некоторых дополнительных вариантах осуществления  $t_1$  равно 0;  $t_2$  равно 0 и  $t_3$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы М-1 формулы I (включая фрагмент формулы М-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2А) представляет собой фрагмент формулы М-1b; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ ,  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$ ,  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$  и  $-OR^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $R^6$  или  $-OR^6$ ; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5-6-членного гетероарила, такого как пиридинил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ , оксо,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-1 фрагмент формулы М-1 формулы I-1 представляет собой фрагмент формулы М-1b;  $R^4$  представляет собой  $R^6$  или  $-OR^6$ ; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5-6-членного гетероарила, такого как пиридинил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ , оксо,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OR^6$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-2 или I-2А фрагмент формулы М-1 формулы I-2 или I-2А представляет собой фрагмент формулы М-1b;  $R^4$  представляет собой  $R^6$  или  $-OR^6$ ; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5-6-членного гетероарила, такого как пиридинил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ , оксо,  $-OH$ ,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OR^6$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы М-1 формулы I (включая фрагмент формулы М-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2А) представляет собой фрагмент формулы М-1c; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ ,  $-C(=O)-R^6$ ,  $-S(=O)_2R^6$  и  $-SO_2NR^5R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-C(=O)-R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5-6-членного гетероарила, такого как пиридинил), при этом

каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы М-1 формулы I (включая фрагмент формулы М-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2А) представляет собой фрагмент формулы М-1d; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>), -N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> и -OR<sup>6</sup>. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>) и -N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>). В некоторых дополнительных вариантах

осуществления R<sup>5</sup> представляет собой Н или C<sub>1-4</sub> алкил; и R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила), (C<sub>3-10</sub> циклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, (C<sub>6-10</sub> арил)-C<sub>1-4</sub> алкил- и (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси.

В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой Н или C<sub>1-4</sub> алкил; и R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub> арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил) и (C<sub>3-10</sub> циклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-; при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-1 фрагмент формулы М-1 формулы I-1 представляет собой фрагмент формулы М-1d; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>) и -N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>). В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>5</sup> представляет собой Н или C<sub>1-4</sub> алкил; и R<sup>6</sup> выбирают из группы, состоящей из C<sub>6-10</sub> арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил) и (C<sub>3-10</sub> циклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления

$R^4$  представляет собой  $R^6$ ; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-2 или I-2A фрагмент формулы M-1 формулы I-2 или I-2A представляет собой фрагмент формулы M-1d; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ ,  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$  и  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и

$R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил) и  $(C_{3-10}$  циклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления

$R^4$  представляет собой  $R^6$ ; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-1 фрагмент формулы M-1 формулы I-1 представляет собой фрагмент формулы M-1d; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$  и  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ . В некоторых дополнительных

вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил) и  $(C_{3-10}$  циклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-2 или I-2A фрагмент формулы M-1 формулы I-2 или I-2A представляет собой фрагмент формулы M-1d; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $-N(R^5)(C(=O)R^6)$  и  $-N(R^5)(S(=O)_2R^6)$ . В некоторых

дополнительных вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой H или  $C_{1-4}$  алкил; и  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила), 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил или тиазолил) и ( $C_{3-10}$  циклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ , -C(=O)- $R^6$ , -S(=O) $_2R^6$  и -SO $_2NR^5R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$ , -C(=O)- $R^6$  и -S(=O) $_2R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^4$  выбирают из группы, состоящей из  $R^6$  и -S(=O) $_2R^6$ .

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  представляет собой -S(=O) $_2R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, 5- или 6-членный гетероарил, такой как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-1 фрагмент формулы M-1 формулы I-1 представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  представляет собой -S(=O) $_2R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -OH,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, 5- или 6-членный гетероарил, такой как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-2 или I-2A фрагмент формулы M-1 формулы I-2 или I-2A представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  представляет собой  $-S(=O)_2R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  выбирают из группы, состоящей из  $C_{6-10}$  арила (например, фенила) и 5-10-членного гетероарила (например, 5- или 6-членного гетероарила, такого как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси. В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, 5- или 6-членный гетероарил, такой как пиридинил, пиперазинил или тиазолил), необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления фрагмент формулы M-1 формулы I (включая фрагмент формулы M-1 формулы I-1, формулы I-2 или формулы I-2A) представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  представляет собой  $R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой (4-10-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил- [например, (5-6-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-], необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-1 фрагмент формулы M-1 формулы I-1 представляет собой фрагмент формулы M-1e; и  $R^4$  представляет собой  $R^6$ . В некоторых дополнительных вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой (4-10-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил- [например, (5-6-членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-], необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I-2 или I-2A фрагмент

формулы М-1 формулы I-2 или I-2А представляет собой фрагмент формулы М-1е; и R<sup>4</sup> представляет собой R<sup>6</sup>. В некоторых дополнительных вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил- [например, (5-6-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-], необязательно, замещенный одним или более (например, 0, 1, 2, 3 или 4) заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> гидроксилалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкила, C<sub>3-4</sub> циклоалкил-C<sub>1-2</sub> алкил-, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из примеров 1-53 в разделе «ПРИМЕРЫ», или к его фармацевтически приемлемой соли (или к его исходному соединению, когда иллюстративное соединение, например, представляет собой соль), приведенным ниже в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил]оксипирролидин-2,5-диона;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3*R*)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

*N*-[(3*R*)-8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]-*N*-метилбензолсульфонамида;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(4-цианопенил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-{[6-(диформетил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(пиазин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3*R*)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1-циклопропил-*N*-[(3*R*)-8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]-*N*-метилметансульфонамида;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3*R*)-3-{[(циклопропилметил)сульфонил](метил)амино}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[метил(1,3-тиазол-2-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата; и

1-{[(2-{[6-(диформетил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нон-7-ил)карбонил]окси}пирролидин-2,5-диона,

или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение включает любое подмножество из любых вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение включает комбинации из двух или более вариантов



осуществления, описанных выше в настоящем документе, или любое их подмножество.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации из двух или более вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или любую их подкомбинацию) для применения в лечении опосредованного MAGL заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации из двух или более вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или любую их подкомбинацию) в лечении опосредованного MAGL заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения у пациента (например, млекопитающего, такого как человек), включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации из двух или более вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или любую их подкомбинацию).

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (включая все варианты осуществления и комбинации из двух или более вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или любую их подкомбинацию) в производстве лекарственного средства для использования в лечении опосредованного MAGL заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению (или его метаболит) представляет собой ингибитор MAGL. Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу ингибирования MAGL (то есть, активности MAGL либо *in vitro*, либо *in vivo*), включающему создание контакта (в том числе, инкубацию) MAGL с соединением формулы I (например, выбранным из примеров 1-53 в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «создание контакта» означает объединение указанных компонентов в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, «создание контакта» MAGL с соединением по изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему MAGL, а также, например, введение соединения по изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий MAGL.

Количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, используемое в любом из способов (или вариантов применения) по настоящему изобретению, является эффективным для ингибирования MAGL.

Опосредованные MAGL заболевания или нарушения включают, например, метаболическое заболевание (например, ожирение); рвоту или срыгивание; тошноту; расстройство пищевого поведения (например, анорексию или булимию); невропатию (например, диабетическую невропатию, пеллагрическую невропатию, алкогольную невропатию, невропатию бери-бери); синдром жжения ног; нейродегенеративное заболевание [рассеянный склероз (РС), болезнь Паркинсона (БП), болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), эпилепсию, нарушение сна, болезнь Крейтцфельда-Якоба (БКЯ) или прионную болезнь]; сердечно-сосудистое заболевание (например, гипертензию, дислипидемию, атеросклероз, сердечные аритмии

или ишемическую болезнь сердца); остеопороз; остеоартрит; шизофрению; депрессию; биполярное расстройство; тремор; дискинезию; дистонию; спастичность мышц; синдром Туретта; апноэ во время сна; потерю слуха; заболевание глаз (например, глаукому, глазную гипертензию, макулярную дегенерацию или заболевание, возникающее вследствие повышенного внутриглазного давления); кахексию; бессонницу; менингит; сонную болезнь; прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию; болезнь де Виво; церебральный отек; церебральный паралич; синдром абстиненции [синдром отмены алкоголя, синдром отмены антидепрессантов, синдром отмены антипсихотических препаратов, синдром отмены бензодиазепа, синдром отмены марихуаны, синдром абстиненции новорожденных, синдром отмены никотина или отмены опиоидов]; травматическое повреждение мозга; повреждение спинного мозга; судороги; воздействие эксайтотоксина; ишемию [инсульт, ишемическое или реперфузионное повреждение печени, ишемическое или реперфузионное повреждение ЦНС]; фиброз печени, перенасыщение железом, цирроз печени; легочное заболевание [астму, аллергию, ХОБЛ, хронический бронхит, эмфизему, кистозный фиброз, пневмонию, туберкулез, легочный отек, рак легкого, синдром острой дыхательной недостаточности, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), саркоидоз, идиопатический легочный фиброз, легочную эмболию, плевральный выпот или мезотелиому]; заболевание печени [острую печеночную недостаточность, синдром Алажиля, гепатит, увеличение печени, синдром Жильбера, печеночные кисты, гемангиому печени, болезнь жировой инфильтрации печени, стеатогепатит, первичный склерозирующий холангит, фасциолез, первичный билиарный цирроз, синдром Бадда-Киари, гемохроматоз, болезнь Вильсона или связанный с транстиретином врожденный амилоидоз], инсульт [например, ишемический инсульт; геморрагический инсульт]; субарахноидальное кровоизлияние; вазоспазм; синдром истощения, вызванный ВИЧ; ишемию почек; заболевание, связанное с аномальным ростом или пролиферацией клеток [например, доброкачественную опухоль или рак, например, доброкачественную опухоль кожи, опухоль мозга, папиллому, опухоль предстательной железы, опухоль головного мозга (глиобластому, медуллоэпителиому, медуллобластому, нейробластому, астроцитому, астробластому, эпендимому, олигодендроглиому, опухоль сплетения, нейроэпителиому, опухоль эпифиза, эпендимобластому, злокачественную менингиому, саркоматоз, меланому, шванному), меланому, метастатическую опухоль, рак почки, рак мочевого пузыря, рак мозга, глиобластому (ГБМ), желудочно-кишечный рак, лейкоз или рак клеток крови]; аутоиммунное заболевание [например, псориаз, красную волчанку, синдром Шегрена, анкилозирующий спондилит, недифференцированный спондилит, болезнь Бехчета, гемолитическую анемию, отторжение трансплантата]; воспалительное заболевание [например, аппендицит, бурсит, колит, цистит, дерматит, флебит, ринит, тендинит, тонзиллит, васкулит, обыкновенные угри, хронический простатит, гломерулонефрит, гиперчувствительность, СРК, воспалительное заболевание органов таза, саркоидоз, энцефалит, вызванный ВИЧ, бешенство, абсцесс мозга, нейровоспаление, воспаление в центральной нервной системе (ЦНС)]; заболевание иммунной системы (например, отторжение трансплантата или глютенчувствительную целиакию); посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР); острое стрессовое расстройство; панический синдром; вызванную психоактивными веществами тревожность; синдром навязчивых состояний (СНС); агорафобию; специфическую фобию; социальную фобию; тревожное расстройство; синдром дефицита внимания (СДВ); синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ); синдром Аспергера; боль [например, острую боль; хроническую боль; связанную с воспалением боль;

висцеральную боль; послеоперационную боль; мигрень; боль в пояснице; боль в суставах; боль в животе; боль в грудной клетке; болевой синдром после мастэктомии; менструальную боль; боль, вызванную эндометриозом; боль, вызванную физической травмой; головную боль; головную боль в области придаточных пазух носа; головную  
 5 боль напряжения; арахноидит; боль, вызванную вирусом герпеса; диабетические боли; боль, вызванную состоянием, выбранным из: остеоартрита, ревматоидного артрита, остеоартрита, спондилита, подагры, родового акта, скелетно-мышечного заболевания, кожного заболевания, болезни зубов, жара, ожога, солнечного ожога, змеиного укуса, укуса ядовитой змеи, укуса паука, укуса насекомого, нейрогенного мочевого пузыря,  
 10 интерстициального цистита, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), ринита, контактного дерматита/гиперчувствительности, зуда, экземы, фарингита, мукозита, энтерита, синдрома раздраженной кишки (СРК), холецистита и панкреатита; невропатическую боль (например, невропатическую боль в пояснице, комплексный регионарный болевой синдром, невралгию тройничного нерва, каузалгию, токсическую  
 15 невропатию, симпатическую рефлекторную дистрофию, диабетическую невропатию, хроническую невропатию, вызванную химиотерапевтическим средством или пояснично-крестцовую боль)]; демиелинизирующее заболевание [например, рассеянный склероз (РС), болезнь Девика, невропатии ЦНС, центральный понтинный миелолиз, сифилитическую миелопатию, лейкоэнцефалопатию, лейкодистрофию, синдром Гийена-  
 20 Барре, хроническую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию, периферическую невропатию, вызванную антителами против миелин-ассоциированного гликопротеина (МАГ), болезнь Шарко-Мари-Тута, периферическую невропатию, миелопатию, невропатию зрительного нерва, прогрессирующую воспалительную невропатию, неврит зрительного нерва, поперечный миелит]; а также когнитивное  
 25 нарушение [например, когнитивное нарушение, связанное с синдромом Дауна; когнитивное нарушение, связанное с болезнью Альцгеймера; когнитивное нарушение, связанное с БП; умеренное когнитивное нарушение (УКН), деменцию, когнитивное нарушение после химиотерапии (ПХКН), послеоперационную когнитивную дисфункцию (ПОКД)].

30 Используемый в настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения (включая его фармацевтически приемлемую соль), которое при введении будет приводить к некоторому ослаблению одного или более симптомов заболевания, которое подвергают лечению. Применительно  
 35 к лечению опосредованного MAGL заболевания или нарушения (например, болезни Альцгеймера, воспаления или боли) терапевтически эффективное количество означает такое количество, которое обладает эффектом некоторого ослабления (или, например, устранения) одного или более симптомов, связанных с опосредованным MAGL заболеванием или нарушением (например, психотического симптома болезни  
 Альцгеймера).

40 Используемый в настоящем документе термин «терапия», если нет иных указаний, означает обращение вспять, ослабление, ингибирование прогрессирования или предотвращение заболевания или состояния, к которому относится термин, либо одного или более симптомов такого заболевания или состояния. Используемый в настоящем  
 45 документе термин «лечение», если нет иных указаний, означает проведение терапии, определение которой приведено в настоящем документе. Термин «терапия» также включает адьювантное и нео-адьювантное лечение субъекта.

Используемый в настоящем документе термин «n-членный», где n представляет собой целое число, как правило, указывает количество образующих кольцо атомов во

фрагменте, когда количество образующих кольцо атомов равно  $n$ . Например, пиридин является примером 6-членного гетероарильного кольца, и тиюфен является примером 5-членной гетероарильной группы.

В различных частях настоящей спецификации заместители соединений по изобретению описаны в группах или в диапазонах. Специально предусмотрено, что изобретение включает каждую, и все, из отдельных подкомбинаций представителей таких групп и диапазонов. Например, термин « $C_{1-6}$  алкил» конкретно должен включать  $C_1$  алкил (метил),  $C_2$  алкил (этил),  $C_3$  алкил,  $C_4$  алкил,  $C_5$  алкил и  $C_6$  алкил. В качестве другого примера, термин «5-10-членная гетероарильная группа» конкретно должен включать любую 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетероарильную группу.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» охватывает насыщенные алифатические углеводороды, в том числе, с неразветвленными и разветвленными цепями. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атомов углерода. Например, термин « $C_{1-6}$  алкил», а также алкильные фрагменты других групп, приведенных в настоящем документе (например,  $C_{1-6}$  алкокси), означает линейные или разветвленные радикалы из 1-6 атомов углерода (например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил или *n*-гексил). В качестве другого примера, термин « $C_{1-4}$  алкил» означает линейные или разветвленные алифатические углеводородные цепи из 1-4 атомов углерода; термин « $C_{1-3}$  алкил» означает линейные или разветвленные алифатические углеводородные цепи из 1-3 атомов углерода; термин « $C_{1-2}$  алкил» означает метил и/или этил; и термин « $C_1$  алкил» означает метил. Алкильная группа, необязательно, может быть замещена одним или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» означает алифатические углеводороды, имеющие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, в том числе, с неразветвленными и разветвленными цепями, имеющие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления алкенильная группа имеет 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 3-6 атомов углерода или 2-4 атомов углерода. Например, используемый в настоящем документе термин « $C_{2-6}$  алкенил» означает ненасыщенные радикалы с неразветвленной или разветвленной цепью (имеющие по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь) из 2-6 атомов углерода, включая, но без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), изопропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил и тому подобное. Алкенильная группа, необязательно, может быть замещена одним или более (например, 1-5) подходящими заместителями. Если соединения формулы I содержат алкенильную группу, алкенильная группа может присутствовать в виде чистой Е-формы, чистой Z-формы или любых их смесей.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца (например, моноциклические, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, или бициклические, включая спиро, конденсированные или соединенные мостиковой связью системы (например, бицикло[1,1,1]пентанил, бицикло[2,2,1]гептанил, бицикло[3,2,1]октанил или бицикло[5,2,0]нонанил, декагидронафталинил и так далее). Циклоалкильная группа имеет 3-15 (например, 3-14, 3-10, 3-6, 3-4 или 4-6) атомов

углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил, необязательно, может содержать одну, две или более некумулятивных неароматических двойных или тройных связей и/или одну-три оксо-группы. В некоторых вариантах осуществления бициклоалкильная группа имеет 6-14 атомов углерода. Например, термин «C<sub>3-10</sub>

циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца из 3-10 образующих кольцо атомов углерода (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1,1,1]пентанил или циклодеканил); термин «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца из 3-7 образующих кольцо атомов углерода (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1,1,1]пентан-1-ил или бицикло[1,1,1]пентан-2-ил); и термин «C<sub>3-6</sub> циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца из 3-6 образующих кольцо атомов углерода. В качестве другого примера, термин «C<sub>4-7</sub> циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца из 4-7 образующих кольцо атомов углерода; термин «C<sub>4-6</sub> циклоалкил» означает насыщенные или ненасыщенные, неароматические, моноциклические или полициклические (например, бициклические) углеводородные кольца из 4-6 образующих кольцо атомов углерода; и термин «C<sub>4</sub> циклоалкил» означает циклобутил. В качестве другого примера, термин «C<sub>3-4</sub> циклоалкил» означает циклопропил или циклобутил. В определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (включая арил и гетероарил), конденсированных с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобного (например, 2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил или 1*H*-инден-2(3*H*)-он-1-ил). Циклоалкильная группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин «арил» означает полностью углеродные моноциклические или с сочлененными кольцами полициклические ароматические группы, имеющие сопряженную пи-электронную систему. Арильная группа имеет 6 или 10 атомов углерода в кольце(ах). Чаще всего, арильная группа имеет 6 атомов углерода в кольце. Например, используемый в настоящем документе термин «C<sub>6-10</sub> арил» означает ароматические кольцевые радикалы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода, такие как фенил или нафтил. Арильная группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» означает моноциклические или с сочлененными кольцами полициклические ароматические гетероциклические группы с одним или более гетероатомами в кольце (образующими кольцо атомами), каждый из которых независимо выбирают из O, S и N, по меньшей мере в одном кольце. Гетероарильная группа имеет 5-14 образующих кольцо атомов, включая 1-13 атомов углерода и 1-8 гетероатомов, выбранных из O, S и N. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 5-10 образующих кольцо атомов, включая один-четыре гетероатома. Гетероарильная группа также может содержать одну-три оксо или тионо (то есть, =S) группы. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет 5-8 образующих кольцо атомов, включая один, два или

три гетероатома. Например, термин «5-членный гетероарил» означает моноциклическую гетероарильную группу, описанную выше, с 5 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце; термин «6-членный гетероарил» означает моноциклическую гетероарильную группу, описанную выше, с 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце; и термин «5- или 6-членный гетероарил» означает моноциклическую гетероарильную группу, описанную выше, с 5 или 6 образующими кольцо атомами в моноциклическом гетероарильном кольце. В качестве другого примера, термин «5- или 10-членный гетероарил» означает моноциклическую или бициклическую гетероарильную группу, описанную выше, с 5, 6, 7, 8, 9 или 10 образующими кольцо атомами в моноциклическом или бициклическом гетероарильном кольце. Гетероарильная группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями. Примеры моноциклических гетероариллов включают гетероарилы с 5 образующими кольцо атомами, включая один-три гетероатома, или гетероарилы с 6 образующими кольцо атомами, включая один, два или три гетероатома азота. Примеры конденсированных бициклических гетероариллов включают два конденсированных 5- и/или 6-членных моноциклических кольца, содержащих один-четыре гетероатома.

Примеры гетероарильных групп включают пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, тиенил, фурил, имидазолил, пирролил, оксазолил (например, 1,3-оксазолил, 1,2-оксазолил), тиазолил (например, 1,2-тиазолил, 1,3-тиазолил), пиазолил (например, пиазол-1-ил, пиазол-3-ил, пиазол-4-ил), тетразолил, триазолил (например, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил), оксадиазолил (например, 1,2,3-оксадиазолил), тиадиазолил (например, 1,3,4-тиадиазолил), хинолил, изохинолил, бензотиенил, бензофурил, индолил, 1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиазинил, имидазо[2,1-*c*][1,2,4]триазинил, имидазо[1,5-*a*]пиазинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, 1*H*-индазолил, 9*H*-пуридил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, изоксазоло[5,4-*c*]пиридазинил, изоксазоло[3,4-*c*]пиридазинил, пиридон, пиримидон, пиазинон, пиримидинон, 1*H*-имидазол-2(3*H*)-он, 1*H*-пиррол-2,5-дион, 3-оксо-2*H*-пиридазинил, 1*H*-2-оксопиримидинил, 1*H*-2-оксопиридинил, 2,4(1*H*,3*H*)-диоксопиримидинил, 1*H*-2-оксопиазинил и тому подобное. Гетероарильная группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин «гетероциклоалкил» означает моноциклическую или полициклическую [включающую 2 или более конденсированных колец, в том числе спиро, конденсированные или связанные мостиковой связью системы, например, бициклическую систему колец], насыщенную или ненасыщенную, неароматическую 4-15-членную систему колец (например, 4-14-членную систему колец, 4-12-членную систему колец, 5-10-членную систему колец, 4-7-членную систему колец, 4-6-членную систему колец или 5-6-членную систему колец), включающую 1-14 образующих кольцо атомов углерода и 1-10 образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из O, S и N (и, необязательно, P или B, в случае их присутствия). Гетероциклоалкильная группа, необязательно, также может содержать одну или более оксо (то есть, =O) или тионо (то есть, =S) групп. Например, термин «4-10-членный гетероциклоалкил» означает моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную, неароматическую 4-10-членную систему колец, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из O, S и N; и термин «4-7-членный гетероциклоалкил» означает моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную,

неароматическую 4-7-членную систему колец, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из O, S и N. В качестве другого примера, термин «4-6-членный гетероциклоалкил» означает моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную,

5 неароматическую 4-6-членную систему колец, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов, каждый из которых независимо выбирают из O, S и N; и термин «5-6-членный гетероциклоалкил» означает моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную, неароматическую 5-6-членную систему колец, которая содержит один или более образующих кольцо гетероатомов, 10 каждый из которых независимо выбирают из O, S и N. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец (включая арил и гетероарил), конденсированных с неароматическим гетероциклоалкильным кольцом, например, пиридиновые, пиримидиновые, тиофеновые, пиразолиновые, фталимидиновые, нафталимидиновые и бензо- 15 производные неароматических гетероциклоалкильных колец. Гетероциклоалкильная группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Примеры таких гетероциклоалкильных колец включают азетидинил, тетрагидрофуранил, имидазолидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, 20 оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тиоморфолинил, тетрагидротиазинил, тетрагидротиадиазинил, морфолинил, оксетанил, тетрагидродиазинил, оксазинил, оксатиазинил, хинуклидинил, хроманил, изохроманил, бензоксазинил, 2-оксаспиро[3,3] гептил {например, 2-оксаспиро[3,3]гепт-6-ил}, 7-азабицикло[2,2,1]гептан-1-ил, 7-азабицикло[2,2,1]гептан-2-ил, 7-азабицикло[2,2,1]гептан-7-ил, 2-азабицикло[2,2,1]гептан- 25 3-он-2-ил, 3-азабицикло[3,1,0]гексанил, 3-азабицикло[4,1,0]гептанил и тому подобное. Дополнительные примеры гетероциклоалкильных колец включают тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиранил (например, тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил), имидазолидин-1-ил, имидазолидин-2-ил, имидазолидин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил, 30 пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, 1,3-оксазолидин-3-ил, 1,4-оксазепан-1-ил, изотиазолидинил, 1,3-тиазолидин-3-ил, 1,2-пиразолидин-2-ил, 1,2-тетрагидротиазин-2-ил, 1,3-тиазиан-3-ил, 1,2-тетрагидродиазин-2-ил, 1,3-тетрагидродиазин-1-ил, 1,4-оксазин-4-ил, оксазолидинонил, 2-оксопиперидинил (например, 2-оксопиперидин-1-ил), 2-оксоазепан-3-ил и тому подобное. Некоторые примеры ароматических 35 конденсированных гетероциклоалкильных групп включают группы: индолинил, изоиндолинил, изоиндолин-1-он-3-ил, 5,7-дигидро-6*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил, 4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-5-ил, 5,6-дигидротиено[2,3-*c*]пиридин-7(4*H*)-он-5-ил, 1,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-*c*]пиразол-5-ил и 3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-он-3-ил. Гетероциклоалкильная 40 группа, необязательно, замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 5- или 6-членные моноциклические кольца и 9- или 10-членные конденсированные бициклические кольца.

Используемый в настоящем документе термин «гало» или «галогеновая» группа включает фтор, хлор, бром или иод.

45 Используемый в настоящем документе термин «галоалкил» означает алкильную группу, имеющую один или более галогеновых заместителей (вплоть до пергаллоалкила, то есть, каждый атом водорода алкильной группы заменен атомом галогена). Например, термин «C<sub>1-6</sub> галоалкил» означает C<sub>1-6</sub> алкильную группу, имеющую один или более

галогеновых заместителей (вплоть до пергаллоалкила, то есть, каждый атом водорода алкильной группы заменен атомом галогена). В качестве другого примера, термин «C<sub>1-4</sub> галоалкил» означает C<sub>1-4</sub> алкильную группу, имеющую один или более галогеновых заместителей (вплоть до пергаллоалкила, то есть, каждый атом водорода алкильной группы заменен атомом галогена); термин «C<sub>1-3</sub> галоалкил» означает C<sub>1-3</sub> алкильную группу, имеющую один или более галогеновых заместителей (вплоть до пергаллоалкила, то есть, каждый атом водорода алкильной группы заменен атомом галогена); и термин «C<sub>1-2</sub> галоалкил» означает C<sub>1-2</sub> алкильную группу (то есть, метил или этил), имеющую один или более галогеновых заместителей (вплоть до пергаллоалкила, то есть, каждый атом водорода алкильной группы заменен атомом галогена). В качестве другого примера, термин «C<sub>1</sub> галоалкил» означает метильную группу, имеющую один, два или три галогеновых заместителя. Примеры галоалкильных групп включают CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксилалкил», или «гидроксиалкил», означает алкильную группу, имеющую один или более (например, 1, 2 или 3) OH заместителей. Термин «C<sub>1-6</sub> гидроксилалкил», или «C<sub>1-6</sub> гидроксиалкил», означает C<sub>1-6</sub> алкильную группу, имеющую один или более (например, 1, 2 или 3) OH заместителей. Термин «C<sub>1-4</sub> гидроксилалкил», или «C<sub>1-4</sub> гидроксиалкил», означает C<sub>1-4</sub> алкильную группу, имеющую один или более (например, 1, 2 или 3) OH заместителей; термин «C<sub>1-3</sub> гидроксилалкил», или «C<sub>1-3</sub> гидроксиалкил», означает C<sub>1-3</sub> алкильную группу, имеющую один или более (например, 1, 2 или 3) OH заместителей; и термин «C<sub>1-2</sub> гидроксилалкил», или «C<sub>1-2</sub> гидроксиалкил», означает C<sub>1-2</sub> алкильную группу, имеющую один или более (например, 1, 2 или 3) OH заместителей. Примером гидроксилалкила является -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» или «алкилокси» означает -O-алкильную группу. Например, термин «C<sub>1-6</sub> алкокси», или «C<sub>1-6</sub> алкилокси», означает группу -O-(C<sub>1-6</sub> алкил); и термин «C<sub>1-4</sub> алкокси», или «C<sub>1-4</sub> алкилокси», означает группу -O-(C<sub>1-4</sub> алкил). В качестве другого примера, термин «C<sub>1-2</sub> алкокси», или «C<sub>1-2</sub> алкилокси», означает группу -O-(C<sub>1-2</sub> алкил). Примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси и тому подобное. Алкокси, или алкилокси, группа, необязательно, может быть замещена 1 или более (например, 1-5) подходящими заместителями.

Используемый в настоящем документе термин «галоалкокси» означает -O-галоалкильную группу. Например, термин «C<sub>1-6</sub> галоалкокси» означает группу -O-(C<sub>1-6</sub> галоалкил). В качестве другого примера, термин «C<sub>1-4</sub> галоалкокси» означает группу -O-(C<sub>1-4</sub> галоалкил); и термин «C<sub>1-2</sub> галоалкокси» означает группу -O-(C<sub>1-2</sub> галоалкил). В качестве другого примера, термин «C<sub>1</sub> галоалкокси» означает метокси группу, имеющую один, два или три галогеновых заместителя. Примером галоалкокси является -OCF<sub>3</sub> или -OCHF<sub>2</sub>.

Используемый в настоящем документе термин «оксо» означает =O. Если оксо является заместителем на атоме углерода, они вместе образуют карбонильную группу [-C(=O)-]. Если оксо является заместителем на атоме серы, они вместе образуют сульфинильную группу [-S(=O)-]; если две оксо группы являются заместителями на атоме серы, они



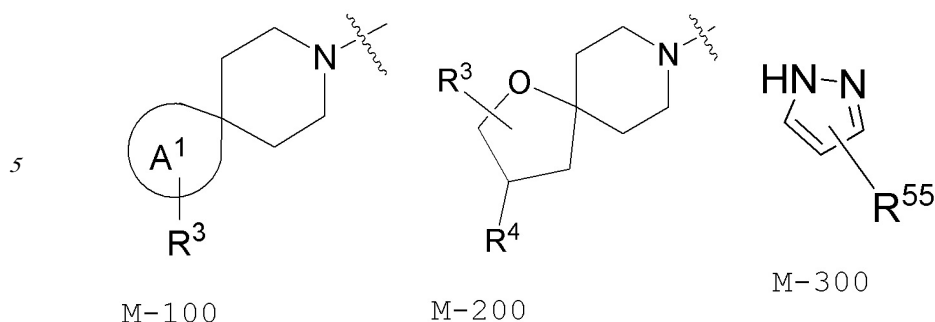
вместе образуют сульфонильную группу  $[-S(=O)_2-]$ .

Используемый в настоящем документе термин «необязательно замещенные» означает, что замена является необязательной и, таким образом, охватывает как незамещенные, так и замещенные, атомы и фрагменты. Термин «замещенный» атом или фрагмент указывает на то, что любой атом водорода на указанном атоме или фрагменте может быть заменен вариантом из указанной группы заместителя (вплоть до того, что каждый атом водорода на указанном атоме или фрагмента замещен вариантом из указанной группы заместителя), при условии, что нормальная валентность указанного атома или фрагмента не превышена, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Например, если метильная группа (то есть,  $CH_3$ ), необязательно, является замещенной, тогда вплоть до 3 атомов водорода на атоме углерода могут быть заменены группами заместителя.

В настоящем документе, если нет конкретных указаний, точка присоединения заместителя может быть из любого подходящего положения заместителя. Например, пиперидинил может представлять собой пиперидин-1-ил (с присоединением через атом N пиперидинила), пиперидин-2-ил (с присоединением через атом C во 2 положении пиперидинила), пиперидин-3-ил (с присоединением через атом C в 3 положении пиперидинила) или пиперидин-4-ил (с присоединением через атом C в 4 положении пиперидинила). В качестве другого примера, пиридинил (или пиридил) может представлять собой 2-пиридинил (или пиридин-2-ил), 3-пиридинил (или пиридин-3-ил) или 4-пиридинил (или пиридин-4-ил).

В настоящем документе точка присоединения заместителя может быть конкретно определена для указания положения, в котором заместитель присоединен к другому фрагменту. Например, «(C<sub>3-7</sub> циклоалкил)-C<sub>1-2</sub> алкил-» означает, что точка присоединения находится на части «C<sub>1-2</sub> алкил» в «(C<sub>3-7</sub> циклоалкил)-C<sub>1-2</sub> алкил-». В качестве другого примера, «(C<sub>6-10</sub> арил)-C<sub>1-2</sub> алкил-» означает, что точка присоединения находится на части «C<sub>1-2</sub> алкил» в «(C<sub>6-10</sub> арил)-C<sub>1-2</sub> алкил-».

В настоящем документе, если связь с заместителем показана пересекающей кольцо (или связь, соединяющая два атома в кольце), то такой заместитель может быть связан с любым из образующих кольцо атомов в данном кольце, которые могут быть замещены (то есть, связан с одним или более атомами водорода), если не указано иное, или иное не следует из контекста. Например, как показано в формуле M-100, ниже, R<sup>3</sup> может быть связан с любым из образующих кольцо атомов кольца A<sup>1</sup> (например, атомом азота или углерода), который несет атом водорода (например, NH или CH<sub>2</sub>). В качестве другого примера, как показано на фрагменте M-200, ниже, R<sup>3</sup> может быть связан с любым из образующих кольцо атомов тетрагидрофуранового кольца, который может быть замещен (то есть, одним из атомов углерода фрагмента -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>4</sup>-CH<sub>2</sub>-тетрагидрофуранового кольца); но не на пиперидиновом кольце фрагмента M-200, поскольку связь не пересекает пиперидиновое кольцо. В качестве другого примера, как показано на структуре M-300, R<sup>55</sup> может быть связан с атомом азота (NH) или одним из атомов углерода.



10 Если замещенный, или необязательно замещенный, фрагмент описан без указания атома, через который такой фрагмент связан с заместителем, тогда заместитель может быть связан через любой подходящий атом в таком фрагменте. Например, в замещенном арилалкиле заместитель на арилалкиле [например, (C<sub>6-10</sub> арил)-C<sub>1-4</sub> алкил-] может быть связан с любым атомом углерода на алкильной части или на арильной части арилалкила.

15 Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Как указано выше, соединения формулы I могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как кислотно-аддитивные соли и/или основно-аддитивные соли соединений формулы I. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль(и)», если нет иных указаний, включает

20 кислотно-аддитивные соли или основно-аддитивные соли, которые могут присутствовать в соединениях формулы I.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I включают их кислотно-аддитивные соли и основно-аддитивные соли.

25 Подходящие кислотно-аддитивные соли получают из кислот, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли: ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, борат, камфорсульфонат, цитрат, цикламат, эдизилат, эзилат, формат, fumarат, глутептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидроиодид/иодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтиллат, 2-напсилат,

30 никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат.

Подходящие основно-аддитивные соли получают из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамин и цинка.

Также могут быть получены полусоли кислот и оснований, например, полусульфат и полусоли кальция.

40 Для обзора, посвященного подходящим солям, смотри «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» авторов Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений формулы I известны специалисту в данной области.

Используемые в настоящем документе термины соединение «формулы I» или соединение «формулы I или его фармацевтически приемлемая соль» должны включать все формы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, включая его гидраты, сольваты, изомеры (в том числе, например, ротационные стереоизомеры), кристаллические и не кристаллические формы, изоморфы, полиморфы, метаболиты и

пролекарства.

Как известно специалисту в данной области, соединения амина (то есть, те, которые содержат один или более атомов азота), например, третичные амины, могут образовывать *N*-оксиды (также известные как оксиды аминов или *N*-оксиды аминов).

<sup>5</sup> *N*-оксид имеет формулу  $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N^+-O^-$ , где исходный амин  $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N$  может представлять собой, например, третичный амин (например, каждый из  $R^{100}$ ,  $R^{200}$ ,  $R^{300}$  независимо представляет собой алкил, арилалкил, арил, гетероарил или тому подобное), гетероциклический или гетероароматический амин [например, <sup>10</sup>  $(R^{100})(R^{200})(R^{300})N$  вместе образуют 1-алкилпиперидин, 1-алкилпирролидин, 1-бензилпирролидин или пиридин]. Например, атом азота имида, особенно азота гетероциклического или гетероароматического имида или азота пиридина ( $\text{--}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{N}}\text{--}$ ) [такой как атом азота в пиридине, пиридазине или пиазине], может быть *N*-окислен, <sup>15</sup> с образованием *N*-оксида, содержащего группу ( $\text{--}\overset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{N}}\overset{+}{O}\text{--}$ ). Таким образом, соединение

по настоящему изобретению, содержащее один или более атомов азота (например, атомов азота имида), может быть способно к образованию его *N*-оксида (например, <sup>20</sup> моно-*N*-оксидов, бис-*N*-оксидов или мульти-*N*-оксидов, или их смеси, в зависимости от числа атомов азота, подходящих для образования стабильных *N*-оксидов).

Используемый в настоящем документе термин «*N*-оксид(ы)» означает все возможные и, в частности, все стабильные формы *N*-оксидов соединений аминов (например, соединений, содержащих один или более атомов азота имида), описанные в настоящем документе, такие как моно-*N*-оксиды (включая разные изомеры, когда более, чем один <sup>25</sup> атом азота соединения амина может образовывать моно-*N*-оксид) или мульти-*N*-оксиды (например, бис-*N*-оксиды), или их смеси в любом соотношении.

Соединения формулы I и их соли, описанные в настоящем документе, также включают их *N*-оксиды.

<sup>30</sup> В описании, приведенном ниже в настоящем документе, если не указано иначе, соединения формулы I (или соединения по изобретению) включают соли соединений и *N*-оксиды соединений или солей.

Как также известно специалисту в данной области, соединения третичных аминов (то есть, те, которые содержат один или более атомов азота третичного амина) могут <sup>35</sup> образовывать четвертичные аммониевые соли. В описании, приведенном ниже в настоящем документе, если не указано иначе, соединения формулы I (или соединения по изобретению) также включают их четвертичные аммониевые соли.

Соединения формулы I могут существовать в ряде твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфное» <sup>40</sup> относится к состоянию, в котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и в зависимости от температуры может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Как правило, для таких материалов невозможно получить четкие картины рентгеновской дифракции и, хотя они проявляют свойства твердого вещества, их более формально описывают, как жидкость. При нагревании происходит <sup>45</sup> изменение от кажущегося твердого состояния к материалу со свойствами жидкости, которое характеризуется фазовым переходом, как правило, второго порядка («стеклование»). Термин «кристаллическое» относится к твелофазному состоянию, в котором материал имеет упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне, и для него может быть получена четкая картина рентгеновской дифракции с

выраженными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, однако переход из твердого в жидкое состояние характеризуется фазовым переходом, как правило, первого порядка («температура плавления»).

5 Соединения формулы I могут существовать в не сольватированных и сольватированных формах. Если растворитель или вода прочно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако если растворитель или вода связаны слабо, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от условий влажности и  
10 высушивания. В таких случаях отсутствие стехиометрии будет нормой.

Соединения формулы I могут существовать в виде клатратов или других комплексов (например, кокристаллов). В объем изобретения входят комплексы, такие как клатраты, комплексы включения типа «лекарственное средство-хозяин», в которых лекарственное средство и «хозяин» присутствуют в стехиометрических или не стехиометрических  
15 количествах. Также включены комплексы соединений формулы I, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или не стехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или не ионизированными. Кокристаллы, как правило, определяют как кристаллические комплексы из нейтральных  
20 молекулярных компонентов, которые связаны между собой за счет нековалентных сил, но они также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Кокристаллы могут быть получены путем кристаллизации из расплава, путем перекристаллизации из растворителей или путем физического совместного измельчения компонентов; смотри O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* 2004, 17, 1889-  
25 1896. Для общего обзора многокомпонентных комплексов смотри J. K. Haleblan, *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 1269-1288.

Соединения по изобретению также могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл) при нахождении в соответствующих условиях. Мезоморфное состояние представляет собой промежуточное состояние между  
30 кристаллическим состоянием и истинно жидким состоянием (либо расплавом, либо раствором). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, называют «термотропным», а возникающий вследствие добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, называют «лиотропным». Соединения, способные к образованию лиотропных мезофаз, называются «амфифильными» и состоят  
35 из молекул, обладающих ионной (такой как  $-\text{COO}^-\text{Na}^+$ ,  $-\text{COO}^-\text{K}^+$  или  $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$ ) или не ионной (такой как  $-\text{N}^+\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ) полярной головной группой. Для дополнительной информации смотри *Crystals and the Polarizing Microscope* авторов N. H. Hartshorne и A. Stuart, 4-е издание (Edward Arnold, 1970).



40 Изобретение также относится к пролекарствам соединений формулы I. Так, некоторые производные соединений формулы I, которые сами могут иметь небольшую, или не иметь, фармакологическую активность, могут, при введении в, или на, тело превращаться в соединения формулы I, обладающие нужной активностью, например, в результате гидролитического расщепления. Такие производные называют «пролекарствами».  
45 Дополнительную информацию по использованию пролекарств можно найти в сборнике *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) и *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Пролекарства по изобретению могут, например, быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, определенными фрагментами, известными специалистам в данной области как «профрагменты», описанные, например, в публикации *Design of Prodrugs* автора Н. Bundgaard (Elsevier, 1985) или в *Prodrugs: Challenges and Reward*, 2007 г. издание, под редакцией Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, страницы 134-175 (Springer, 2007).

Более того, некоторые соединения формулы I сами могут действовать в качестве пролекарств других соединений формулы I.

В объем изобретения также входят метаболиты соединений формулы I, то есть, соединения, образующиеся *in vivo* после введения лекарственного средства.

Соединения формулы I включают все стереоизомеры и таутомеры. Стереоизомеры формулы I включают *цис* и *транс*-изомеры, оптические изомеры, такие как *R* и *S* энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, ротационные изомеры, атропизомеры и конформационные изомеры соединений формулы I, включая соединения, проявляющие изомеризм более, чем одного типа; а также их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары). Также включены кислотно-аддитивные или основно-аддитивные соли, в которых противоион является оптически активным, например, D-лактат или L-лизин, или рацемические смеси, например, DL-тартрат или DL-аргинин.

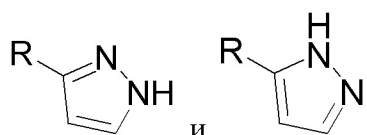
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I (включая их соли) могут иметь ассиметричные атомы углерода. В настоящем документе углерод-углеродные связи соединений формулы I могут быть изображены с использованием сплошной линии ( — ), волнистой линии ( ~~~~~ ), заштрихованного клина (  ) или пунктирного клина (  ). Использование сплошной линии для изображения связей с ассиметричными атомами углерода должно указывать на то, что включены все возможные стереоизомеры (например, специфические энантиомеры, рацемические смеси и так далее) на этом атоме углерода. Использование либо заштрихованного, либо пунктирного, клина для изображения связей с ассиметричными атомами углерода должно указывать на то, что должен быть включен лишь показанный стереоизомер. Использование волнистой линии для изображения связей с ассиметричными атомами углерода должно указывать на то, что стереохимия неизвестна (если не указано иначе). Возможно, что соединения формулы I могут содержать более одного ассиметричного атома углерода. В этих соединениях использование сплошной линии для изображения связей с ассиметричными атомами углерода должно указывать на то, что подразумевается включение всех возможных стереоизомеров. Например, если нет иных указаний, подразумевают, что соединения формулы I могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров, или в виде их рацематов и смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более ассиметричными атомами углерода в соединении формулы I и использование заштрихованного или пунктирного клина для изображения связей с другими ассиметричными атомами углерода в том же соединении должно указывать на то, что присутствует смесь диастереомеров.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I могут существовать в виде, и/или быть выделены в виде, атропизомеров (например, одного или более атропэнантиомеров). Специалисты в данной области понимают, что атропизомеризм может быть присущ соединению, которое имеет два или более ароматических колец (например, два ароматических кольца, связанные одинарной связью). Смотри, например, Freedman, T. B. *et al.*, Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. *Chirality* 2003, 15, 743-758; и Bringmann, G. *et al.*,

Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 5384-5427.

При кристаллизации любого рацемата возможно образование кристаллов разных типов. Одним типом является рацемическое соединение (истинный рацемат), в случае которого образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимольных количествах. Другим типом является рацемическая смесь или конгломерат, в случае которого образуются две формы кристалла в одинаковых или разных молярных количествах, каждая из которых содержит один энантиомер.

Соединениям формулы I может быть присуще явление таутомеризма и структурного изомеризма. Например, соединения формулы I могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, амидную и имидокислотную форму, кето и енаминную форму, а также геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем понятия «соединения формулы I». Таутомеры могут существовать в виде смесей набора таутомеров в растворе. В твердой форме, как правило, преобладает один таутомер. Хотя может быть описан лишь один таутомер, настоящее изобретение включает все таутомеры соединений формулы I. Например, если раскрыт один из следующих двух таутомеров (где R может представлять собой, например, фенил, который дополнительно замещен), специалисты в данной области с легкостью определяют другой таутомер.



Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые меченые изотопами соединения формулы I или их соли, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими то же атомное число, но атомную массу или массовое число, которые отличаются от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе.

Примеры изотопов, подходящих для включения в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерода, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлора, такие как  $^{36}\text{Cl}$ , фтора, такие как  $^{18}\text{F}$ , йода, такие как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азота, такие как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислорода, такие как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфора, такие как  $^{32}\text{P}$  и серы, такие как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченые изотопами соединения формулы I, например, те, в которые включен радиоактивный изотоп, полезны в исследованиях лекарственного средства и/или распределения субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, то есть,  $^3\text{H}$ , и углерод-14, то есть,  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для данных целей ввиду легкости их включения в соединения и доступности средств для их обнаружения.

Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, то есть,  $^2\text{H}$ , может предоставлять определенные терапевтические преимущества вследствие большей метаболической стабильности, например, повышенного срока полувыведения *in vivo*, или уменьшения необходимых доз и, таким образом, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах.

Замена позитронно-активными изотопами, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезной для исследований методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)

для изучения степени занятости рецептора субстратом.

Меченые изотопами соединения формулы I, как правило, можно получать общепринятыми методами, известными специалистам в данной области, или методами, аналогичными тем, которые описаны в сопровождающих разделах «Примеры» и «Препараты» с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Настоящее изобретение также относится к композициям (например, фармацевтическим композициям), содержащим новое соединение формулы I. Соответственно, в одном варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (терапевтически эффективное количество) новое соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и, необязательно, содержащая фармацевтически приемлемый носитель. В следующем варианте осуществления изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая (терапевтически эффективное количество) новое соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, необязательно, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и, необязательно, по меньшей мере одно дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство (такое как антипсихотическое средство или средство против шизофрении, описанное ниже). В одном варианте осуществления дополнительное лекарственное или фармацевтическое средство представляет собой средство против шизофрении, описанное ниже.

Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой любой общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент. Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (например, гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, при необходимости, содержать дополнительные ингредиенты, такие как вкусо-ароматические добавки, связывающие вещества, эксципиенты и тому подобное. Так, для перорального введения, могут быть использованы таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, наряду с разными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связывающими веществами, такими как сахароза, желатин и гуммиарабик. Кроме того, при изготовлении таблеток часто используют смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в мягких и твердых наполняемых желатиновых капсулах. Вследствие этого, неограничивающие примеры материалов включают лактозу, или молочный сахар, и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если водные суспензии или эликсиры предназначены для перорального введения, активное соединение в них может быть объединено с различными подсластителями или вкусо-ароматическими добавками, окрашивающими веществами или красителями и, при необходимости, эмульгаторами или суспендирующими средствами, наряду с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их сочетание.

Фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения, такую как таблетка, капсула, пилюля, порошок, препарат с замедленным высвобождением, раствор или суспензия, подходящую для парентеральной инъекции, такую как стерильный раствор, суспензия или эмульсия, подходящую для топического введения, такую как мазь или крем, или подходящую для ректального введения, такую как суппозиторий.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или

суспензии активных соединений в стерильных водных растворах, например, водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены, при необходимости.

5 Фармацевтическая композиция может находиться в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз. Специалист в данной области понимает, что композиция может быть сформулирована в субтерапевтической дозе, так что предусмотрено использования множественных доз.

В одном варианте осуществления композиция содержит терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его соли и фармацевтически приемлемый носитель.

10 Соединения формулы I (включая их соли) представляют собой ингибиторы MAGL. В некоторых вариантах осуществления IC<sub>50</sub> соединения формулы I (или его метаболита) составляет менее примерно 10 мкМ, 5 мкМ, 2 мкМ, 1 мкМ, 500 нМ, 200 нМ, 100 нМ, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 2 или 1 нМ, при определении способом, описанным ниже в настоящем документе в примере AA.

15 Введение соединений формулы I (включая их соли) можно осуществлять любым способом, обеспечивающим доставку соединения в зону его действия. Такие способы включают, например, энтеральные пути доставки (например, пероральные пути доставки, трансбуккальные пути доставки, сублэнгинальные пути доставки, подъязычные пути доставки), пероральные пути доставки, интраназальные пути доставки, ингаляцию, 20 интрадуоденальные пути доставки, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую инъекцию или инфузию), интратекальные пути доставки, эпидуральные пути доставки, интрацеребральные пути доставки, интрацеребровентрикулярные пути доставки, топическое и ректальное введение.

25 В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I можно вводить/доставлять парентеральными инъекциями (например, внутривенной инъекцией).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I можно вводить/доставлять пероральными путями введения.

30 Режимы дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального желаемого ответа. Например, можно вводить единичный болюс, несколько разделенных доз можно вводить в течение определенного периода времени, или дозу можно пропорционально уменьшать или увеличивать в зависимости от терапевтической ситуации. Может быть предпочтительно формулировать парентеральные композиции 35 в стандартной лекарственной форме для легкости введения и однородности доз.

Используемый в настоящем документе термин «стандартная лекарственная форма» означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве однократных доз для субъектов-млекопитающих, получающих лечение; каждая единица содержит заранее 40 определенное количество активного соединения, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификации для стандартных лекарственных форм по изобретению определяются различными факторами, такими как уникальные характеристики лекарственного средства и конкретный терапевтический или профилактический эффект, который должен 45 быть достигнут. В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I могут быть использованы для лечения людей.

Следует отметить, что величины доз могут варьироваться в зависимости от типа и степени тяжести состояния, которое предстоит облегчать, и могут быть использованы единичные или множественные дозы. Также следует понимать, что для любого



конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны быть скорректированы со временем в зависимости от индивидуальных потребностей и профессионального мнения человека, который выполняет, или контролирует, введение композиций, и что приведенные в настоящем документе диапазоны доз являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения области применения и практического использования заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основании фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные показатели. Таким образом, по настоящему изобретению предусмотрено увеличение доз для пациента по решению квалифицированного специалиста. Определение соответствующих доз и режимов для введения химиотерапевтического средства хорошо известно в соответствующей области и может быть выполнено квалифицированным специалистом после изучения идей, изложенных в настоящем документе.

Вводимое количество соединения формулы I будет зависеть от субъекта, получающего лечение, степени тяжести заболевания или состояния, частоты введения, распределения соединения и решения лечащего врача. Как правило, эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,0001 до примерно 50 мг на кг массы тела в сутки, например, от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг/сутки, в одной дозе или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг доза будет составлять от примерно 0,007 мг до примерно 3500 мг/сутки, например, от примерно 0,7 мг до примерно 700 мг/сутки. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеприведенного диапазона могут быть более, чем уместными, в то же время, в других случаях даже более высокие дозы могут быть использованы без вызывания каких-либо вредных побочных эффектов, при условии, что такие более высокие дозы сначала будут разделены на несколько небольших доз для введения в течение суток.

Используемый в настоящем документе термин «комбинированная терапия» означает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли совместно с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или лекарственным средством (например, средством против шизофрении), либо последовательно, либо одновременно.

Настоящее изобретение включает использование комбинации соединения формулы I (включая его соль) и одного или более дополнительных фармацевтически активных средств. При введении комбинации активных средств их можно вводить последовательно или одновременно, в отдельных лекарственных формах или объединенными в одной лекарственной форме. Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим некоторое количество: (a) первого средства, содержащего соединение формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль); (b) второго фармацевтически активного средства; и (c) фармацевтически приемлемого носителя, растворителя или разбавителя.

Различные фармацевтически активные средства могут быть выбраны для использования в сочетании с соединениями формулы I, в зависимости от заболевания, нарушения или состояния, которое предстоит лечить. Фармацевтически активные средства, которые могут быть использованы в сочетании с композициями по настоящему изобретению, включают, без ограничения:

(i) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил гидрохлорид (арисепт, мемак); или антагонисты рецепторов аденозина  $A_{2A}$ , такие как преладенант (SCH 420814) или SCH 412348;

(ii) амилоид- $\beta$  (или его фрагменты), такой как  $A\beta_{1-15}$ , конъюгированный с пан-HLA

DR-связывающим эпитопом (PADRE) и ACC-001 (Elan/Wyeth);

(iii) антитела к амилоиду- $\beta$  (или его фрагментам), такие как бапинейзумаб (также известный как AAB-001) и AAB-002 (Wyeth/Elan);

(iv) средства, уменьшающие, или ингибирующие, амилоид (включая те, которые снижают продуцирование, накопление и образованием фибрилл амилоида), такие как колостринин и биснорцимсерин (также известный как BNC);

(v) агонисты альфа-адренергических рецепторов, такие как клонидин (катапрес);

(vi) блокаторы бета-адренергических рецепторов (бета-блокаторы), такие как картеолол;

(vii) антихолинэргетики, такие как амитриптилин (элавил, эднеп);

(viii) противосудорожные препараты, такие как карбамазепин (тегретол, карбатрол);

(ix) антипсихотические препараты, такие как луразидон (также известный как SM-13496; Dainippon Sumitomo);

(x) блокаторы кальциевых каналов, такие как нилвадипин (эскор, нивадил);

(xi) ингибиторы катехол-*O*-метилтрансферазы (COMT), такие как толкапон (тасмар);

(xii) стимуляторы центральной нервной системы, такие как кофеин;

(xiii) кортикостероиды, такие как преднизон (стерапред, дельтазон);

(xiv) агонисты дофаминовых рецепторов, такие как апоморфин (апокин);

(xv) антагонисты дофаминовых рецепторов, такие как тетрабеназин (нитоман, ксеназин, антагонист дофамина D2, такой как кветиапин);

(xvi) ингибиторы обратного захвата дофамина, такие как номифензин малеат (меритал);

(xvii) агонисты рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (GABA), такие как баклофен (лиоресал, кемстро);

(xviii) антагонисты гистамина 3 ( $H_3$ ), такие как ципроксифан;

(xix) иммуномодуляторы, такие как глатирамер ацетат (также известный как сополимер-1; копаксон);

(xx) иммунодепрессанты, такие как метотрексат (трексалл, ревматрекс);

(xxi) интерфероны, включая интерферон бета-1а (авонекс, ребиф) и интерферон бета-1b (бетасерон, бетаферон);

(xxii) леводопа (или его метиловый или этиловый эфир), отдельно или в сочетании с ингибитором ДОФА-декарбоксилазы (например, карбидопа (синемет, карбилев, паркопа));

(xxiii) антагонисты рецепторов *N*-метил-D-аспартата (NMDA), такие как мемантин (наменда, аксура, эбикса);

(xxiv) ингибиторы моноаминоксидазы (MAO), такие как селегилин (эмсам);

(xxv) агонисты мускариновых рецепторов (в частности, подтипа M1 или M4), такие как бетанехол хлорид (дувоид, урехолин);

(xxvi) нейропротективные лекарственные средства, такие как 2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-3-он оксим;

(xxvii) агонисты никотиновых рецепторов, такие как эпibatидин;

(xxviii) ингибиторы обратного захвата норэпинефрина (норадреналина), такие как атомоксетин (страттера);

(xxix) ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE), например, ингибиторы PDE9, такие как BAY 73-6691 (Bayer AG), и ингибиторы PDE10 (например, PDE10A), такие как папаверин;

(xxx) ингибиторы других PDE, включая (a) ингибиторы PDE1 (например, винпоцетин), (b) ингибиторы PDE2 (например, эритро-9-(2-гидрокси-3-нонил)аденин (EHNA)), (c) ингибиторы PDE4 например, ролипрам) и (d) ингибиторы PDE5 (например, силденафил

(виагра, реватио));

(xxxі) хиолины, такие как хинин (включая его соли гидрохлорид, дигидрохлорид, сульфат, бисульфат и глюконат);

(xxxіі) ингибиторы  $\beta$ -секретазы, такие как WY-25105;

5 (xxxііі) ингибиторы  $\gamma$ -секретазы, такие как LY-411575 (Lilly);

(xxxiv) антагонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 1A (5-HT<sub>1A</sub>), такие как спиперон;

(xxxv) агонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 4 (5-HT<sub>4</sub>), такие как PRX-03140 (эпикс);

10 (xxxvi) антагонисты рецепторов серотонина (5-гидрокситриптамина) 6 (5-HT<sub>6</sub>), такие как миансерин (торвол, болвидон, норвал);

(xxxvii) ингибиторы обратного захвата серотонина (5-HT), такие как алапроклат, циталопрам (целекса, циппрамил);

15 (xxxviii) трофические факторы, такие как фактор роста нервов (NGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF; эрсофермин), нейтрофин-3 (NT-3), кардиотрофин-1, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейбластин, метеорин и глиальный нейротрофический фактор (GDNF), а также средства, которые стимулируют продуцирование трофических факторов, такие как пропентофиллин;

20 (xxxix) антигеморрагические (то есть, гемостатические) средства, такие как ривароксабан или апиксабан; и тому подобное.

Соединение формулы I (включая его соль), необязательно, используют в сочетании с другим активным средством. Таким активным средством может являться, например, 25 средство против атипичного психоза или средство против болезни Паркинсона, или средство против болезни Альцгеймера. Соответственно, другой вариант осуществления изобретения относится к способам лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения у млекопитающего, включающим введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль) и дополнительно включающим введение другого активного средства.

Используемый в настоящем документе термин «другое активное средство» означает любое лекарственное средство, отличное от соединения формулы I (включая его фармацевтически приемлемую соль), которое полезно для лечения заболевания субъекта. Примеры дополнительных лекарственных средств включают антидепрессанты, 35 антипсихотические препараты (такие как препараты против шизофрении), средства против боли, средства против болезни Паркинсона, средства против LID (вызываемая леводопой дискинезия), средства против болезни Альцгеймера, средства против тревожности и антигеморрагические средства. Примеры конкретных классов антидепрессантов, которые можно использовать в сочетании с соединениями по изобретению, включают ингибиторы обратного захвата норадреналина, избирательные 40 ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), антагонисты рецепторов NK-1, ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RIMA), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (SNRI), антагонисты кортикотропин-релизинг фактора (CRF), антагонисты  $\alpha$ -адренорецепторов и атипичные антидепрессанты. Подходящие ингибиторы обратного захвата 45 норадреналина включают трициклические третичные амины и трициклические вторичные амины. Примеры подходящих трициклических третичных аминов и трициклических вторичных аминов включают амитриптилин, клопирамин, доксефин,

имипрамин, тримипрамин, дотиепин, бутриптилин, иприндол, лофепрамин, нортриптилин, протриптилин, амоксапин, дезипрамин и мапротилин. Примеры подходящих избирательных ингибиторов обратного захвата серотонина включают флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин. Примеры ингибиторов моноаминоксидазы включают изокарбоксазид, фенелзин и транилциклопрамин. Примеры подходящих обратимых ингибиторов моноаминоксидазы включают моклобемид. Примеры подходящих ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина для использования по настоящему изобретению включают венлафаксин. Примеры подходящих атипичных антидепрессантов включают бупропион, литий, 10 нефадозон, тразодон и виллоксазин. Примеры средств против болезни Альцгеймера включают димебон, антагонисты рецепторов NMDA, такие как мемантин; и ингибиторы холинэстеразы, такие как донепезил и галантамин. Примеры подходящих классов средств против тревожности, которые можно использовать в сочетании с соединениями по изобретению, включают бензодиазепины и агонисты или антагонисты серотонина 15 1A (5-HT<sub>1A</sub>), в частности, частичные агонисты 5-HT<sub>1A</sub> и антагонисты кортикотропин-рилизинг фактора (CRF). Подходящие бензодиазепины включают альпразолам, хлордiazепоксид, клонезепам, хлоразепат, diaзепам, галазепам, лоразепам, оксазепам и празепам. Подходящие агонисты или антагонисты рецепторов 5-HT<sub>1A</sub> включают буспирон, флезиноксан, гепирон и ипсапирон. Подходящие средства против атипичного психоза включают палиперидон, бифепрунокс, zipрасидон, рисперидон, арипипразол, 20 оланзапин и кветиапин. Подходящие агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов включают испрониклин, варениклин и MEM 3454. Средства против боли включают прегабалин, габапентин, клонидин, неостигмин, баклофен, мидазолам, кетамин и зиконотид. Примеры подходящих средств против болезни Паркинсона 25 включают L-ДОФА (или его метиловый или этиловый эфир), ингибитор ДОФА-декарбоксилазы (например, карбидопа (синемет, карбилев, паркопа), антагонист рецепторов аденозина A<sub>2A</sub> [например, преладенант (SCH 420814) или SCH 412348], бенсеразид (мадопар), α-метилдопа, монофторметилдопа, дифторметилдопа, брокрезин или m-гидроксibenзилгидразин), агонист дофаминавых рецепторов [такой как 30 апоморфин (апокин), бромкриптин (парлодел), каберголин (достинекс), дигидрексидин, дигидроэргокриптин, фенолдопам (корлопам), лизурид (допегрин), перголид (пермакс), пирибедил (тривастал, трастал), прамипексол (мирапекс), квинпирол, ропинирол (реквип), ротиготин (нейпро), SKF-82958 (GlaxoSmithKline) и саризотан], ингибитор моноаминоксидазы (MAO) [такой как селегилин (эссам), селегилин гидрохлорид (L-депренил, элдеприн, зелапар), диметилселегилен, брофаромин, фенелзин (нардил), транилципромин (парнат), моклобемид (аурорикс, манерикс), бефлуксатон, сафинамид, 35 изокарбоксазид (марплан), ниаламид (ниамид), разагилин (азилект), ипрониазид (марсилид, ипрозид, ипронид), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), ипроклозид, толоксатон (гуморил, перенум), бифемелан, дезоксипеганин, гармин (также известный как телепатин или банастерин), гармалин, линезолид (зивокс, зивоксид) и паргилин (эудатин, супирдил)], ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (COMT) [такой как толкапон (тасмар), энтакaпон (комтан) и трополон], антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) [такой как амантадин (симметрел)], антихолинэргетики [такие как 40 амитриптилин (элавил, эндеп), бутриптилин, бензтропин мезилат (когентин), тригексилфенидил (артан), дифенгидрамин (бенадрил), орфенадрин (норфлекс), хиосциамин, атропин (атропин), скополамин (трансдерм-скоп), скополамин метилбромид (пармин), дицикловерин (бентил, бикломин, дибент, диломин, толтеродин (детрол), оксибутинин (дитропан, лиринел XL, окситрол), пентиенат бромид, пропентелин

(пробантин), циклизин, имипрамин гидрохлорид (тофранил), имипрамин малеат (сурмонтил), лофепрамин, дезипрамин (норпрамин), доксепин (синекван, зоналон), тримипрамин (сурмонтил) и гликопирролат (робинул)], или их сочетание. Примеры средств против шизофрении включают ziprasidon, risperidon, olanzapin, quetiapin, арипипразол, азеналин, блонансерин или илоперидон. Некоторые дополнительные примеры «другого активного средства» включают ривастигмин (экселон), клозапин, леводопа, ротиготин, арисепт, метилфенидат, мексантин, милнаципран, гуанфацин, бупропион и атомоксетин. Примеры антигеморрагических средств (включая, например, факторы свертывания крови, активаторы или стабилизаторы) включают ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан или апиксабан) и рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa (например, новосевен®).

Как отмечено выше, соединения формулы I или их соли могут быть использованы в сочетании с одним или более дополнительными средствами против болезни Альцгеймера, которые описаны в настоящем документе. При использовании комбинированной терапии одно или более дополнительных средств против болезни Альцгеймера можно вводить последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном варианте осуществления дополнительное средство(а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему (например, человеку) до введения соединения по изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное средство (а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом варианте осуществления дополнительное средство(а) против болезни Альцгеймера вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению (или его фармацевтически приемлемой соли).

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения воспалительного заболевания (например, нейровоспаления) у млекопитающего, включая человека, которая содержит некоторое количество соединения формулы I (включая его соль), описанного выше (включая гидраты, сольваты и полиморфные формы указанного соединения или его фармацевтически приемлемые соли), в сочетании с одним или более (например, одним-тремя) противовоспалительными средствами, при этом количества активного средства и комбинации, при введении в виде единого целого, являются терапевтически эффективными для лечения воспалительного заболевания.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения у млекопитающего, включая человека, которая содержит некоторое количество соединения формулы I (включая его соль), описанного выше (включая гидраты, сольваты и полиморфные формы указанного соединения или его соль), в сочетании с одним или более (например, одним-тремя) другими средствами для лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения, при этом количества активного средства и комбинации, при введении в виде единого целого, являются терапевтически эффективными для лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения.

Следует понимать, что соединения формулы I, описанные выше, не ограничены показанным конкретным стереоизомером (например, энантиомером или диастереомером), но также включают все стереоизомеры и их смеси.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по изобретению, включая соли соединений, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза, и могут быть синтезированы в соответствии с любым из множества возможных путей синтеза. Реакции для получения соединений по изобретению можно проводить в соответствующих растворителях,

которые могут быть с легкостью выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакцию, например, температурах, которые  
 5 находятся в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси из более, чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции соответствующие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны квалифицированным специалистом.

10 Получение соединений по изобретению может включать защиту и снятие защиты разных химических групп. Необходимость в защите и снятии защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, может с легкостью определять и выполнять специалист в данной области. Описание химии защитных групп можно найти, например, в сборнике T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed.,  
 15 Wiley & Sons, Inc., New York (1999), содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Реакции можно контролировать любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно контролировать методами спектроскопии, например, ядерной магнитно-резонансной спектроскопии (например,  
 20 <sup>1</sup>H или <sup>13</sup>C), инфракрасной спектроскопии, спектрофотометрии (например, в УФ-видимой области), масс-спектрометрии или хроматографическими методами, такими как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

25 Соединения формулы I, их соли и промежуточные соединения можно получать в соответствии со следующими схемами реакций и сопроводительным описанием. Если нет иных указаний, R<sup>1</sup>, R<sup>1A</sup>, R<sup>1B</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>S</sup>, кольцо A<sup>1</sup>, t1, t2, t3, q1 и структурная формула I (включая, например, I-1, I-2, I-2A) в схемах реакций и описании, которые приведены далее, являются такими, как указано выше. Как правило, соединения по  
 30 настоящему изобретению могут быть получены способами, которые включают способы, аналогичные тем, которые известны в области химии, особенно в свете описания, имеющегося в настоящем документе. Некоторые способы производства соединений по настоящему изобретению, и их промежуточные соединения, приведены в качестве дополнительных признаков по изобретению и проиллюстрированы следующими схемами  
 35 реакций. Другие способы описаны в экспериментальном разделе. Схемы и примеры, приведенные в настоящем документе (включая соответствующее описание), предназначены лишь для иллюстрации, и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

40 Схема 1 относится к синтезу соединений формулы I. Соединение формулы I (где R<sup>1</sup> представляет собой R<sup>1A</sup>, то есть, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-), также показанное как соединение формулы 1-4, может быть получено путем проведения реакции амина формулы 1-1 с соединением формулы 1-2 [где Lg<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как пентафторфенокси] в присутствии основания, такого как триметиламин, в  
 45 растворителе, таком как ацетонитрил. Альтернативно, амин формулы 1-1 может быть преобразован в соединение формулы 1-4 путем реакции с гексафторизопропанолом (ГФИП) формулы 1-3, с использованием стандартных методов образования карбамата, хорошо известных специалистам в данной области, например, с использованием такого

реагента, как фосген, трифосген или соответствующим образом активированный карбонатный реагент, такой как бис(пентафторфенил)карбонат или N,N'-дисукцинимидилкарбонат.

Как показано на схеме 1, соединение формулы I (где  $R^1$  представляет собой  $R^{1B}$ , то есть, 2,5-диокспирролидин-1-ил-, который, необязательно, замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси), также показанное как соединение формулы 1-6, может быть получено путем обработки соединения формулы 1-1 необязательно замещенным N,N'-дисукцинимидилкарбонатом 1-5 в присутствии основания, такого как N-метилморфолин, в соответствующем растворителе (например, непротонном растворителе, таком как дихлорметан). Амин формулы 1-1 может быть получен коммерческим путем, синтезирован методами, описанными в настоящем документе, или получен другими способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Схема 1

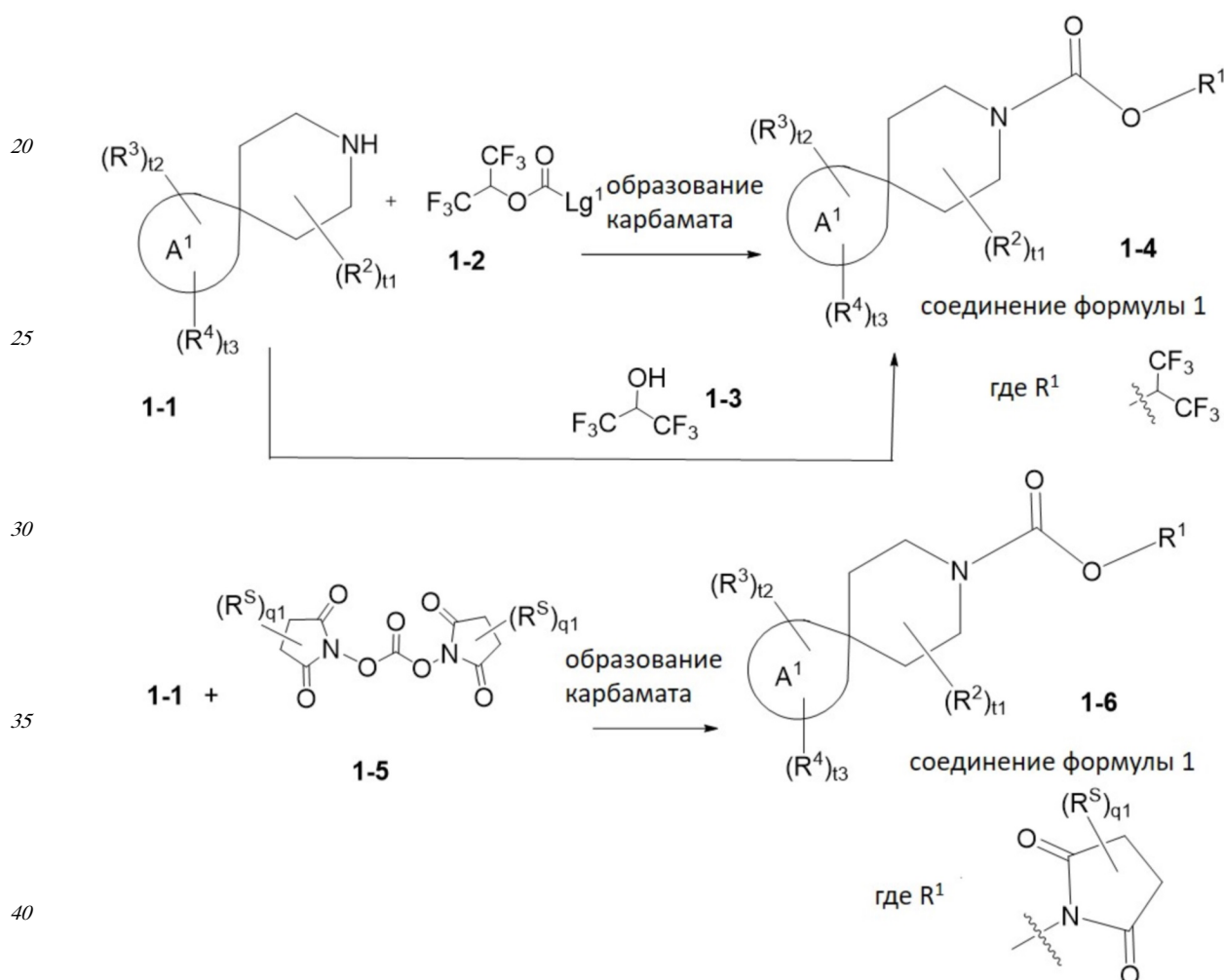


Схема 2 относится к синтезу спироморфолина формулы 2-6 (где  $Pg^1$  представляет собой соответствующую защитную группу для амина, такую как Boc), который может быть использован в качестве примера соединения формулы 3-1 на схеме 3.

Применительно к схеме 2, реакция соответствующим образом защищенного 4-оксопиперидина формулы 2-1 с нитрометаном в присутствии основания, такого как слабое основание, например, триэтиламин, приводит к получению соединения формулы 2-2.

Восстановление нитрогруппы соединения формулы 2-2, с получением аминоспирта формулы 2-3, может быть достигнуто с использованием такого способа, как катализируемая палладием гидрогенизация, например, с использованием 10% палладиевого катализатора на углеродном носителе в спиртовом растворителе в атмосфере водорода. Ацетилирование соединения формулы 2-3 может быть достигнуто путем обработки хлорацетилхлоридом в присутствии соответствующего основания, такого как карбонат калия. Замыкание кольца хлоридного соединения формулы 2-4 может быть достигнуто путем обработки соответствующим основанием (например, трет-бутоксидом калия) в непротонном растворителе (например, ТГФ) при нагревании с обратным холодильником, с получением соединения формулы 2-5. Соединение спироморфолина формулы 2-6 может быть получено путем восстановления амидной (или оксо) функциональной группы в соединении формулы 2-5, например, с использованием соответствующего восстановителя (например, боран-диметилсульфидного комплекса в ТГФ).

Схема 2

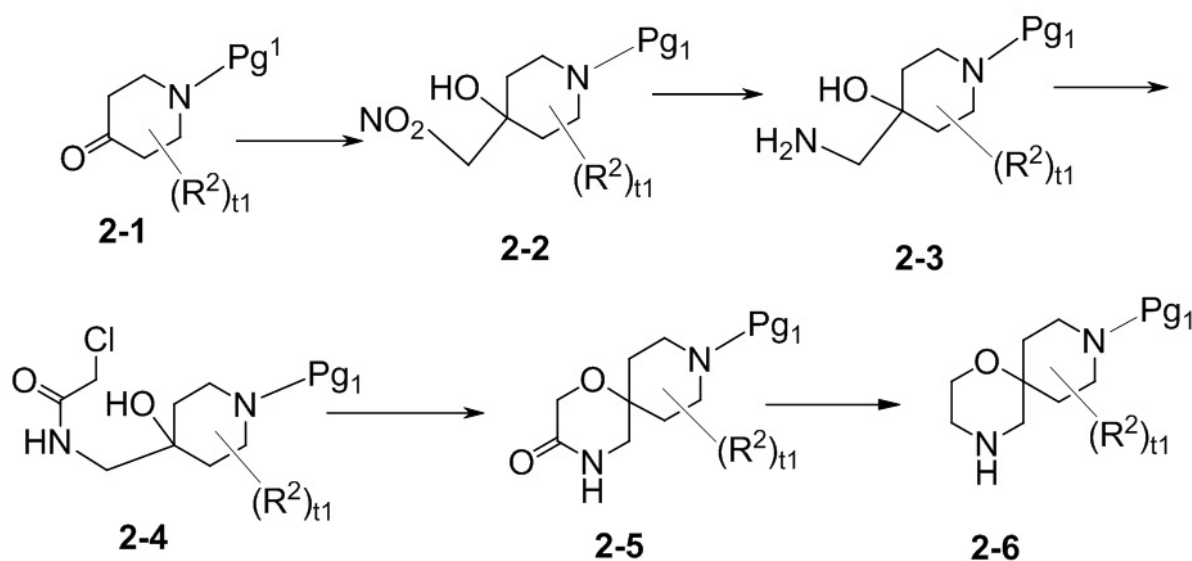


Схема 3 относится к синтезу соединения амина формулы 3-4 или 3-7 из амина формулы 3-1. Амин формулы 2-6 на схеме 2 может быть использован в качестве примера амина формулы 3-1.

Соединение формулы 3-3 может быть получено путем проведения реакции амина формулы 3-1 с альдегидом формулы 3-2 [где  $R^{6A}$  можно, например, выбирать из группы, состоящей из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{3-10}$  циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10-членного гетероарила,  $(C_{3-10}$  циклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-,  $(4-10$ -членный гетероциклоалкил)- $C_{1-4}$  алкил-,  $(C_{6-10}$  арил)- $C_{1-4}$  алкил- и  $(5-10$ -членный гетероарил)- $C_{1-4}$  алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, оксо, -ОН,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галоалкила,  $C_{1-4}$  гидроксилалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкила,  $C_{3-4}$  циклоалкил- $C_{1-2}$  алкил-,  $C_{1-4}$  алкокси и  $C_{1-4}$  галоалкокси] в условиях восстановительного аминирования, хорошо известных специалистам в данной области. Например, можно использовать обработку изопропоксидом титана (IV) и восстановителем, таким как борогидрид натрия. Реакция амина формулы 3-1 с соединением формулы 3-5 (где  $X^1$  представляет собой уходящую



группу, например, Cl) в присутствии соответствующего основания (такого как бикарбонат пиридина или натрия) приводит к получению сульфонамида формулы 3-6. Соединение формулы 3-3 или 3-6 может быть преобразовано в соединение формулы 3-4 или 3-7, соответственно, за счет соответствующего снятия защиты. Например, если

5  $Pg^1$  представляет собой Boc, снятие защиты может быть достигнуто путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Соединение формулы 3-4 или 3-7 может быть использовано в качестве амина формулы 1-1 для синтеза соединения формулы I, как показано на схеме 1.

Схема 3

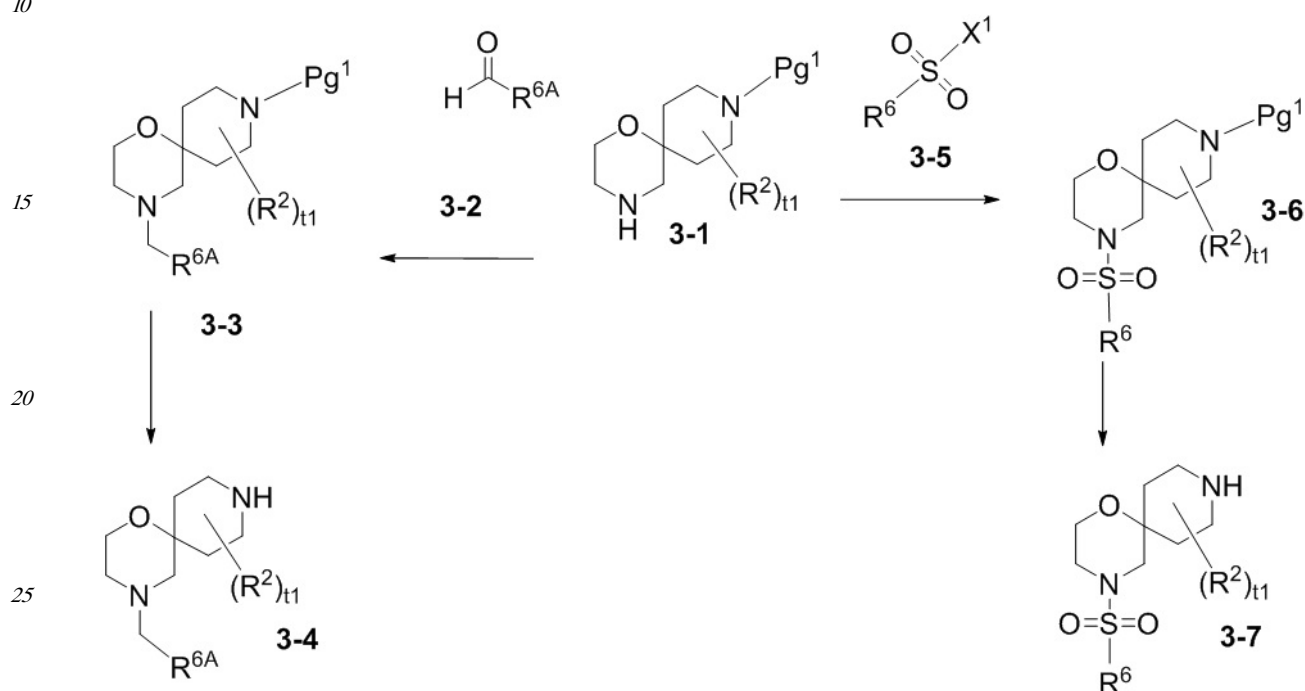


Схема 4 относится к синтезу амина формулы 4-9, который может быть использован в качестве соединения амина формулы 1-1 на схеме 1. Применительно к схеме 4, кетон

30 формулы 4-1 [где  $Pg^1$  представляет собой соответствующую защитную группу для амина, такую как Boc] может быть преобразован в амин формулы 4-2 с использованием, например, реакции биотрансформации, например, с использованием в качестве катализатора фермента трансаминазы, источника амина и соответствующего кофактора в водном буфере. Например, обработка раствора кетона формулы 4-1 (в 4% растворе

35 ДМСО/вода) трансаминазным катализатором Codex<sup>®</sup> ATA-200, пропан-2-амином, пиридоксаль-5'-фосфатом, моногидратом, в буферном растворе с pH 8 (например, 0,1 М фосфате калия, хлориде магния) при температуре, например, 35°C приводит к образованию амина формулы 4-2. Соответствующий выбор трансаминазного катализатора позволяет получать конкретный энантиомер амина формулы 4-2.

40 Специалист в данной области сможет получать соединение формулы 4-2 альтернативными методами, одним из примеров которых может служить конверсия соединения формулы 6-3 на схеме 6 в соединение формулы 4-2 путем перемещения азиды, с последующим восстановлением. Соединение формулы 4-2 [где  $Pg^2$  представляет собой другую защитную группу для амина, такую как Alloc, которая, предпочтительно, является ортогональной относительно  $Pg^1$ ] может быть преобразовано в соединение

45 формулы 4-3 в соответствующих условиях, зависящих от природы выбранных  $Pg^2$  (и

$Pg^1$ ). Например, если  $Pg^2$  представляет собой Аллос и  $Pg^1$  представляет собой Вос,  $Pg^2$  может быть удалена ортогонально относительно  $Pg^1$ . Необязательное алкилирование соединения формулы 4-3 соединением формулы 4-4, например, галоидным соединением (где  $X^2$  представляет собой Cl, Br или I), таким как MeI, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в апротонном растворителе, таком как ДМФ, дает соединение формулы 4-5. В зависимости от выбора защитных групп  $Pg^2$  может быть удалена путем обработки соответствующим реагентом. Например, если  $Pg^2$  представляет собой Аллос и  $Pg^1$  представляет собой Вос, тогда соединение формулы 4-5 можно обрабатывать тетракис(трифенилфосфин)палладием (0) в присутствии 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-триона в таком растворителе, как ТГФ, с получением соединения формулы 4-6. Сульфонирование соединения формулы 4-6 соединением формулы 4-7 (где  $X^1$  может представлять собой, например, галоид, такой как хлорид) в соответствующем растворителе (например, дихлорметане) в присутствии соответствующего основания (например, бикарбоната натрия) дает соединение формулы 4-8.  $Pg^1$  может быть удалена с использованием такого реагента, как трифторуксусная кислота, если  $Pg^1$  представляет собой Вос, с получением соединения формулы 4-9.

Схема 4

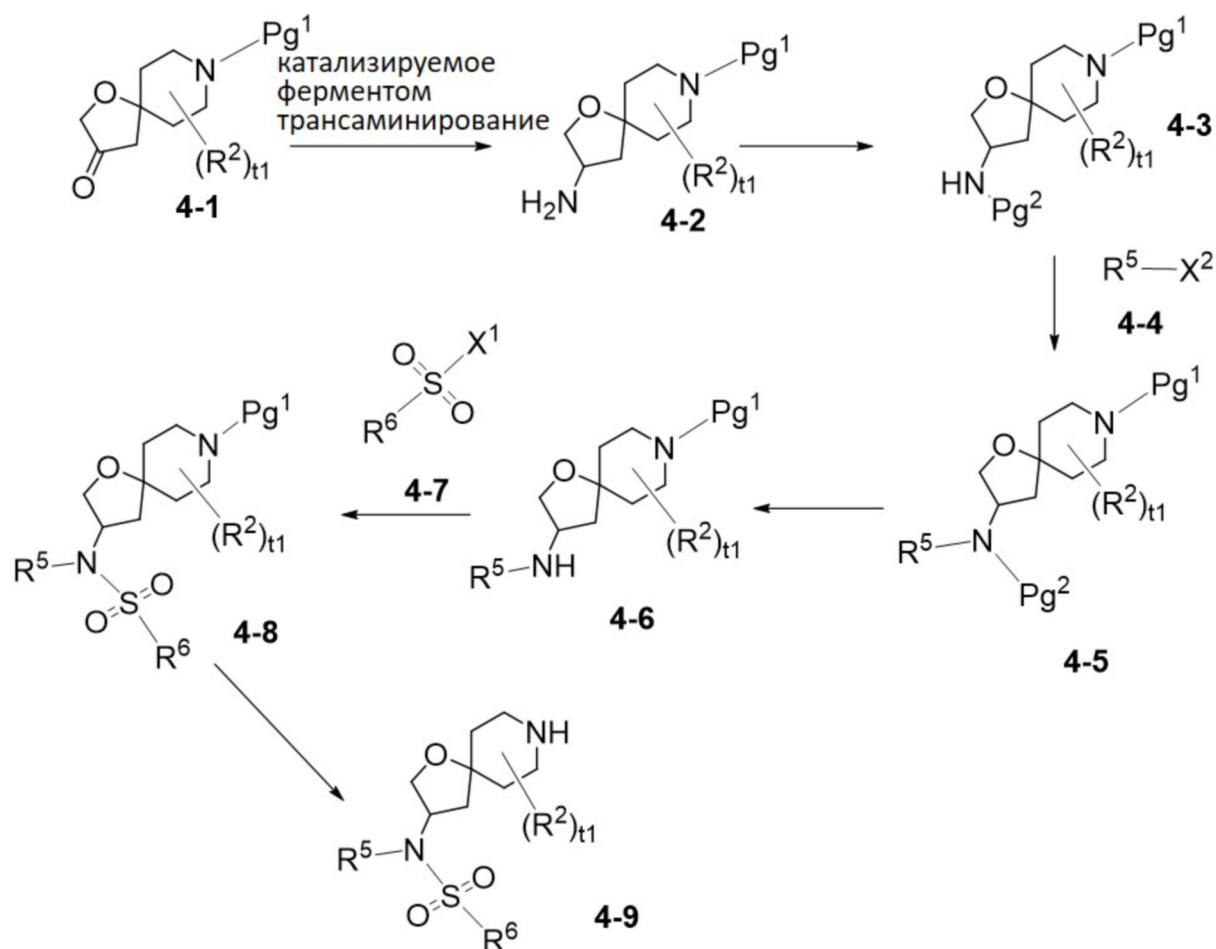


Схема 5 относится к получению соединения формулы 5-4, которое может быть использовано в качестве примера амина формулы 1-1 на схеме 1. Применительно к схеме 5, соединение формулы 5-1 [где  $Pg^1$  представляет собой защитную группу для

амин (например, ВОС)] может быть получено коммерческим путем, с легкостью синтезировано, как показано на схеме 4, или получено с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области. Соединение формулы 5-3 может

быть получено путем проведения реакции соединения формулы 5-1 с соединением формулы 5-2 (где  $Lg^2$  представляет собой уходящую группу, например, галоид, такой как хлорид) в соответствующем растворителе (например, дихлорметане) в присутствии соответствующего основания (например, бикарбоната натрия). Снятие защиты с соединения формулы 5-3 с использованием соответствующих условий, хорошо известных специалистам в данной области, дает соединение формулы 5-4.

Схема 5

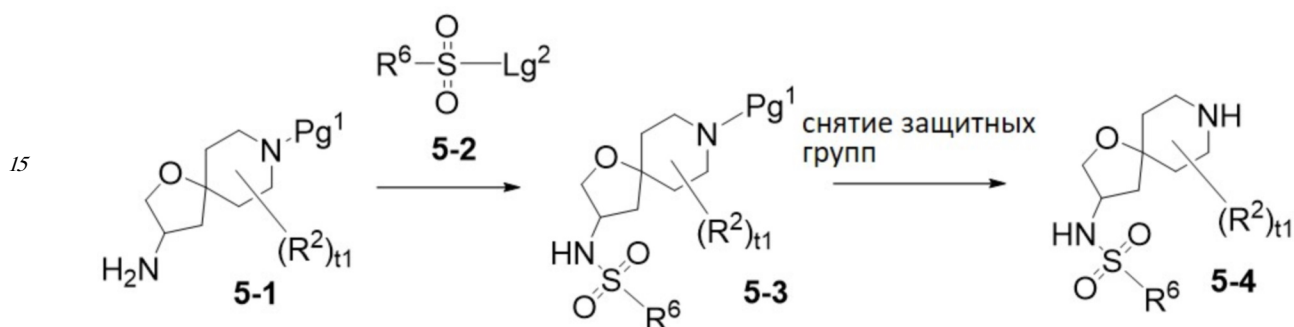


Схема 6 относится к методу синтеза соединения амина формулы 6-6, которое может быть использовано в качестве примера амина формулы 1-1 на схеме 1. Бромирование алкена формулы 6-2 [где  $Pg^1$  представляет собой защитную группу для амина, такую как ВОС] с использованием  $Br_2$  в таком растворителе, как дихлорметан, дает дибромид формулы 6-2. Циклизация дибромида формулы 6-2, с получением бромида формулы 6-3, может быть достигнута путем обработки соединения формулы 6-2 основанием, таким как карбонат калия, в полярном протонном растворителе, таком как метанол. Присоединение бороновой кислоты формулы 6-4 [где каждый  $R$  независимо представляет собой, например, необязательно замещенный алкил; или две группы  $OR$ , совместно с атомом  $B$ , к которому они присоединены, образуют, необязательно, замещенное гетероциклическое кольцо] к бромиду формулы 6-3, с образованием соединения формулы 6-5, может быть проведено с использованием катализатора, такого как иодид никеля, и сильного основания, такого как бис(триметилсилил)амид натрия, в присутствии лиганда, такого как *транс*-2-аминоциклогексанол. Реакцию можно проводить в протонном растворителе, таком как 2-пропанол, при повышенной температуре (например,  $60^\circ C$ ). Защитную группу можно удалять с соединения формулы 6-5, с получением соединения формулы 6-6, например, путем обработки органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, если  $Pg^1$  представляет собой ВОС.

Схема 6

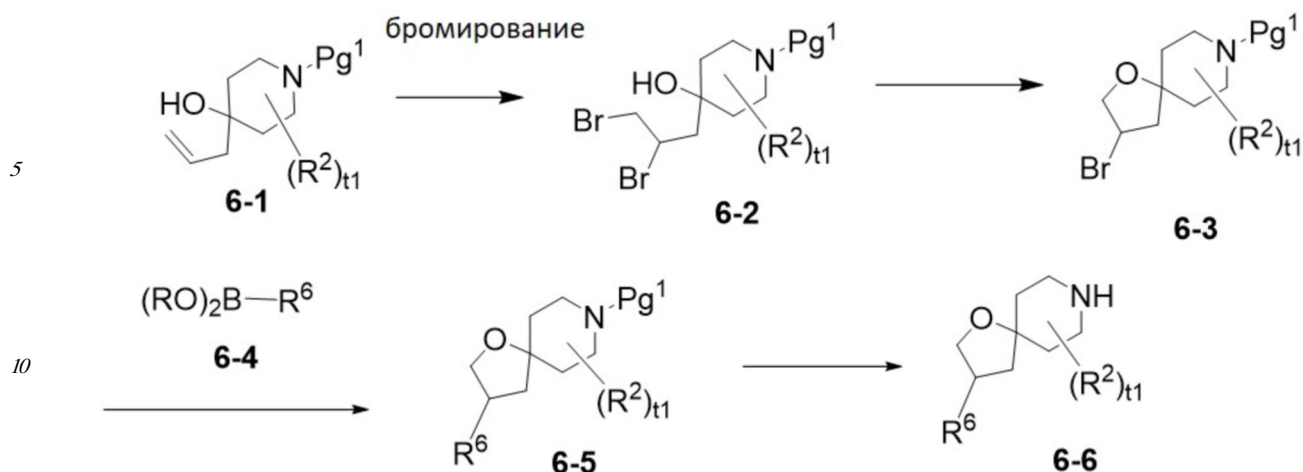


Схема 7 относится к способу получения амина формулы 7-4, который может быть использован в качестве примера соединения формулы 1-1 на схеме 1. Обработка соединения формулы 7-1 [где  $\text{Pg}^1$  представляет собой защитную группу для амина, такую как Boc;  $\text{Y}^1$  представляет собой уходящую группу, такую как Br, мезилат или тозилат; и  $m$  равно 1 или 2] соединением 1*H*-пиразола формулы 7-2 (который является незамещенным в 1-ом положении, но, необязательно, замещенным в 3, 4 и/или 5 положении; при этом  $t_{10}$  равно 0, 1, 2 или 3; и каждый  $\text{R}^{30}$ , например, независимо выбирают из группы, состоящей из -CN, галогена,  $\text{C}_{1-4}$  алкила,  $\text{C}_{3-6}$  циклоалкила,  $\text{C}_{1-4}$  алкокси,  $\text{C}_{1-4}$  галоалкила и  $\text{C}_{1-4}$  галоалкокси) в присутствии основания, такого как карбонат цезия, в растворителе, таком как ДМФ, при соответствующей температуре (например,  $80^\circ\text{C}$ ) дает соединение формулы 7-3. Защитная группа  $\text{Pg}^1$  может быть отщеплена в стандартных условиях, с получением амина формулы 7-4.

Схема 7

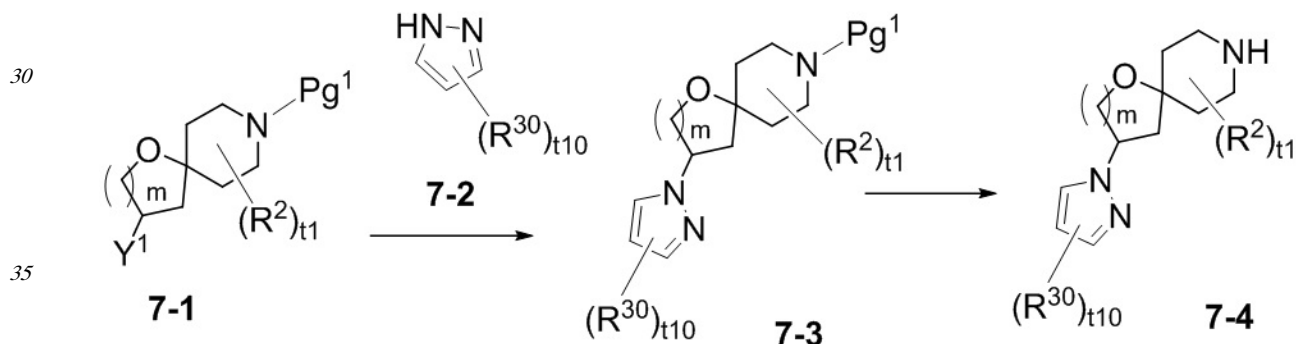
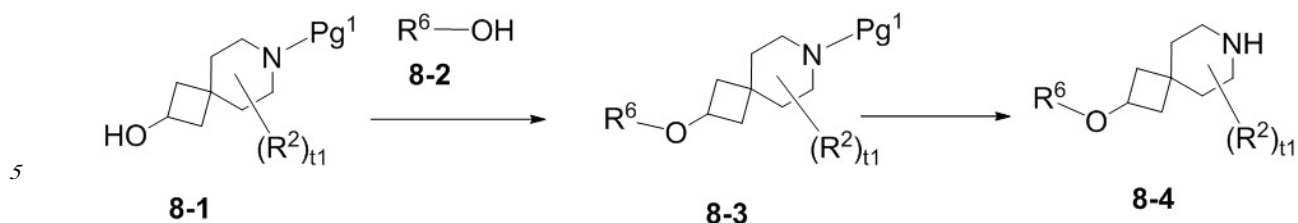


Схема 8 относится к синтезу гетероарильного эфира или арильного эфира формулы 8-4. Реакция Мицунобу арильного или гетероарильного спирта формулы 8-2 со спиртом формулы 8-1 дает соединение формулы 8-3 (где  $\text{Pg}^1$  представляет собой защитную группу для амина, например, Boc). Пример условий реакции Мицунобу включает обработку диизопропилазодикарбоксилатом и трифенилфосфином в апротонном растворителе, таком как ТГФ, при соответствующей температуре, например, комнатной температуре. Удаление  $\text{Pg}^1$  с соединения формулы 8-3 приводит к образованию соединения формулы 8-4.

Схема 8



Дополнительные исходные материалы и промежуточные соединения, полезные для получения соединения по настоящему изобретению, могут быть получены от поставщиков химических реактивов, таких как Sigma-Aldrich, или могут быть получены методами, известными в области химии.

Специалисты в данной области понимают, что во всех схемах, описанных в настоящем документе, если присутствуют функциональные (реакционноспособные) группы на части структуры соединения, такой как группа заместителя, например,  $R^1$ ,  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^S$  и так далее, дальнейшие модификации могут быть выполнены, если это уместно и/или желательно, с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области. Например, группа -CN может быть гидролизована, с получением амидной группы; карбоновая кислота может быть преобразована в амид; карбоновая кислота может быть преобразована в сложный эфир, который, в свою очередь, может быть восстановлен до спирта, который, в свою очередь, может быть дополнительно модифицирован. В качестве другого примера, группа OH может быть преобразована в лучшую уходящую группу, такую как метансульфонат, который, в свою очередь, подходит для нуклеофильного замещения, например, ионом цианида ( $CN^-$ ). В качестве другого примера, -S- может быть окислен до -S(=O)- и/или -S(=O)<sub>2</sub>-. В качестве другого примера, ненасыщенная связь, такая как C=C или C≡C, может быть восстановлена до насыщенной связи путем гидрогенизации. В качестве другого примера, аминогруппа может быть преобразована в амидную или сульфонамидную группу. Специалисту в данной области известны и другие такие модификации. Таким образом, соединение формулы I, имеющее заместитель, который содержит функциональную группу, может быть преобразовано в другое соединение формулы I, имеющее другую группу заместителя.

Аналогично, специалисты в данной области также смогут понять, что на всех схемах, описанных в настоящем документе, если присутствуют функциональные (реакционноспособные) группы на группе заместителя, например,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и так далее, эти функциональные группы могут быть защищены/лишены защиты в ходе схемы синтеза, описанной в настоящем документе, если это уместно и/или желательно. Например, группа OH может быть защищена с помощью бензильной, метильной или ацетильной группы, при этом с нее может быть снята защита, с возвращением к группе OH, на более поздней стадии процесса синтеза. В качестве другого примера, группа  $NH_2$  может быть защищена с помощью бензилоксикарбонильной (Cbz) или Boc/Boc группы; преобразование обратно в группу  $NH_2$  можно выполнять на более поздней стадии процесса синтеза путем снятия защиты.

Используемый в настоящем документе термин «реагирование» (или «реакция», или «вступление в реакцию») означает объединение определенных химических реагентов таким образом, что происходит химическая трансформация, с образованием соединения, отличающегося от любого соединения, исходно введенного в систему. Реакции могут происходить в присутствии или в отсутствие растворителя.

Соединения формулы I могут существовать в виде стереоизомеров, таких как атропизомеры, рацематы, энантиомеры или диастереомеры. Обычные методы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из соответствующего оптически чистого предшественника или разделение рацемата с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, можно проводить реакцию рацемата (или рацемического предшественника) с соответствующим оптически активным соединением, например, спиртом, или, в случае если соединение содержит кислый или основной фрагмент, с кислотой или основанием, например, виннокаменной кислотой или 1-фенилэтиламином.

Полученную смесь диастереомеров можно разделять хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба из диастереомеров превращать в соответствующий чистый энантиомер(ы) методами, хорошо известными специалисту в данной области. Хиральные соединения формулы I (и их хиральные предшественники) можно получать в энантиомерно обогащенной форме методом хроматографии, как правило, ВЭЖХ, на асимметричной смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, как правило, гептана или гексана, содержащего от 0% до 50% 2-пропанола, как правило, от 2% до 20%, и от 0% до 5% алкиламина, как правило, 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата позволяет получать обогащенную смесь. Стереοизомерные конгломераты можно разделять общепринятыми методами, известными специалистам в данной области. Смотри, например, публикацию Stereochemistry of Organic Compounds авторов E. L. Eliel и S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994), содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Соответствующие стереοизбирательные методы хорошо известны обычным специалистам в данной области.

Если соединение формулы I содержит алкенильную или алкениленовую (алкилиденовую) группу, возможны геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры. *Цис/транс* изомеры можно разделять общепринятыми методами, хорошо известными специалистам в данной области, например, хроматографией и фракционной кристаллизацией. Соли по настоящему изобретению могут быть получены методами, известными специалистам в данной области.

Соединения формулы I, которые являются основными по своей природе, способны к образованию самых разных солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто предпочтительно сначала выделять соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, затем просто превращать последнюю вновь в форму свободного основания соединения путем обработки щелочным реагентом, а затем превращать полученное свободное основание в фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль. Кислотно-аддитивные соли основного соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения практически эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в соответствующем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После испарения растворителя получают желаемую твердую соль. Желаемую кислую соль также можно осаждать из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления соответствующей минеральной или органической кислоты к раствору.

Если патентоспособное соединение представляет собой основание, желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим методом,

известным в данной области, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, изоникотиновая кислота, молочная кислота, пантотеновая кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, глюконовая кислота, сахарная кислота, муравьиная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, *п*-толуолсульфоновая кислота и памовая [то есть, 4,4'-метандиилбис(3-гидрокси нафталин-2-карбоновая кислота)] кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкоуриновая кислота или галактоуриновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или виннокаменная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как этансульфоновая кислота, или тому подобное.

Те соединения формулы I, которые являются кислотными по своей природе, способны к образованию основных солей с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов и, в частности, соли натрия и калия. Все эти соли получают общепринятыми методами. Химическими основаниями, которые полезны в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей по настоящему изобретению, являются те, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями формулы I. Эти соли могут быть получены любым подходящим методом, например, путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичные, вторичный или третичный), гидроксидом щелочного металла или гидроксидом щелочноземельного металла, или тому подобным. Эти соли также могут быть получены путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, с последующим выпариванием полученного раствора до сухого состояния, например, при пониженном давлении. Альтернативно, они также могут быть получены путем смешивания слабощелочных растворов кислотных соединений и алкоксида желаемого щелочного металла, с последующим выпариванием полученного раствора до сухого состояния так же, как описано выше. В любом случае, используют, например, стехиометрические количества реагентов для гарантии завершения реакции и достижения максимального выхода желаемого конечного продукта.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I (включая соединения формулы I-a или I-b) могут быть получены, например, одним или более из трех способов:

(i) путем проведения реакции соединения формулы I с нужной кислотой или основанием;

(ii) путем удаления кислото- или основнolабильной защитной группы с соответствующего предшественника соединения формулы I или путем размыкания кольца соответствующего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием нужной кислоты или основания; или

(iii) путем конверсии одной соли соединения формулы I в другую путем реакции с соответствующими кислотой или основанием или при помощи соответствующей ионообменной колонки.

Все три реакции, как правило, проводят в растворе. Полученную соль можно

осаждать и собирать путем фильтрования, или можно извлекать путем выпаривания растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти полностью неионизированной.

5 Полиморфные формы можно получать методами, хорошо известными специалистам в данной области, например, путем кристаллизации.

При кристаллизации любого рацемата возможно получение кристаллов двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), описанное выше, в случае которого получают одну гомогенную форму кристаллов, содержащую оба энантиомера в эквимолярных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, в случае которого получают две формы кристаллов в эквимолярных количествах, каждая из которых содержит один энантиомер.

10 Хотя обе кристаллические формы, присутствующие в рацемической смеси, могут иметь почти идентичные физические свойства, они могут иметь иные физические свойства в сравнении с истинным рацематом. Рацемические смеси можно разделять общепринятыми методами, известными специалистам в данной области - смотри, например, *Stereochemistry of Organic Compounds* авторов E. L. Eliel и S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994).

Изобретение также включает меченые изотопами соединения формулы I, в которых один или более атомов заменены атомами, имеющими то же атомное число, но атомную массу или массовое число, которые отличаются от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Меченые изотопами соединения формулы I (или их фармацевтически приемлемые соли, или их N-оксиды), как правило, могут быть получены общепринятыми методами, известными специалистам в данной области, или методами, аналогичными тем, которые описаны в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Пролекарства по изобретению могут, например, быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы I, определенными фрагментами, известными специалистам в данной области как «профрагменты», описанные, например, в публикации *Design of Prodrugs* автора H. Bundgaard (Elsevier, 1985)

Соединения формулы I должны быть оценены в отношении их биофармацевтических свойств, таких как растворимость и стабильность раствора (в диапазоне pH), способность к проникновению, и так далее, с целью выбора наиболее подходящей лекарственной формы и пути введения для лечения намеченного заболевания.

35 Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов. Они могут быть получены, например, в виде твердой прессованной массы, порошков или пленок такими методами, как осаждение, кристаллизация, лиофилизация, сушка распылением или сушка выпариванием. Для этих целей можно использовать микроволновую или радиочастотную сушку.

Соединения можно вводить отдельно или в сочетании с одним или более другими соединениями по изобретению, или в сочетании с одним или более другими лекарственными средствами (или в виде любой их комбинации). Как правило, соединения будут введены в виде препарата в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами. В настоящем документе термин «эксципиент» используют для описания любого ингредиента, отличного от соединения(й) по изобретению. Выбор эксципиента в большой степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный



способ введения, влияние эксципиента на растворимость и стабильность, а также характер лекарственной формы.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по настоящему изобретению (или их фармацевтически приемлемых солей) и способы их получения  
 5 будут очевидны для специалистов в данной области. Такие композиции и способы их получения описаны, например, в сборнике *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 19-е издание (Mack Publishing Company, 1995).

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить перорально. Пероральное введение может включать проглатывание, так что  
 10 соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, и/или трансбуккальное, лингвальное или подъязычное введение, при котором соединение из ротовой полости поступает непосредственно в кровоток.

Препараты, подходящие для перорального введения, включают твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки, мягкие или твердые капсулы, содержащие микро-  
 15 или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки (включая заполненные жидкостью); жевательные таблетки; гели; быстро распадающиеся лекарственные формы; пленки; суппозитории; спреи, а также щечные/мукоадгезивные пластыри.

Жидкие препараты включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препараты можно использовать в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах  
 20 (выполненных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), как правило, содержащих носитель, например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, а также один или более эмульгаторов и/или суспендирующих средств. Жидкие препараты также могут быть получены путем растворения твердого вещества, например, из саше.

Соединения по изобретению также могут быть использованы в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны в публикации Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* 2001, II, 981-986.

В случае таблетированных лекарственных форм, в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1 масс% до 80 масс% лекарственной формы, более  
 30 конкретно, от 5 масс% до 60 масс% лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки, как правило, содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натриевую соль гликолята крахмала, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую  
 35 целлюлозу, замещенную низшим алкилом гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 масс% до 25 масс%, например, от 5 масс% до 20 масс% лекарственной формы.

Связывающие вещества, как правило, используют для придания свойств сцепления  
 40 таблетированному препарату. Подходящие связывающие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением  
 45 моногидрат, безводный и тому подобное), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двухосновный фосфат кальция дигидрат.

Таблетки также могут, необязательно, содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и вещества, способствующие

скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. В случае их присутствия, поверхностно-активные вещества могут составлять от 0,2 масс% до 5 масс% таблетки, и вещества, способствующие скольжению, могут составлять от 0,2 масс% до 1 масс% таблетки.

5 Таблетки, как правило, также содержат смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия, а также смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие средства, как правило, составляют от 0,25 масс% до 10 масс%, например, от 0,5 масс% до 3 масс% таблетки.

Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, вкусо-ароматические добавки, консерванты и маскирующие вкус средства.

10 Иллюстративные таблетки содержат вплоть до примерно 80% лекарственного средства, от примерно 10 масс% до примерно 90 масс% связывающего вещества, от примерно 0 масс% до примерно 85 масс% разбавителя, от примерно 2 масс% до примерно 10 масс% разрыхлителя и от примерно 0,25 масс% до примерно 10 масс% смазывающего средства.

15 Смеси для таблеток могут быть спрессованы непосредственно или прессующими роликами для получения таблеток. Альтернативно, смеси, или части смесей, для таблеток могут быть гранулированы методами влажной, сухой грануляции или грануляции из расплава, отверждены из расплава или экструдированы перед таблетированием. Конечный препарат может содержать один или более слоев, и может иметь или не иметь  
20 покрытие; он даже может быть инкапсулирован.

Таблетированные препараты описаны в сборнике *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Vol. 1, авторов H. Lieberman и L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Предназначенные для потребления пероральные пленки для медицинского или ветеринарного применения, как правило, представляют собой гибкие водорастворимые  
25 или набухающие в воде тонкие пленочные лекарственные формы, которые способны быстро растворяться, или обладают мукоадгезивными свойствами, и, как правило, содержат соединение формулы I, пленкообразующий полимер, связывающее вещество, растворитель, смачивающее средство, пластификатор, стабилизатор или эмульгатор, модифицирующее вязкость средство и растворитель. Некоторые компоненты препарата  
30 могут выполнять более одной функции.

Соединение формулы I (или его фармацевтически приемлемые соли или его N-оксиды) может быть водорастворимым или нерастворимым в воде. Водорастворимое соединение, как правило, содержит от 1 масс% до 80 масс%, более конкретно, от 20 масс% до 50  
35 масс%, растворенных веществ. Менее растворимые соединения могут составлять меньшую долю композиции, как правило, до 30 масс% от растворенных веществ. Альтернативно, соединение формулы I может иметь форму множества мелких гранул.

Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов, и, как правило, присутствует в диапазоне количеств 0,01-99 масс%, более конкретно, в диапазоне 30-80 масс%.

40 Другие возможные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, вкусо-ароматические добавки и усилители вкуса, консерванты, стимулирующие слюноотделение средства, охлаждающие средства, сорастворители (включая масла), смягчающие средства, наполнители, пеногасители, сурфактанты и маскирующие вкус средства.

45 Пленки по изобретению, как правило, получают путем сушки выпариванием тонких водных пленок, нанесенных на отделяемую подложку или бумагу. Это можно выполнять в сушильном шкафу или туннельной печи, как правило, в комбинированном устройстве для сушки и нанесения покрытия, либо путем сублимационной или вакуумной сушки.

Твердые препараты для перорального введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Подходящие для целей изобретения препараты с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробную информацию относительно подходящих технологий высвобождения, таких как высокоактивные дисперсии, а также осмотические и имеющие покрытие частицы, можно найти в публикации Verma *et al.*, *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001). Использование жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить непосредственно в кровоток, в мышцы или во внутренние органы. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, внутригрудинный, интракраниальный, внутримышечный, внутрисуставной и подкожный. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в то числе микроигольные) инъекторы, безыгольные инъекторы и устройства для инфузии.

Парентеральные препараты, как правило, представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные средства (например, в диапазоне pH от 3 до 9), однако в некоторых вариантах применения они могут быть, более предпочтительно, сформулированы в виде стерильных неводных растворов или в сухой форме для использования в сочетании с соответствующим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Изготовление парентеральных препаратов в стерильных условиях, например, путем лиофилизации, легко может быть выполнено с использованием стандартных фармацевтических методов, хорошо известных специалистам в данной области.

Растворимость соединений формулы I (включая их фармацевтически приемлемые соли), используемых для получения парентеральных растворов, можно повышать за счет использования соответствующих методов формулирования, например, за счет включения повышающих растворимость средств.

Препараты для парентерального введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением. Таким образом, соединения по изобретению могут быть сформулированы в виде суспензии или в виде твердого, полутвердого препарата, или в виде тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаратов включают покрытые лекарственным средством стенты, а также полутвердые препараты и суспензии, содержащие нагруженные лекарственным средством микросферы из поли(DL-молочной-согликолевой кислоты) (PLGA).

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить топическим, (внутри)кожным или чрескожным путем на кожу или слизистые оболочки. Типичные препараты для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, порошки для присыпания, повязки, пены, пленки, кожные пластыри, пластины, имплантаты, губки, волокна, перевязочный материал и

микроэмульсии. Также можно использовать липосомы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. В препарат могут быть включены усилители проникновения в кожу. Смотри, например, Finnin and Morgan, *J. Pharm. Sci.* 1999, 88, 955-958.

Другие способы топического введения включают доставку путем электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза, а также игольную или безыгольную (например, Powderject™, Bioject™ и так далее) инъекцию.

Препараты для топического введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить интраназально или путем ингаляции, как правило, в форме сухого порошка (или отдельно, или в виде смеси, например, в виде сухой смеси с лактозой; либо в виде смешанных частиц компонентов, например, смеси с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка, в виде распыляемого аэрозоля из находящегося под давлением контейнера, насоса, спрея, пульверизатора (например, пульверизатора, в котором используется электрогидродинамические силы для создания мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием, или без использования, соответствующего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан, или в виде капель для носа. В случае интраназального применения порошок может содержать биоадгезивное средство, например, хитозан или циклодекстрин.

Находящийся под давлением контейнер, насос, спрей, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(й) по изобретению, с содержанием, например, этанола, водного этанола или соответствующего альтернативного средства для диспергирования, солюбилизации или длительного высвобождения активного средства, пропеллента(ов) в качестве растворителя и, необязательно, сурфактанта, такого как сорбитантриолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в сухом порошковом или суспензионном препарате лекарственное средство измельчают до размера частиц, подходящего для доставки путем ингаляции (как правило, менее 5 микрон). Это может быть достигнуто любым подходящим способом измельчения, например, размолотом на спиральной струйной мельнице, размолотом на струйной мельнице с кипящим слоем, обработкой сверхкритической жидкостью для получения наночастиц, гомогенизацией под высоким давлением или сухой распылкой.

Капсулы (выполненные, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), блистерные упаковки и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть сформулированы для содержания порошковой смеси соединения по изобретению, соответствующей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатора характеристик, такого как L-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или иметь форму моногидрата. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящий раствор препарата для пульверизатора, в котором используются электрогидродинамические силы для создания мелкодисперсного тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на одно срабатывание, и объем

при срабатывании может варьироваться от 1 мкл до 100 мкл. Типичный препарат может содержать соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают

5 глицерин и полиэтиленгликоль.

В препараты по изобретению, предназначенные для ингаляции/интраназального введения, можно добавлять подходящие вкусо-ароматические добавки, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или сахарин натрия.

10 Препараты для ингаляции/интраназального введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, PGLA. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

15 В случае ингаляторов сухого порошка и аэрозолей единичная доза определяется за счет клапана, который доставляет отмеренное количество препарата. Единичная доза по изобретению, как правило, отрегулирована для введения отмеренной дозы, или «пшика», содержащей от 0,01 до 100 мг соединения формулы I. Общая суточная доза, как правило, будет находиться в диапазоне от 1 мкг до 200 мг, и может быть введена в виде однократной дозы или, чаще, в виде разделенных доз в течение суток.

20 Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить ректально или вагинально, например, при помощи суппозитория, пессария или спринцовки. Масло какао является традиционной основой суппозитория, но различные альтернативные основы также можно использовать по мере необходимости.

25 Препараты для ректального/вагинального введения могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и программируемым высвобождением.

30 Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) также можно вводить непосредственно в глаз или в ухо, как правило, в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, pH-скорректированном, стерильном солевом растворе. Другие препараты, подходящие для введения в глаз или в ухо, включают мази, гели, биоразлагаемые (например, абсорбируемые гелевые губки, коллаген) и не биоразлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, пластины, линзы

35 и системы на основе частиц или везикул, таких как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например, желлановая камедь, можно включать совместно с консервантом, таким как

40 бензалкония хлорид. Такие препараты также можно доставлять методом ионтофореза.

Препараты для введения в глаз/ухо могут быть сформулированы для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препараты с модифицированным высвобождением включают препараты с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным или программируемым высвобождением.

45 Соединения по изобретению (включая их фармацевтически приемлемые соли) можно комбинировать с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и соответствующие его производные или содержащие полиэтиленгликоль полимеры, для повышения их стабильности, скорости растворения, маскирующих вкус

свойств, биодоступности и/или стабильности при использовании в любом из вышеуказанных путей введения.

Установлено, например, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, как правило, полезно использовать для большинства лекарственных форм и путей введения.

5 Можно использовать комплексы как включения, так и невключения. В качестве альтернативы прямому образованию комплексов с лекарственным средством циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть, в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. В большинстве случаев для этих целей используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно  
10 найти в международных патентных заявках №№ WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

Поскольку настоящее изобретение имеет аспект, который относится к лечению заболеваний/состояний, описанных в настоящем документе, комбинацией активных ингредиентов, которые можно вводить отдельно, изобретение также относится к  
15 комбинированию отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор включает две отдельные фармацевтические композиции: соединения формулы I, его пролекарства или соли такого соединения или пролекарства; и второго соединения, описанного выше. Набор включает приспособление для содержания отдельных композиций, такое как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из  
20 фольги. Как правило, набор включает инструкции по введению отдельных компонентов. Форма набора является особенно предпочтительной, если отдельные компоненты, например, вводят в разных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной), вводят с разными интервалами дозирования, или если лечащему врачу нужно титровать индивидуальные компоненты комбинации.

25 Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм (таблеток, капсул и тому подобного). Блистерные упаковки, как правило, состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой из прозрачного пластика. Во время процесса  
30 упаковки в пластиковой пленке создают выемки. Выемки имеют размер и форму таблеток или капсул, которые будут упакованы. Затем таблетки или капсулы помещают в выемки, и лист относительно жесткого материала запаивают с пластиковой пленкой, прикладывая его к стороне пленки, противоположной направлению, в котором были сделаны выемки. В результате таблетки или капсулы оказываются запаянными в  
35 выемках между пластиковой пленкой и листом жесткого материала. В некоторых вариантах осуществления прочность листа такова, что таблетки или капсулы могут быть извлечены из блистерной упаковки путем ручного надавливания на выемки, при этом в листе образуется отверстие на месте выемки. Через указанное отверстие таблетка или капсула может быть извлечена.

40 Может быть желательным предоставление памятки в наборе, например, в виде чисел рядом с таблетками или капсулами, при этом числа соответствуют дням схемы, по которой отмеченные таким образом таблетки или капсулы следует употреблять. Другим примером такой памятки является календарь, напечатанный на карте, например, следующим образом: «Первая неделя, понедельник, вторник и так далее ...; Вторая  
45 неделя, понедельник, вторник и так далее ...». Другие варианты памятки являются очевидными. «Суточная доза» может представлять собой одну таблетку или капсулу, или несколько пилюль или капсул, которые следует принимать в конкретный день. Кроме того, суточная доза соединения формулы I может состоять из одной таблетки

или капсулы, в то время как суточная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Памятка также должна это отражать.

В другом конкретном варианте осуществления изобретения предложено раздаточное устройство, предназначенное для выдачи суточных доз, по одной за раз, в порядке их запланированного применения. Например, раздаточное устройство снабжено памяткой для дополнительного облегчения соблюдения режима лечения. Примером такой памятки является механический счетчик, показывающий число суточных доз, которые были выданы. Другим примером такой памятки является микрочип памяти на батарейках в сочетании с жидкокристаллическим индикатором или звуковым сигналом напоминания, который, например, показывает дату выдачи последней суточной дозы и/или напоминание о том, когда должна быть принята следующая доза.

Изобретение будет описано более подробно при помощи конкретных примеров. Следующие примеры приведены исключительно с иллюстративными целями, и никоим образом не должны ограничивать объем изобретения. Специалисты в данной области с легкостью определяют различные не критические параметры, которые можно изменять или модифицировать для получения практически идентичных результатов.

Дополнительные соединения в объеме настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в данных примерах, либо отдельно, либо в сочетании с методами, общеизвестными в данной области. В следующих разделах «Примеры» и «Препараты» «ДМСО» означает диметилсульфоксид, «Н» применительно к концентрации означает нормальность, «М» означает молярность, «мл» означает миллилитр, «ммоль» означает миллимоли, «мкмоль» означает микромоли, «экв.» означает эквивалент, «°C» означает градусы Цельсия, «МГц» означает мегагерц, «ВЭЖХ» означает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

## ПРИМЕРЫ

Следующие примеры иллюстрируют синтез различных соединений по настоящему изобретению. Дополнительные соединения в объеме настоящего изобретения могут быть получены с использованием способов, проиллюстрированных в данных примерах, либо отдельно, либо в сочетании с методами, общеизвестными в данной области.

Эксперименты, как правило, проводили в инертной атмосфере (азота или аргона), особенно в случаях, когда использовали чувствительные к кислороду или влаге реагенты или промежуточные соединения. Коммерческие растворители и реагенты, как правило, использовали без дополнительной очистки. Использовали безводные растворители, когда это целесообразно, как правило, продукты AcroSeal<sup>®</sup> от Acros Organics или продукты DriSolv<sup>®</sup> от EMD Chemicals. В других случаях коммерческие растворители пропускали через колонки, упакованные 4 Å молекулярными ситами, до достижения следующих стандартов качества для воды: а) <100 промилле для дихлорметана, толуола, N,N-диметилформамида и тетрагидрофурана; б) <180 промилле для метанола, этанола, 1,4-диоксана и диизопропиламина. Для очень чувствительных реакций растворители дополнительно обрабатывали металлическим натрием, гидридом кальция или молекулярными ситами, и проводили дистилляцию непосредственно перед использованием. Продукты, как правило, сушили в вакууме перед тем, как переносить их в другие реакции или подвергать биологическому тестированию. Масс-спектрометрические данные регистрировали с использованием приборов либо для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС), химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД), либо для газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХМС). Химические сдвиги для данных ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

выражали в частях на миллион (промилле,  $\delta$ ) по отношению к остаточным пикам от используемых дейтерированных растворителей. В некоторых примерах проводили хиральное разделение для разделения энантиомеров или диастереомеров конкретных соединений по изобретению или их предшественников/промежуточных соединений. В некоторых примерах разделенные энантиомеры обозначали как ENT-1 и ENT-2, в соответствии с порядком их элюирования. В некоторых примерах разделенные диастереомеры обозначали как DIAST 1 и DIAST 2, в соответствии с порядком их элюирования; и если обозначения предназначались для некоторых предшественников/промежуточных соединений, эти обозначения были перенесены на их последующие продукты, соответственно. В некоторых примерах измеряли оптическое вращение энантиомера с использованием поляриметра. В соответствии с данными его наблюдаемого вращения (или данными его удельного вращения), энантиомер с вращением по часовой стрелке обозначали (+)-энантиомер, и энантиомер с вращением против часовой стрелки обозначали (-)-энантиомер. Рацемические соединения указаны наличием знака (+/-) рядом со структурой; в этих случаях указанная стереохимия представляет относительную (а не абсолютную) конфигурацию заместителей соединения.

Реакции, протекающие через поддающиеся обнаружению промежуточные соединения, как правило, сопровождали проведением ЖХМС, и оставляли протекать до полной конверсии перед добавлением следующих реагентов. Для процедур со ссылкой на синтез в других примерах или способах условия реакции (время и температура реакции) могут варьироваться. Как правило, реакции сопровождали проведением тонкослойной хроматографии или масс-спектрометрии, и проводили выделение продукта реакции, когда это целесообразно. Процедуры очистки могут отличаться для разных экспериментов: как правило, растворители и соотношения растворителей, используемые для элюентов/градиентов, были выбраны для обеспечения надлежащих  $R_f$ s или времени удержания.

#### *Сокращения:*

Следующие сокращения могут появляться в описании экспериментальных методов или схемах, приведенных в настоящем документе:

ВОС (или Вос) - *трет*-бутоксикарбонил  
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография  
Алос- аллилоксикарбонил.

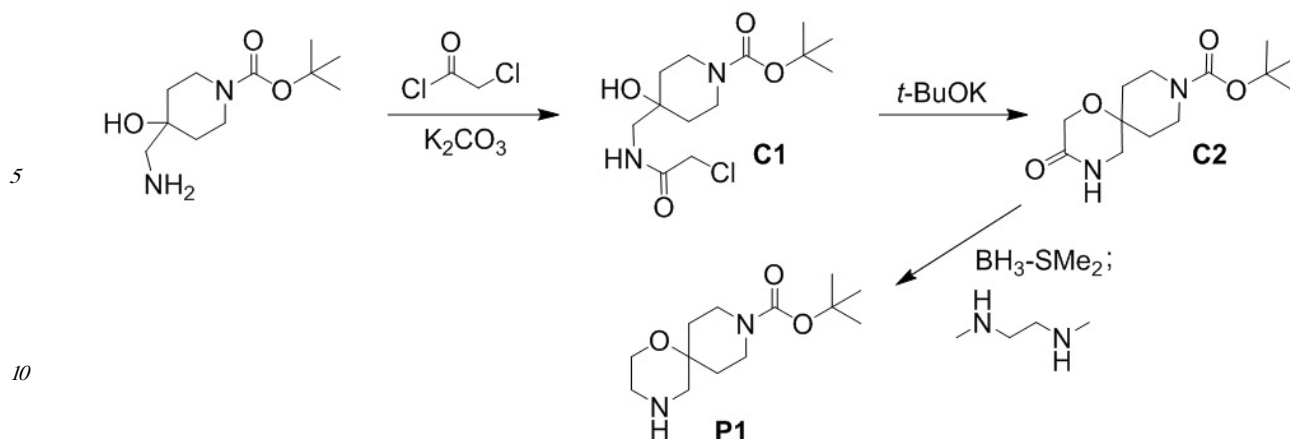
#### *ПРЕПАРАТЫ*

Препараты P1-P6 представляют собой препараты некоторых исходных материалов или промежуточных соединений, используемых для получения некоторых соединений по изобретению.

#### *Препарат P1*

*Трет*-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат (P1)





*Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-{[(хлорацетил)амино]метил}-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (C1).*

Раствор карбоната калия (1,32 кг, 9,55 моль) в воде (11 л) добавляли к раствору трет-бутил-4-(аминометил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,10 кг, 4,78 моль) в этилацетате (11 л). Смесь охлаждали до 0°C, а затем обрабатывали, добавляя по каплям хлорацетилхлорид (595 г, 5,27 моль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали до 25°C и оставляли с перемешиванием на 16 часов. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 л), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме; растирание осадка с трет-бутилметиловым эфиром (10 л) привело к получению продукта (1040 г). Фильтрат после растирания концентрировали и растирали со смесью трет-бутилметилового эфира и петролейного эфира (1:1; 300 мл), с получением дополнительного продукта (123 г) в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 1,16 кг, 3,78 моль, 79%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (уш. т, J=5 Гц, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,88-3,70 (уш. м, 2H), 3,43-3,28 (уш. с, 2H), 3,20 (уш. дд, J=11, 11 Гц, 2H), 2,71 (с, 1H), 1,62-1,46 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-оксо-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (C2).*

Данную реакцию проводили в двух идентичных партиях. К раствору C1 (540 г, 1,76 моль) в 2-пропаноле (20 л) добавляли трет-бутоксид калия (1,98 кг, 17,6 моль) при 25°C, и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. После удаления растворителя в вакууме осадок распределяли между этилацетатом (15 л) и водой (20 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×15 л), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растирали с трет-бутилметиловым эфиром (2 л) при 25°C в течение 3 часов, с получением продукта в виде белого твердого вещества. Суммарный выход из двух партий: 540 г, 2,00 ммоль, 57%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78-6,59 (уш. м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,96-3,74 (уш. с, 2H), 3,24 (д, J=2,6 Гц, 2H), 3,11 (уш. дд, J=12, 12 Гц, 2H), 1,89 (уш. д, J=13 Гц, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

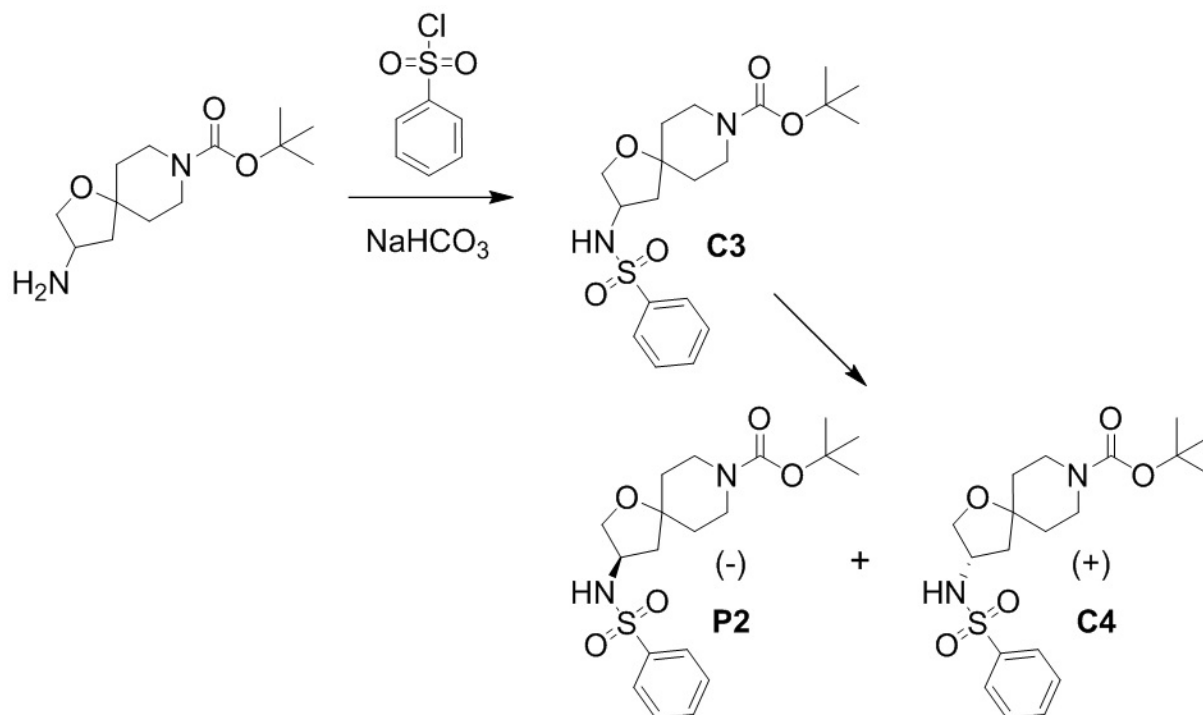
*Стадия 3. Синтез трет-бутил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (P1).*

Данную реакцию проводили в 12 партиях следующим образом. Боран-диметилсульфидный комплекс (10 М в диметилсульфиде, 75 мл, 750 ммоль) добавляли по каплям к раствору C2 (50 г, 180 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 л). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником (70°C) в течение 6 часов, а затем оставляли с перемешиванием при 25°C на 10 часов. Затем ее гасили метанолом (500 мл),

перемешивали в течение 30 минут при 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое твердое вещество растворяли в метаноле (1 л), обрабатывали *N,N*-диметилэтан-1,2-диамином (65 г, 740 ммоль) и нагревали с обратным холодильником (70°C) в течение 16 часов. 12 реакционных смесей объединяли и концентрировали в вакууме, с получением светло-желтого масла; его растворяли в дихлорметане (4 л), промывали водным раствором хлорида аммония (4×2 л), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок растирали с петролейным эфиром (500 мл) при 25°C в течение 30 минут, с получением продукта (304 г) в виде белого твердого вещества. Фильтрат после растирания концентрировали в вакууме, и осадок растирали с петролейным эфиром (200 мл) при 25°C в течение 36 часов, с получением дополнительного продукта (135 г) в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 439 г, 1,71 моль, 77%. ЖХМС  $m/z$  257,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,85-3,59 (м, 4H), 3,14 (уш. дд,  $J=11$ , 11 Гц, 2H), 2,84 (дд,  $J=4,9$ , 4,6 Гц, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,02-1,84 (уш. м, 2H), 1,47-1,33 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

#### Препарат P2

Трет-бутил-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (P2)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C3).

Раствор трет-бутил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (1,98 г, 7,72 ммоль) в дихлорметане (80 мл) обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Бензолсульфонилхлорид (1,49 мл, 11,7 ммоль) добавляли по каплям, и реакционную смесь перемешивали в течение 23 часов при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Этот рацемический материал очищали с использованием хроматографии на силикагеле (градиент: от 20% до 50% этилацетата в гептане), с получением продукта в виде белого твердого вещества.

Выход: 2,88 г, 7,26 ммоль, 94%. ЖХМС  $m/z$  395,4  $[M-H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90-7,86 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 5,00 (уш. д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,6, 5,7$  Гц, 1H), 3,58-3,48 (м, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 1,96 (дд,  $J=13,4, 7,7$  Гц, 1H), 1,66-1,48 (м, 4H), 1,47-1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 2. Выделение трет-бутил-(3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (P2) и трет-бутил-(3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C4).

Соединение C3 (из предыдущей стадии; 2,88 г, 7,26 ммоль) разделяли на составляющие его энантиомеры методом хроматографии со сверхкритической подвижной фазой [колонка: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 мкм; элюент: 7,5% (1:1 смесь метанол/ацетонитрил) в диоксиде углерода]. Первый элюируемый продукт, полученный в виде липкого белого твердого вещества, проявляющий отрицательное (-) вращение, был обозначен P2. Выход: 1,35 г, 3,40 ммоль, 45%. ЖХМС  $m/z$  395,5  $[M-H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90-7,86 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,81 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,7, 5,7$  Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 1,97 (дд,  $J=13,4, 7,7$  Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 4H), 1,48-1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Второй элюируемый продукт, полученный в виде липкого белого твердого вещества, проявляющий положительное (+) вращение, был обозначен C4. Выход: 1,15 г, 2,90 ммоль, 38%. ЖХМС  $m/z$  395,5  $[M-H^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90-7,86 (м, 2H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,7, 5,7$  Гц, 1H), 3,59-3,48 (м, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 1,97 (дд,  $J=13,4, 7,7$  Гц, 1H), 1,67-1,49 (м, 4H), 1,47-1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

Показанные абсолютные конфигурации были установлены следующим образом: часть этой партии P2 перекристаллизовывали из смеси дихлорметан/трет-бутилметилового эфира, и его абсолютную конфигурацию определяли методом рентгеноструктурного анализа одиночного кристалла:

#### *Рентгеноструктурный анализ одиночного кристалла P2*

Сбор данных производили на дифрактометре Bruker APEX при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи-сканирования.

Структура была решена прямыми методами с использованием комплекта программного обеспечения SHELX в пространственной группе  $P2_12_1$ . Впоследствии структура была уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все не водородные атомы были обнаружены и уточнены с использованием параметров анизотропного смещения. Атом водорода, расположенный на атоме азота, был обнаружен на основании разностной карты Фурье и уточнен с ограничением расстояний. Остальные атомы водорода были помещены в рассчитанные положения, и было допущено их размещение на их атомах-носителях. Окончательное уточнение включало параметры изотропного смещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с применением методов правдоподобия (Hoof, 2008) проводили с использованием PLATON (Spek). Результаты указывали на то, что абсолютная структура была определена правильно. Расчеты данным методом показывают, что вероятность того, что структура является правильной, составляет 100,0. Параметр Hoof соответствовал 0,015 с esd 0,09.

Конечный R-индекс составлял 4,2%. Конечная разностная карта Фурье показала отсутствие пропущенной или неправильно размещенной электронной плотности.

Информация, относящаяся к кристаллу, сбору и уточнению данных, приведена в

Таблице 1. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры смещения приведены в Таблицах 2-5.

*Программное обеспечение и литература*

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

5 PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, *36*, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, *39*, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, *42*, 339-341.

10 R. W. W. Hoof, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, *41*, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, *A39*, 867-881.

Таблица 1. Данные кристалла и уточнение структуры для P2.

15	Эмпирическая формула	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	
	Масса формулы	396,50	
	Температура	276(2) К	
20	Длина волны	1,54178 Å	
	Кристаллическая система	орторомбическая	
	Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
25	Размеры элементарной ячейки	a=9,79150(10) Å	α=90°
		b=11,11580(10) Å	β=90°
		c=18,6694(2) Å	γ=90°
30	Объем	2031,98(4) Å <sup>3</sup>	
	Z	4	
	Плотность (рассчитанная)	1,296 Мг/м <sup>3</sup>	
35	Коэффициент поглощения	1,686 мм <sup>-1</sup>	
	F(000)	848	
	Размер кристалла	0,260×0,180×0,140 мм <sup>3</sup>	
40	Тета-диапазон для сбора данных	4,630-68,568°	
	Диапазоны индексов	-11≤h≤11, -13≤k≤13, -20≤l≤22	
	Собрано отражений	9404	
45	Независимые отражения	3633 [R <sub>int</sub> =0,0247]	
	Завершенность к тета=70,31°	99,3%	
	Поправка на поглощение	нет	
40	Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по F <sup>2</sup>	
	Данные/ограничения/параметры	3633/1/251	
	Критерий адекватности по F <sup>2</sup>	1,067	
45	Конечные R-индексы [I>2σ(I)]	R1=0,0418, wR2=0,1074	
	R-индексы (все данные)	R1=0,0441, wR2=0,1098	
	Параметр абсолютной структуры	0,017(9)	
45	Коэффициент экстинкции	н/п	
	Наибольшие различ. пик и впадина	0,428 и -0,457 e. Å <sup>-3</sup>	

Таблица 2. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и параметры эквивалентного изотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для P2. U(экв) определяют как одну треть следа ортогонализованного тензора  $U^{ij}$ .

5	x y z U(экв)
	S(1) -3733(1) 10920(1) 849(1) 53(1)
	N(1) -3045(3) 9602(2) 839(2) 59(1)
	N(2) 3033(2) 7292(2) 1366(2) 52(1)
	O(1) -5113(3) 10761(2) 1075(1) 74(1)
10	O(2) -2848(3) 11724(2) 1218(1) 68(1)
	O(3) 29(3) 8787(2) 1780(1) 68(1)
	O(4) 5295(2) 7383(2) 1100(1) 53(1)
	O(5) 4386(2) 5806(2) 1709(1) 55(1)
	C(1) -4868(3) 11071(3) -483(2) 63(1)
15	C(2) -4920(4) 11465(4) -1195(2) 76(1)
	C(3) -3910(5) 12188(4) -1452(2) 77(1)
	C(4) -2853(5) 12532(4) -1029(2) 80(1)
	C(5) -2775(3) 12136(3) -315(2) 64(1)
	C(6) -3796(3) 11406(2) -54(2) 49(1)
20	C(7) -1575(3) 9468(3) 927(2) 49(1)
	C(8) -1069(4) 9583(4) 1697(2) 77(1)
	C(9) 248(3) 8100(3) 1135(2) 48(1)
	C(10) -1087(3) 8216(3) 724(2) 51(1)
	C(11) 601(3) 6821(3) 1356(2) 62(1)
25	C(12) 1914(4) 6735(3) 1772(2) 67(1)
	C(13) 2776(3) 8526(3) 1137(2) 55(1)
	C(14) 1463(3) 8609(3) 722(2) 49(1)
	C(15) 4329(3) 6873(2) 1372(2) 46(1)
	C(16) 5650(3) 5100(3) 1749(2) 50(1)
30	C(17) 6713(4) 5783(4) 2169(2) 69(1)
	C(18) 6126(5) 4758(4) 1005(2) 82(1)
	C(19) 5191(4) 3991(3) 2158(2) 62(1)

35 Таблица 3. Длины связей [ $\text{\AA}$ ] и углов [ $^\circ$ ] для P2.

	S(1)-O(2) 1,423(3)
	S(1)-O(1) 1,426(2)
	S(1)-N(1) 1,613(2)
40	S(1)-C(6) 1,772(3)
	N(1)-C(7) 1,456(4)
	N(2)-C(15) 1,353(4)
	N(2)-C(13) 1,459(4)
	N(2)-C(12) 1,468(4)
45	O(3)-C(8) 1,400(4)
	O(3)-C(9) 1,441(4)
	O(4)-C(15) 1,214(4)
	O(5)-C(15) 1,344(3)

O(5)-C(16) 1,467(3)  
 C(1)-C(6) 1,372(5)  
 C(1)-C(2) 1,400(5)  
 C(2)-C(3) 1,362(6)  
 5 C(3)-C(4) 1,358(6)  
 C(4)-C(5) 1,405(5)  
 C(5)-C(6) 1,376(4)  
 C(7)-C(10) 1,520(4)  
 C(7)-C(8) 1,525(5)  
 10 C(9)-C(11) 1,520(4)  
 C(9)-C(10) 1,521(4)  
 C(9)-C(14) 1,526(4)  
 C(11)-C(12) 1,506(5)  
 C(13)-C(14) 1,503(4)  
 15 C(16)-C(17) 1,508(5)  
 C(16)-C(18) 1,514(5)  
 C(16)-C(19) 1,518(4)  
 O(2)-S(1)-O(1) 120,73(17)  
 O(2)-S(1)-N(1) 108,79(15)  
 20 O(1)-S(1)-N(1) 106,64(15)  
 O(2)-S(1)-C(6) 106,86(14)  
 O(1)-S(1)-C(6) 106,70(15)  
 N(1)-S(1)-C(6) 106,29(15)  
 C(7)-N(1)-S(1) 120,3(2)  
 25 C(15)-N(2)-C(13) 119,2(2)  
 C(15)-N(2)-C(12) 123,4(2)  
 C(13)-N(2)-C(12) 114,8(3)  
 C(8)-O(3)-C(9) 110,9(2)  
 C(15)-O(5)-C(16) 122,1(2)  
 30 C(6)-C(1)-C(2) 119,8(3)  
 C(3)-C(2)-C(1) 119,6(4)  
 C(4)-C(3)-C(2) 120,9(4)  
 C(3)-C(4)-C(5) 120,4(4)  
 C(6)-C(5)-C(4) 118,7(3)  
 35 C(1)-C(6)-C(5) 120,6(3)  
 C(1)-C(6)-S(1) 119,9(2)  
 C(5)-C(6)-S(1) 119,4(3)  
 N(1)-C(7)-C(10) 112,1(3)  
 N(1)-C(7)-C(8) 114,8(3)  
 40 C(10)-C(7)-C(8) 102,1(3)  
 O(3)-C(8)-C(7) 107,5(3)  
 O(3)-C(9)-C(11) 107,7(3)  
 O(3)-C(9)-C(10) 104,4(2)  
 C(11)-C(9)-C(10) 114,3(3)  
 45 O(3)-C(9)-C(14) 109,9(3)  
 C(11)-C(9)-C(14) 107,9(2)  
 C(10)-C(9)-C(14) 112,6(2)  
 C(7)-C(10)-C(9) 102,8(2)

C(12)-C(11)-C(9) 113,1(3)

N(2)-C(12)-C(11) 110,1(3)

N(2)-C(13)-C(14) 110,9(3)

C(13)-C(14)-C(9) 112,6(2)

5 O(4)-C(15)-O(5) 125,2(3)

O(4)-C(15)-N(2) 124,5(3)

O(5)-C(15)-N(2) 110,3(2)

O(5)-C(16)-C(17) 109,8(3)

O(5)-C(16)-C(18) 110,3(3)

10 C(17)-C(16)-C(18) 113,0(3)

O(5)-C(16)-C(19) 102,1(2)

C(17)-C(16)-C(19) 110,6(3)

C(18)-C(16)-C(19) 110,4(3)

Преобразования симметрии использовали для получения эквивалентных атомов.

15 Таблица 4. Параметры анизотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для P2. Экспонента

коэффициента анизотропного смещения принимает вид:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

20 

---

  $U^{11} \ U^{22} \ U^{33} \ U^{23} \ U^{13} \ U^{12}$  

---

S(1) 48(1) 42(1) 69(1) 2(1) 10(1) 8(1)

N(1) 44(1) 42(1) 91(2) 9(1) 4(1) 3(1)

25 N(2) 41(1) 49(1) 67(2) 17(1) 2(1) 2(1)

O(1) 57(1) 69(1) 95(2) 19(1) 28(1) 18(1)

O(2) 80(2) 52(1) 70(1) -7(1) -6(1) 9(1)

O(3) 66(2) 88(2) 49(1) -8(1) -5(1) 24(1)

O(4) 43(1) 49(1) 68(1) 7(1) 4(1) 0(1)

30 O(5) 46(1) 46(1) 73(1) 16(1) 1(1) 4(1)

C(1) 45(2) 51(2) 92(2) 0(2) -4(2) -4(1)

C(2) 66(2) 78(2) 84(2) -6(2) -20(2) 2(2)

C(3) 85(3) 77(2) 69(2) 6(2) -1(2) 2(2)

C(4) 77(2) 83(3) 81(2) 12(2) 15(2) -22(2)

35 C(5) 53(2) 65(2) 75(2) 1(2) 2(2) -18(2)

C(6) 40(1) 36(1) 70(2) -2(1) 5(1) 4(1)

C(7) 42(1) 44(1) 60(2) 2(1) 4(1) 4(1)

C(8) 78(2) 83(2) 70(2) -22(2) -9(2) 27(2)

C(9) 47(2) 49(2) 48(2) -1(1) 3(1) 6(1)

40 C(10) 46(1) 49(1) 57(2) -5(1) 1(1) 7(1)

C(11) 44(2) 54(2) 91(2) 21(2) 9(2) 1(1)

C(12) 50(2) 69(2) 83(2) 35(2) 10(2) 9(2)

C(13) 48(2) 48(2) 68(2) 10(1) -2(1) 0(1)

C(14) 51(2) 45(1) 51(2) 5(1) 1(1) 5(1)

45 C(15) 44(1) 43(1) 50(1) 2(1) -1(1) 2(1)

C(16) 51(2) 51(2) 48(2) 5(1) 1(1) 13(1)

C(17) 56(2) 80(2) 70(2) 17(2) -7(2) -6(2)

C(18) 120(4) 71(2) 56(2) 4(2) 14(2) 37(2)

C(19) 71(2) 51(2) 64(2) 12(1) -4(2) 10(2)

Таблица 5. Координаты атомов водорода ( $\times 10^4$ ) и параметры изотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для P2.

5

x y z U(экв)

10

H(1X) -3660(30) 8980(20) 932(17) 57(9)

H(1) -5558 10584 -302 75

H(2) -5639 11234 -1490 91

H(3) -3946 12450 -1925 92

H(4) -2177 13033 -1212 96

H(5) -2047 12362 -25 77

H(7) -1107 10063 628 59

15

H(8A) -776 10401 1791 92

H(8B) -1794 9380 2029 92

H(10A) -938 8151 212 61

H(10B) -1738 7606 872 61

H(11A) -137 6501 1645 75

20

H(11B) 674 6326 929 75

H(12A) 1811 7141 2229 81

H(12B) 2127 5898 1865 81

H(13A) 3526 8801 840 66

H(13B) 2726 9045 1554 66

25

H(14A) 1562 8173 275 59

H(14B) 1285 9446 607 59

H(17A) 7038 6448 1888 103

H(17B) 7462 5258 2281 103

H(17C) 6316 6080 2605 103

30

H(18A) 5376 4423 741 124

H(18B) 6844 4173 1040 124

H(18C) 6460 5461 763 124

H(19A) 4803 4229 2609 93

H(19B) 5962 3476 2242 93

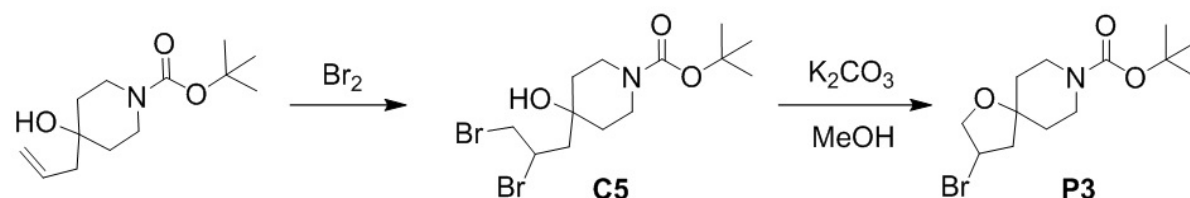
35

H(19C) 4519 3565 1883 93

### Препарат P3

Трет-бутил-3-бром-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (P3)

40



45

Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-(2,3-дибромпропил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (C5).

Данную реакцию проводили в двух идентичных партиях. Раствор трет-бутил-4-гидрокси-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (209 г, 0,866 моль) в дихлорметане (1,2 л) охлаждали в холодной водяной бане. Раствор брома (152 г, 0,951 моль) в



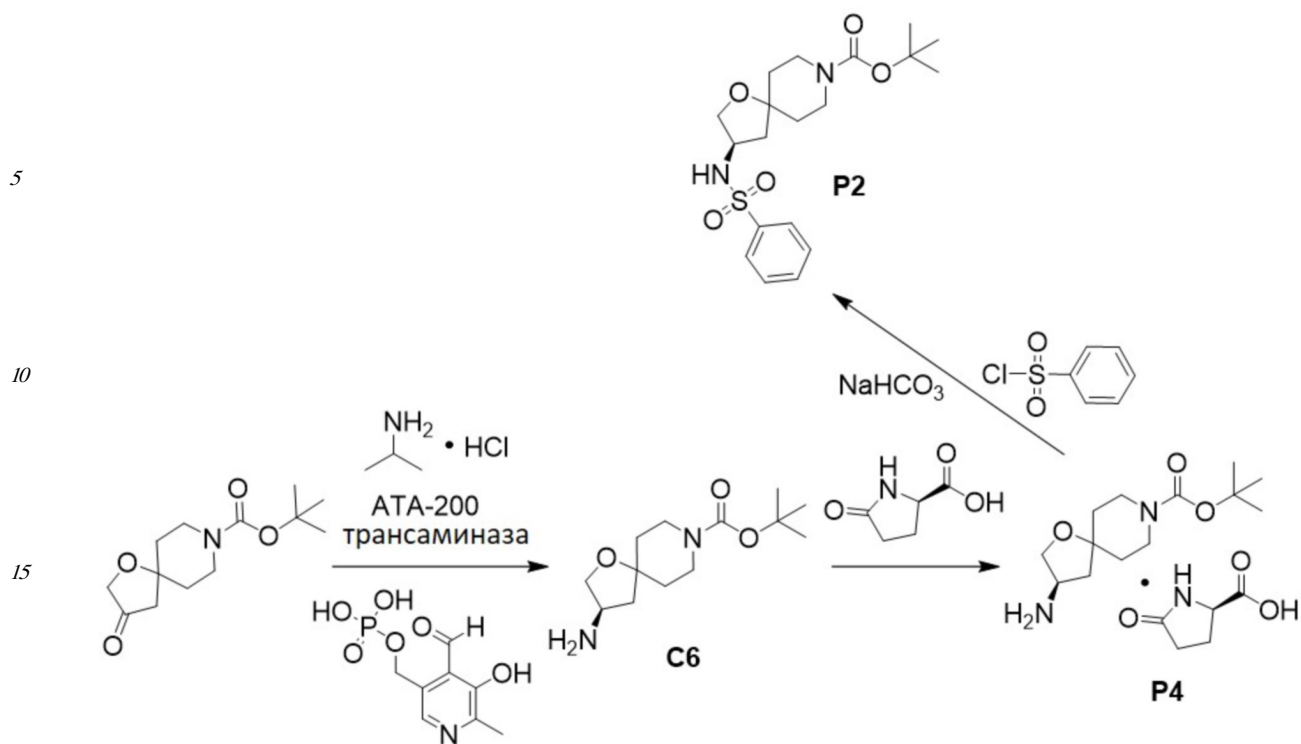
дихлорметане (250 мл) добавляли с такой скоростью, чтобы цвет реакционной смеси не становился интенсивным. После завершения добавления водный раствор, содержащий тиосульфат натрия и бикарбонат натрия, добавляли к реакционной смеси, и перемешивание продолжали до полного обесцвечивания смеси. На этом этапе две партии объединяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×400 мл), и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, с получением продукта в виде красной смолы. Выход: 600 г, 1,5 моль, 87%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,43-4,33 (м, 1H), 3,96-3,74 (м, 2H), 3,91 (дд, J=10,3, 4,0 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=10,0, 9,8 Гц, 1H), 3,27-3,13 (м, 2H), 2,47 (дд, половина паттерна АВХ, J=15,8, 2,8 Гц, 1H), 2,13 (дд, половина паттерна АВХ, J=15,7, 8,9 Гц, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,47 (с, 9H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-бром-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (P3).*

Карбонат калия (119 г, 861 ммоль) добавляли к охлажденному раствору C5 (230 г, 573 ммоль) в метаноле (1,5 л), и реакционную смесь перемешивали при температуре от 10°C до 15°C в течение 16 часов. Сырую реакционную смесь объединяли с сырыми реакционными смесями из двух других реакций с использованием C5 (350 г, 873 ммоль; и 20 г, 50 ммоль) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученное красное масло перекристаллизовывали из петролейного эфира (150 мл) при 0°C, с получением светло-желтого твердого вещества (360 г). Его подвергали хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан), очищенный материал перекристаллизовывали из петролейного эфира (120 мл) и промывали петролейным эфиром (3×40 мл), с получением продукта в виде белого твердого вещества (180 г). Маточные жидкости от перекристаллизации концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире). Полученный материал перекристаллизовывали из петролейного эфира (100 мл) и промывали петролейным эфиром (3×40 мл), с получением дополнительного продукта в виде белого твердого вещества (95 г). Суммарный выход: 275 г, 0,859 моль, 57%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,71-4,63 (м, 1H), 4,12 (дд, J=10,4, 4,9 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=10,5, 3,8 Гц, 1H), 3,52-3,40 (м, 2H), 3,3-3,15 (м, 2H), 2,41 (дд, J=14,3, 7,3 Гц, 1H), 2,10 (дд, J=14,0, 4,0 Гц, 1H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,65 (уш. ддд, половина паттерна АВХУ, J=13, 10, 4 Гц, 1H), 1,55-1,41 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

*Препарат P4*

*Трет-бутил-(3R)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат, (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоксилатная соль (P4)*



**Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3*R*)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C6).**

Готовили буферный раствор с pH 8,0, содержащий 0,1 М водный фосфат калия и 2 мМ хлорид магния. Готовили маточный раствор субстрата следующим образом: трет-бутил-3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (18,0 г, 70,5 ммоль) растворяли в воде, содержащей 4% диметилсульфоксид (14,4 мл). Для растворения требовалось нагревание и перемешивание, и полученный раствор поддерживали при 40°C.

Пропан-2-амин, гидрохлоридную соль, (16,8 г, 176 ммоль) добавляли к смеси пиридоксаль-5'-фосфата моногидрата (1,87 г, 7,05 ммоль) и буфера с pH 8,0 (300 мл). Полученное значение pH составляло примерно 6,5; pH довели до 8 путем добавления водного раствора гидроксида калия (6 М; примерно 4 мл). Маточный раствор субстрата добавляли шприцем, порциями по 5 мл, получая суспензию, все еще с pH 8. ATA-200 трансаминазу Codex<sup>®</sup> (1,4 г) почти полностью растворяли в буфере с pH 8 (20 мл) и вливали в реакционную смесь. Использовали дополнительное количество буфера с pH 8 (25,6 мл) для гарантии полного переноса фермента. Реакционную смесь перемешивали при 35°C с продувкой азотом (32 мл/минуту) через иглу, помещенную примерно на 0,5 см выше поверхности реакционной смеси. Из-за сложностей с перемешиванием через 3 часа применяли вакуум (220 торр, 300 мбар) для удаления ацетона, образующегося при реакции трансаминирования. Суспендированные твердые вещества разрушали вручную, что облегчало перемешивание реакционной смеси. Через 26 часов реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (6 М, 5 мл) для доведения pH от 8 до 6,5. После добавления этилацетата (200 мл) смесь интенсивно перемешивали в течение 5 минут, а затем фильтровали через диатомовую землю (43 г; это вспомогательное фильтрующее вещество было суспендировано в воде перед внесением в воронку фильтра. Затем воду удаляли, получая плотный слой). Фильтрующий слой последовательно промывали водой (120 мл) и этилацетатом (100 мл), и pH водного слоя объединенных фильтратов довели до 9-9,5 водным раствором гидроксида калия (6 М; примерно 10 мл). Затем

водный слой обрабатывали дихлорметаном (200 мл), и полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 5 минут, с последующим фильтрованием через слой диатомовой земли. Фильтрующий слой промывали дихлорметаном (100 мл), и водный слой объединенных фильтратов экстрагировали дважды дихлорметаном, таким же образом, как описано ранее, с доведением pH до 9-10 (в обоих случаях для этого потребовалось примерно 2 мл 6 М водного раствора гидроксида калия). Все дихлорметановые экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия с интенсивным перемешиванием. Фильтрование и концентрирование в вакууме привело к получению продукта в виде маслянистого желтого твердого вещества (14,76 г). Аналогичным образом проводили четвертую экстракцию, но в этом случае pH водного слоя доводили до >10. Продукт, полученный в результате данной экстракции, представлял собой белое твердое вещество (1,9 г). Суммарный выход: 16,61 г, 64,79 ммоль, 92%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95 (дд,  $J=9,0, 5,6$  Гц, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 3H), 3,38-3,27 (м, 2H), 2,6-2,2 (сильно уш. с, 2H), 2,07 (дд,  $J=13,0, 7,6$  Гц, 1H), 1,78-1,71 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-(3R)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата, (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоксилатной соли (P4).*

Раствор С6 (16,61 г, 64,79 ммоль) в этаноле (400 мл) нагревали до 63°C и порционно обрабатывали (2R)-5-оксопирролидин-2-карбоновой кислотой (7,78 г, 60,3 ммоль). Затем реакционную смесь извлекали из нагревающей бани и оставляли для охлаждения на ночь. Смесь охлаждали до 12°C в ледяной бане и фильтровали. Собранные твердые вещества промывали холодным этанолом (2x50 мл), а затем диэтиловым эфиром (100 мл), с получением продукта в виде бледно-желтого твердого вещества (19,2 г). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме, удаляя примерно 400 мл растворителей. Тонкая линия твердого вещества образовалась на внутренней поверхности колбы. Вращением колбы это вещество вновь смывали в оставшиеся растворители; добавляли диэтиловый эфир (100 мл), и смесь охлаждали в ледяной бане с перемешиванием. Через примерно 15 минут смесь фильтровали, и собранные твердые вещества промывали диэтиловым эфиром (100 мл), с получением дополнительного продукта в виде желтого твердого вещества (1,5 г). Суммарный выход: 20,7 г, 53,7 ммоль, 89%.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  4,16 (дд,  $J=8,9, 5,9$  Гц, 1H), 4,11 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,4, 5,8$  Гц, 1H), 4,09-4,03 (м, 1H), 3,93 (дд,  $J=10,3, 3,1$  Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 3,46-3,30 (м, 2H), 2,53-2,36 (м, 4H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,85 (дд,  $J=14,1, 4,6$  Гц, 1H), 1,82-1,72 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,59 (ддд, половина паттерна АВХУ,  $J=18, 9, 4,5$  Гц, 1H), 1,43 (с, 9H).

*Конверсия P4 в P2 для подтверждения абсолютной стереохимии.*

Небольшой образец P4 дериватизировали путем проведения реакции с бензолсульфонилхлоридом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия в течение 1 часа при 40°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, и растворитель удаляли из экстракта в потоке азота. Анализ методом хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (колонка: Chiral Technologies Chiralcel OJ-H, 5 мкм; подвижная фаза А: диоксид углерода; подвижная фаза В: метанол; градиент: от 5% до 60% В) показал, что продукт имеет энантиомерный избыток >99%. Инжекция в тех же условиях образцов P2 и С4 (смотри препарат P2) позволила установить, что продукт дериватизации идентичен P2, абсолютную конфигурацию которого определяли рентгеноструктурным кристаллографическим анализом (смотри выше).

*Усовершенствованный синтез трет-бутил-(3R)-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-*

*8-карбоксилата (С6).*

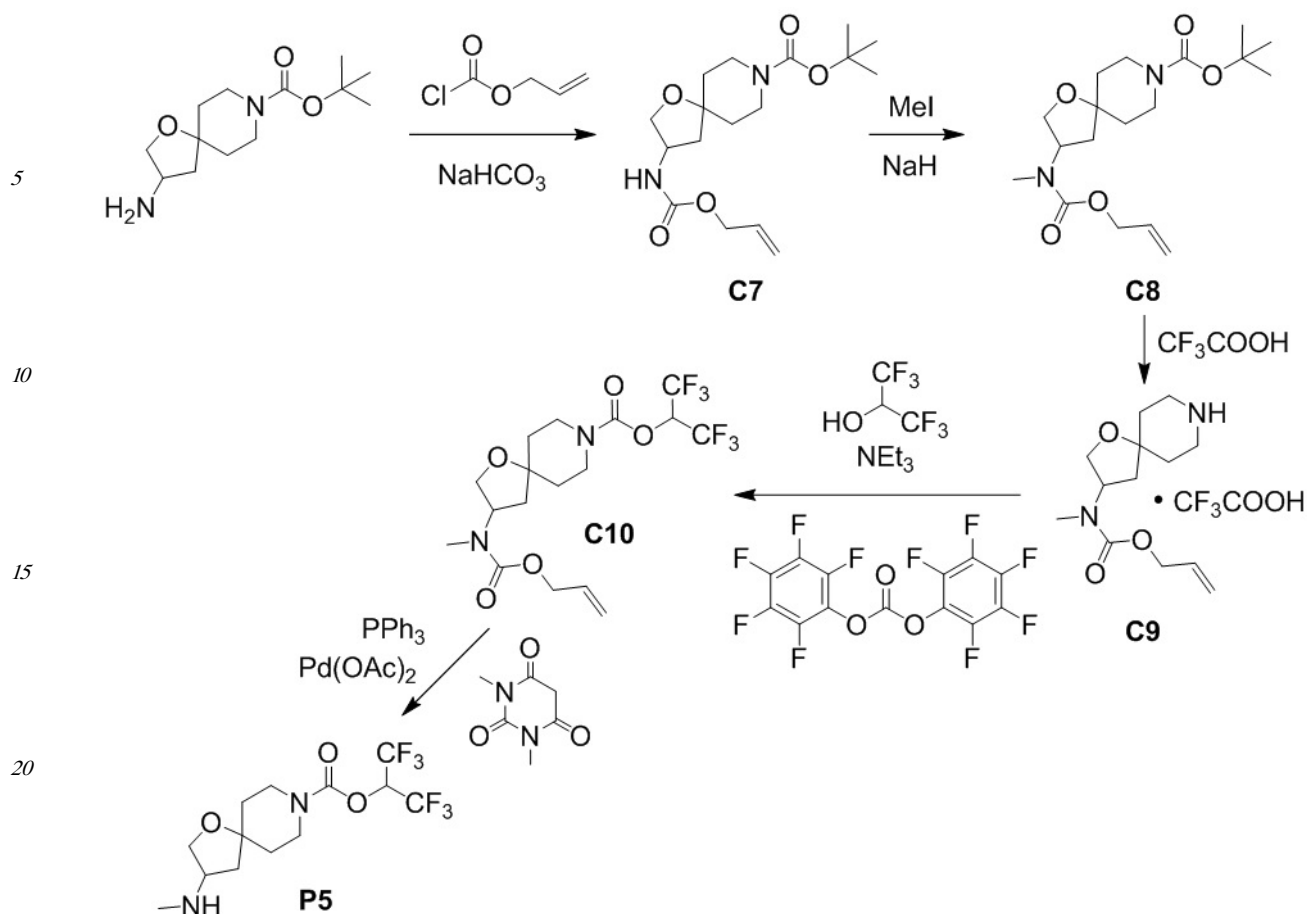
Готовили буферный раствор с рН 8,0, содержащий 0,1 М водный фосфат калия. Готовили маточный раствор субстрата следующим образом: *трет*-бутил-3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (4,00 г, 15,7 ммоль) растворяли в

диметилсульфоксиде (4 мл); для растворения потребовалось небольшое нагревание. Водный раствор пропан-2-амин, гидрохлоридной соли, (4,0 М; 9,80 мл, 39,2 ммоль) объединяли с калий-фосфатным буфером (63,8 мл). Затем медленно в течение 2 минут добавляли раствор субстрата. После перемешивания смеси в течение ночи добавляли

АТА-200 трансаминазу Codex<sup>®</sup> (партия D11099; 320 мг) и пиридоксаль-5'-фосфат моногидрат (40 мг, 0,16 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 35°C с продувкой азотом (50 мл/минуту) через иглу, помещенную над поверхностью реакционной смеси. Затем рН доводили до 3,2 добавлением водного раствора хлористоводородной кислоты (12 М, примерно 500 мкл), полученную смесь обрабатывали диатомовой землей (2,6 г) и этилацетатом (50 мл), и перемешивали в течение 30 минут. Смесь фильтровали через слой диатомовой земли (предварительно смоченной 1,3 г воды), и рН водного слоя фильтрата доводили до 10,2 добавлением водного раствора гидроксида натрия (25%; примерно 3,5 мл). Проводили несколько экстракций *трет*-бутилметиловым эфиром (50 мл), с повторной корректировкой рН водного слоя до 10,2 между экстракциями. После 4 экстракций органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. {Растворы данного типа, либо в *трет*-бутилметилом эфире, либо в 2-метилтетрагидрофуране, как правило, используют непосредственно в последующих реакциях; концентрацию С6 определяли путем удаления растворителя из конкретного объема раствора и определения массы осадка}. Концентрирование в вакууме привело к получению продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 1,85 г, 7,22 ммоль, 46%. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,94 (дд, J=8,8, 5,7 Гц, 1Н), 3,67-3,51 (м, 3Н), 3,49 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1Н), 3,39-3,26 (м, 2Н), 2,06 (дд, J=12,9, 7,4 Гц, 1Н), 1,77-1,42 (м, 5Н), 1,45 (с, 9Н).

*Препарат Р5*

*1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(метиламино)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (Р5)*



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-{[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C7).

Проп-2-ен-1-илхлорформиат (8,06 г, 66,9 ммоль) добавляли по каплям к имеющему температуру 0°C раствору трет-бутил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (15,3 г, 59,7 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (240 мл) и водного раствора бикарбоната натрия (80 мл), и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение 2,5 часов. Реакционную смесь объединяли с аналогичной смесью для реакции, проводимой с использованием трет-бутил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (1,0 г, 3,9 ммоль), и смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Водный осадок экстрагировали этилацетатом (250 мл), органический слой последовательно промывали водой (2×150 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире) привела к получению продукта в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 14,0 г, 41,1 ммоль, 65%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,98-5,86 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 4,94-4,84 (уш. м, 1H), 4,56 (уш. д, J=5,5 Гц, 2H), 4,38-4,27 (уш. м, 1H), 4,00 (дд, J=9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,67 (уш. дд, J=9,8, 4,3 Гц, 1H), 3,66-3,54 (уш. м, 2H), 3,37-3,25 (м, 2H), 2,14 (дд, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 1,73-1,57 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,56-1,47 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-3-{метил[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C8).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 2,11 г, 52,8 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C7 (9,0 г, 26 ммоль) в N,N-диметилформамиде

(250 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после чего по каплям добавляли иодметан (9,38 г, 66,1 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться от 0°C до комнатной температуры в течение 1,5 часов. Затем ее объединяли с аналогичной реакционной смесью, полученной из С7 (100 мг, 0,29 ммоль), вливали в ледяную воду (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои последовательно промывали водой (3×150 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и осадок очищали хроматографией на силикагеле (элюент: 4:1 смесь петролейный эфир/этилацетат), получая продукт в виде бледно-коричневого масла. Суммарный выход: 9,0 г, 25 ммоль, 95%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,00-5,89 (м, 1H), 5,34-5,27 (м, 1H), 5,25-5,20 (м, 1H), 5,10-4,86 (уш. м, 1H), 4,60 (дд, J=5,5, 1,5, 1,0 Гц, 2H), 3,94 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,5, 7,5 Гц, 1H), 3,76 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,8, 5,3 Гц, 1H), 3,68-3,53 (уш. м, 2H), 3,38-3,23 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,09 (дд, J=13,0, 9,0 Гц, 1H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,52-1,42 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

*Стадия 3. Синтез проп-2-ен-1-илметил(1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)карбамата, трифторацетатной соли (С9).*

Трифторуксусную кислоту (20 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору С8 (6,0 г, 17 ммоль) в дихлорметане (60 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Удаление растворителя в вакууме привело к получению продукта (6,2 г) в виде бледно-коричневой смолы, часть из которой использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС *m/z* 255,2 [M+H]<sup>+</sup>.

*Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-{метил[(проп-2-ен-1-илокси)карбонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (С10).*

Бис(пентафторфенил)карбонат (6,10 г, 15,5 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,60 г, 15,5 ммоль) в ацетонитриле (60 мл). Добавляли триэтиламин (7,83 г, 77,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем при 28°C в течение 2 часов, получая раствор А.

Тем временем, триэтиламин (2,5 г, 25 ммоль) медленно добавляли к имеющему температуру 0°C раствору С9 (из предыдущей стадии; 3,1 г, ≤8,5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл). После этого реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C, добавляли раствор А, и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 26°C на 18 часов. Затем ее концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 10% этилацетата в петролейном эфире), с получением продукта в виде бледно-желтого масла. На основании результатов анализа <sup>1</sup>H ЯМР было решено, что данный материал существует в виде смеси ротамеров. Выход: 3,5 г, 7,8 ммоль, 92% за две стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,01-5,89 (м, 1H), 5,76 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 5,08-4,90 (уш. м, 1H), 4,64-4,58 (м, 2H), 4,01-3,77 (м, 3H), 3,78 (дд, J=10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,48-3,27 (м, 2H), [2,89 (с) и 2,88 (с), всего 3H], [2,17-2,08 (м) и 2,10 (дд, J=13,6, 9,0 Гц), всего 1H], 1,88-1,67 (м, 4H), 1,57-1,44 (м, 1H).

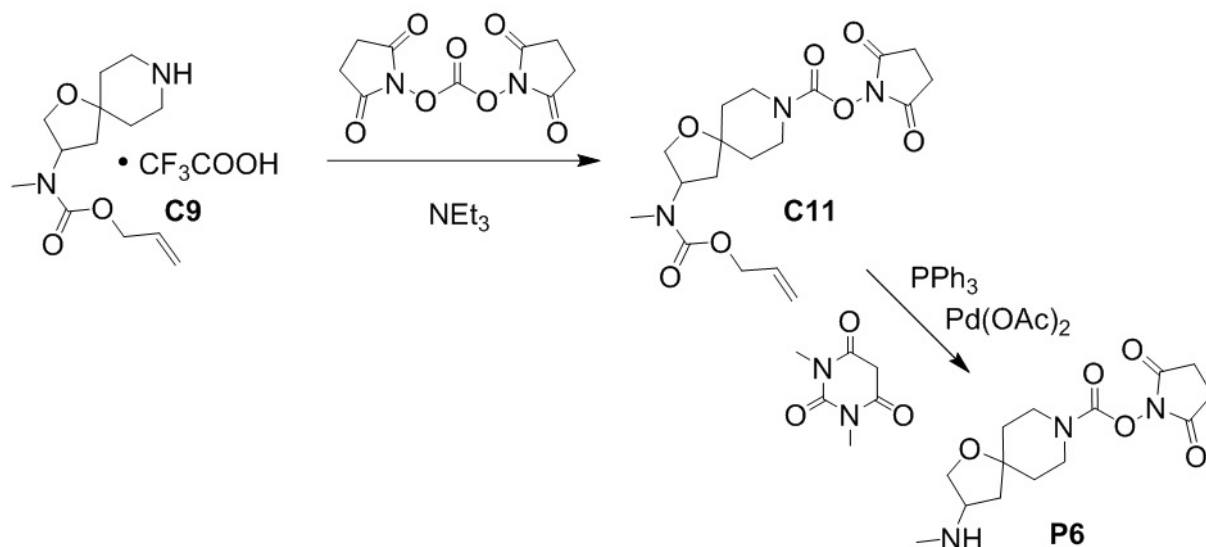
*Стадия 5. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(метиламино)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (Р5).*

К раствору С10 (3,30 г, 7,36 ммоль), 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (2,30 г, 14,7 ммоль) и трифенилфосфина (579 мг, 2,21 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли ацетат палладия (II) (165 мг, 0,735 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего ее концентрировали в

вакууме. Очистка хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире, с последующей второй хроматографической очисткой с использованием градиента от 0% до 10% метанола в дихлорметане) привела к получению продукта в виде коричневой смолы. Выход: 2,4 г, 6,6 ммоль, 90%. ЖХМС  $m/z$  365,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), характерные пики:  $\delta$  5,75 (септет,  $J=6,1$  Гц, 1H), 4,04-3,91 (м, 1H), 3,90-3,71 (уш. м, 3H), 2,47 (уш. с, 3H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,91-1,47 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Препарат Р6

1-({[3-(метиламино)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил]карбонил}окси)пирролидин-2,5-дион (Р6)



Стадия 1. Синтез проп-2-ен-1-ил-(8-{{(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси}карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)метилкарбамата (C11).

К имеющему температуру 0°C раствору C9 (из стадии 3 получения препарата P5; 3,1 г,  $\leq 8,5$  ммоль) и триэтиламина (2,55 г, 25,2 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли  $N,N'$ -дисукцинимидилкарбонат (3,23 г, 12,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться от 0°C до комнатной температуры в течение 18 часов, после чего ее концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 17% до 50% этилацетата в петролейном эфире). Полученный материал растворяли в этилацетате (80 мл), последовательно промывали хлористоводородной кислотой (0,5 М; 4×30 мл), водой (30 мл), водным раствором бикарбоната натрия (2×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), затем сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 3,0 г, 7,6 ммоль, 89% за две стадии. ЖХМС  $m/z$  396,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,01-5,89 (м, 1H), 5,35-5,27 (м, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 5,08-4,88 (уш. м, 1H), 4,63-4,58 (м, 2H), 3,99-3,74 (м, 4H), 3,55-3,25 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,83 (с, 4H), 2,10 (дд,  $J=13,0, 9,0$  Гц, 1H), 1,94-1,59 (м, 4H), 1,72 (дд,  $J=13,0, 7,0$  Гц, 1H).

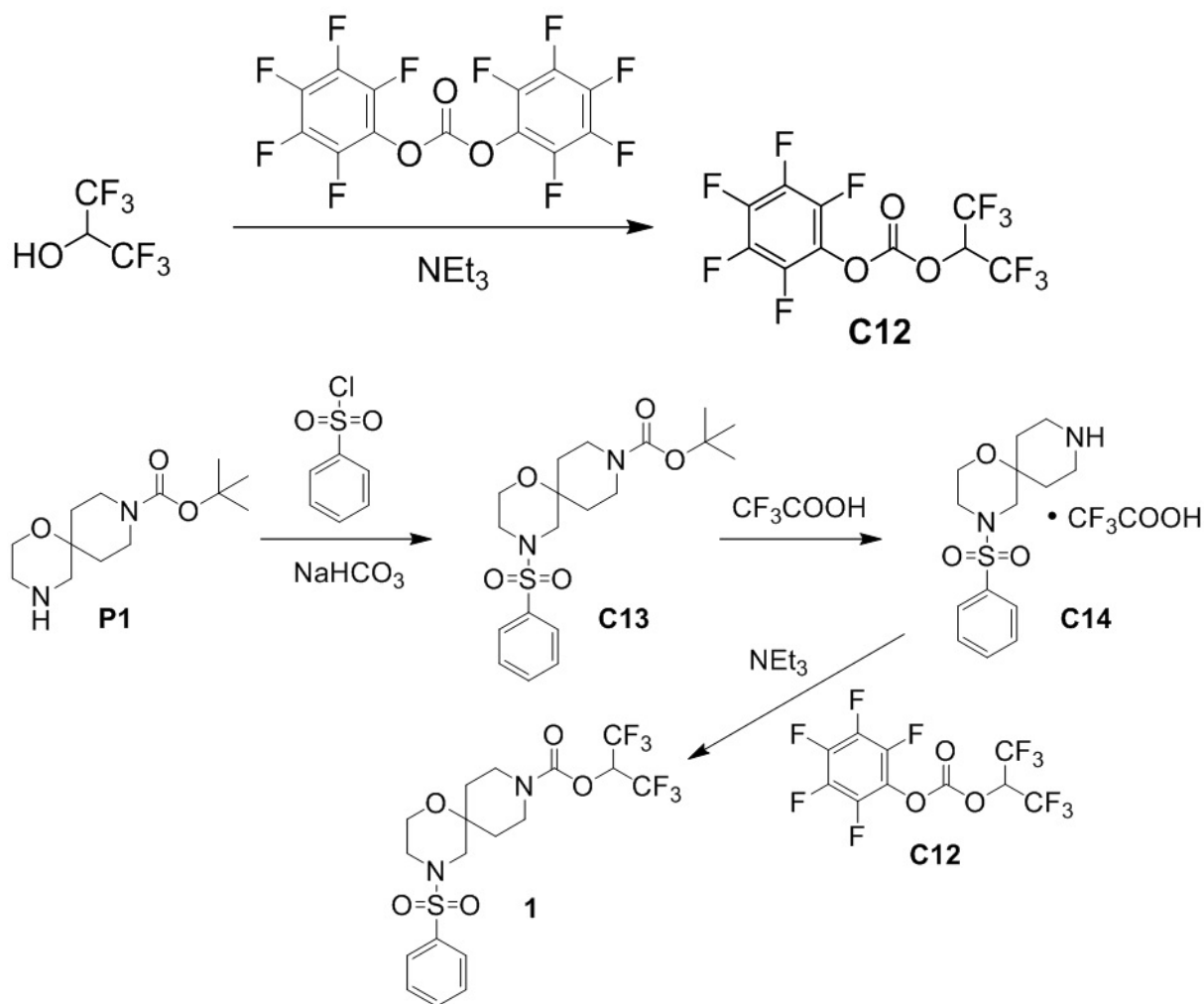
Стадия 2. Синтез 1-({[3-(метиламино)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил]карбонил}окси)пирролидин-2,5-диона (Р6).

К раствору C11 (2,8 г, 7,1 ммоль), 1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-триона (2,21 г, 14,2 ммоль) и трифенилфосфина (557 мг, 2,12 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли ацетат палладия (II) (159 мг, 0,708 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего ее концентрировали в вакууме

и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 100% этилацетата в петролейном эфире, с последующей второй хроматографической очисткой с использованием градиента от 0% до 10% метанола в дихлорметане), с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества. Согласно результатам анализов ЖХМС и  $^1\text{H}$  ЯМР, данный материал содержал примеси. Выход: 2,0 г, 6,4 ммоль, 90%. ЖХМС  $m/z$  312,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), характерные пики:  $\delta$  3,98 (дд,  $J=9,5$ , 6,0 Гц, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,08 (дд,  $J=13,0$ , 7,5 Гц, 1H), 1,89-1,56 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 1

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат (1)



#### Стадия 1. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-пентафторфенилкарбоната (C12).

Бис(пентафторфенил)карбонат (112 мг, 0,284 ммоль) добавляли к имеющему температуру  $15^\circ\text{C}$  раствору 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (47,9 мг, 0,285 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), и смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли триэтиламин (144 мг, 1,42 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут, затем перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Полученный раствор C12 использовали непосредственно в стадии 4. Для последующего синтеза, описанного в настоящем документе, в котором используют C12, этот материал получали в соответствующем масштабе, и реакционный раствор C12 использовали непосредственно в реакции сочетания.



*Стадия 2. Синтез трет-бутил-4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (C13).*

Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1,5 мл) и бензолсульфонилхлорида (44,8 мг, 0,254 ммоль) порционно добавляли к раствору P1 (50 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После перемешивания реакционной смеси при 15°C в течение 16 часов, ее экстрагировали дихлорметаном (2×3 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 1:1 смесь петролейный эфир/этилацетат), с получением продукта в виде бесцветной смолы.

Выход: 76 мг, 0,19 ммоль, 95%. ЖХМС  $m/z$  419,1  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,75 (уш. д,  $J=7$  Гц, 2H), 7,64 (уш. дд, половина паттерна АВХ,  $J=7,5$ , 7,0 Гц, 1H), 7,57 (уш. дд, половина паттерна АВХ,  $J=7,5$ , 7,5 Гц, 2H), 3,81-3,65 (уш. м, 2H), 3,79 (дд,  $J=5,0$ , 5,0 Гц, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 3,10-2,64 (уш. м, 4H), 1,98-1,79 (уш. м, 2H), 1,54-1,45 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

*Стадия 3. Синтез 4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли (C14).*

Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору C13 (74 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (4 мл), и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Удаление растворителей в вакууме привело к получению продукта в виде бесцветного масла, который был непосредственно перенесен в следующую стадию. ЖХМС  $m/z$  296,8  $[M+H]^+$ .

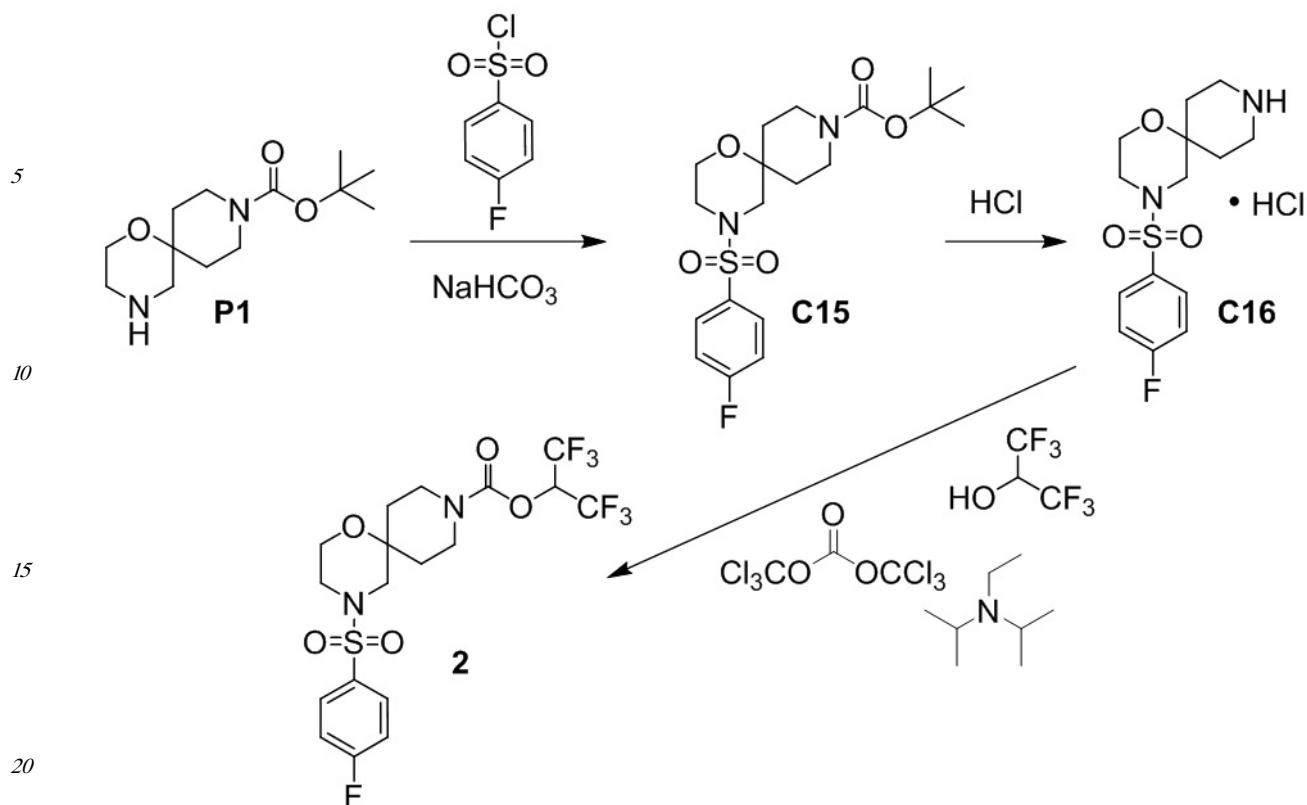
*Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (1).*

К имеющему температуру 0°C раствору C14 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,19$  ммоль, трифторацетатная соль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли триэтиламин (96,1 мг, 0,950 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут. Соединение C12 [из стадии 1, в виде сырой реакционной смеси в ацетонитриле (2 мл); 0,284 ммоль] добавляли по каплям к холодному раствору, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение нескольких минут, затем перемешивали при 15°C в течение 2 дней.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 58% до 78% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 16,8 мг, 34,3 мкмоль, 18% за 2 стадии. ЖХМС  $m/z$  491,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,77-7,72 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 5,76 (септет,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,79 (дд,  $J=5,0$ , 5,0 Гц, 2H), 3,33-3,18 (м, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,80 (АВ кватер,  $J_{AB}=11,5$  Гц,  $\Delta\nu_{AB}=15,2$  Гц, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,59-1,45 (м, 2H).

*Пример 2*

*1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат (2)*



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (C15).

4-фторбензолсульфонилхлорид (4,18 г, 21,5 ммоль) порционно добавляли к смеси P1 (5,0 г, 20 ммоль), насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (55 мл) и дихлорметана (195 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 10% метанола в дихлорметане) привела к получению продукта в виде белой пены. Выход: 8,4 г, 20 ммоль, количественно. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79-7,73 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 3,8-3,66 (м, 2H), 3,79 (дд, J=5,0, 5,0 Гц, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 3,08-2,89 (м, 2H), 2,89-2,67 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, гидрохлоридной соли (C16).

Смесь C15 (150 мг, 0,362 ммоль) и раствора хлорида водорода в этилацетате (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего реакционную смесь концентрировали в вакууме. Осадок промывали трет-бутилметилэфиром (50 мл), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 105 мг, 0,299 ммоль, 83%. ЖХМС *m/z* 315,1 [M+H]<sup>+</sup>.

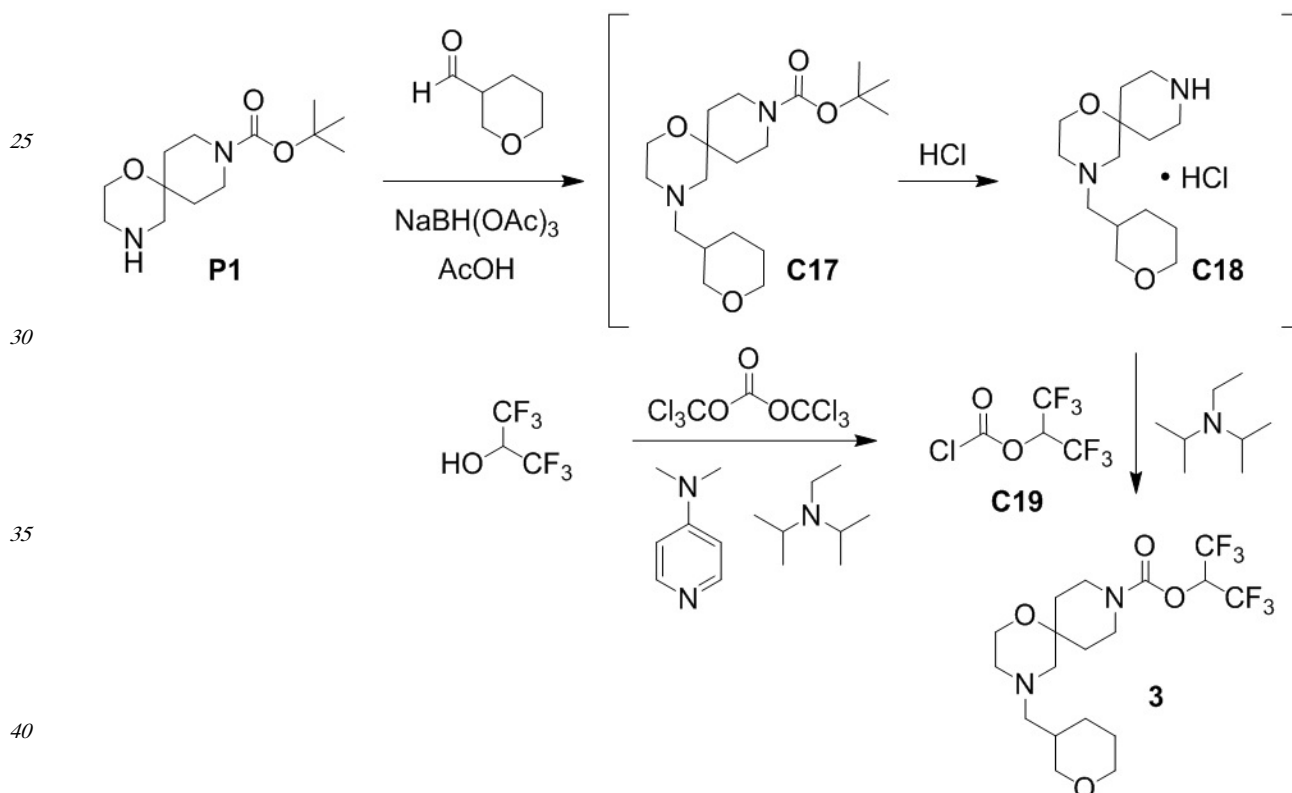
Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (2).

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (3,00 г, 17,9 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору бис(трихлорметил)карбоната (1,75 г, 5,90 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,99 г, 23,1 ммоль) в дихлорметане (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 14 часов. Часть этой реакционной смеси (1 мл, ~0,6 ммоль) медленно добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C16 (105 мг,

0,299 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (45 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (10 мл).  
 Большее количество *N,N*-диизопропилэтиламина (45 мг, 0,35 ммоль) добавляли  
 медленно, пока реакционная смесь оставалась при температуре 0°C, после чего  
 реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре.  
 5 Затем ее осторожно добавляли в ледяную воду, pH полученной смеси доводили до 7  
 путем добавления разбавленной хлористоводородной кислоты, и экстрагировали  
 дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои последовательно  
 промывали водой (15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл),  
 сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок  
 10 очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18, 10 мкм;  
 подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил;  
 градиент: от 45% до 75% В), с получением продукта в виде твердого вещества. Выход:  
 65,0 мг, 0,123 ммоль, 41%. ЖХМС  $m/z$  509,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79-  
 7,73 (м, 2H), 7,26 (уш. дд,  $J=8,6, 8,4$  Гц, 2H), 5,76 (септет,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 2H),  
 15 3,80 (дд,  $J=5,1, 4,8$  Гц, 2H), 3,33-3,18 (м, 2H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,80 (AB кватер,  $J_{AB}=11,4$   
 Гц,  $\Delta\nu_{AB}=14,5$  Гц, 2H), 2,06-1,97 (м, 2H), 1,6-1,45 (м, 2H, предположительно; частично  
 скрыто пиком воды).

### Пример 3

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-  
 20 диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат (3)



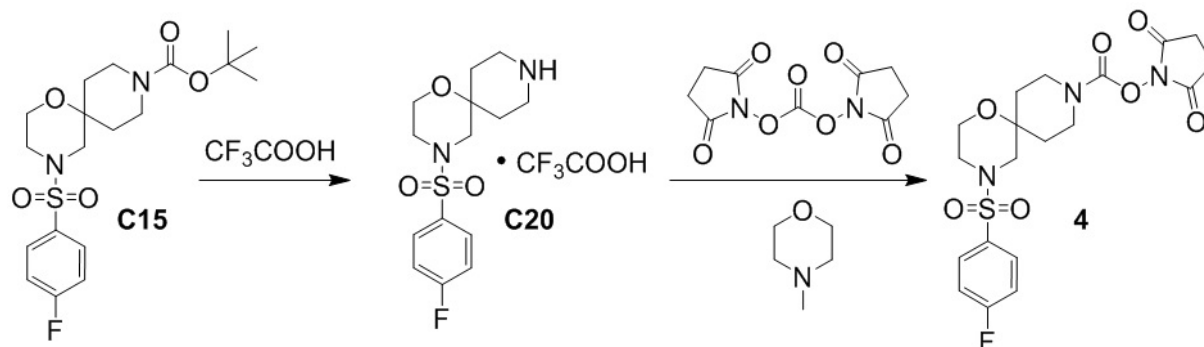
Данный синтез проводили в формате библиотеки. Смесь тетрагидро-2H-пиран-3-  
 карбальдегида (163 мкмоль, 1,3 экв.) и P1 [0,125 М раствор в (0,0125 М растворе уксусной  
 45 кислоты в 1,2-дихлорэтане); 1,0 мл, 125 мкмоль, 1,0 экв.] встряхивали при 30°C в течение  
 16 часов в закрытом флаконе, после чего добавляли триацетоксиборогидрид натрия  
 (250 мкмоль, 2,0 экв.), и встряхивание продолжали при 30°C в течение дополнительных  
 16 часов. Растворитель удаляли с использованием выпарного аппарата SpeedVac, и  
 осадок очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле, с

получением С17 (трет-бутил-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата). Этот материал растворяли в метаноле (500 мкл), обрабатывали хлоридом водорода в метаноле (4,0 М; 1,0 мл, 4,0 ммоль) и встряхивали при 30°C в течение 2 часов. Концентрирование с использованием выпарного аппарата SpeedVac привело к получению промежуточного соединения С18 (4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, гидрохлоридной соли). В отдельном флаконе раствор бис(трихлорметил)карбоната (0,33 экв.) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1,0 экв.), 4-(диметиламино)пиридина (0,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (1,0 экв.) в дихлорметане (1,0 мл), и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 0°C на 30 минут, затем при 30°C на 16 часов, с получением раствора С19 (1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-хлорформиата).

С18, синтезированный, как описано выше, растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (4,0 экв.). Добавляли раствор С19, синтезированного, как описано выше, и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 30°C на 16 часов. После удаления летучих соединений с использованием выпарного аппарата SpeedVac осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18, 8 мкм; подвижная фаза А: гидроксид аммония в воде, рН 10; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 53% до 93% В), с получением продукта. Выход: 6,1 мг, 14 мкмоль, 11%. ЖХМС  $m/z$  449  $[M+H]^+$ . Время удержания 2,75 минут (аналитические условия, колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 минут; от 5% до 100% В за 3,4 минуты; скорость потока: 0,8 мл/минуту).

#### Пример 4

1-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил)окси]пирролидин-2,5-дион (4)



Стадия 1. Синтез 4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли (C20).

Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к раствору С15 (100 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (12 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрирование в вакууме привело к получению продукта в виде желтой смолы, часть которой использовали непосредственно в следующей стадии.

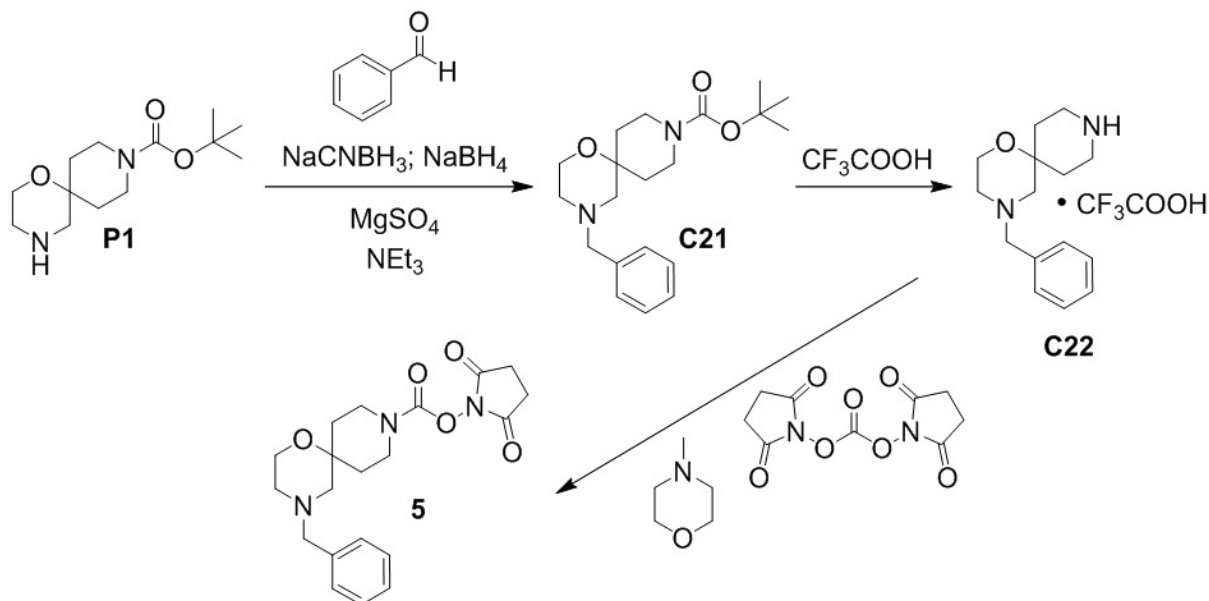
Стадия 2. Синтез 1-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил)окси]пирролидин-2,5-диона (4).

4-метилморфолин (37 мг, 0,37 ммоль) и C20 (половину материала из предыдущей стадии; ≤0,12 ммоль) добавляли к раствору N,N'-дисукцинимидилкарбоната (31 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной

температуре в течение ночи ее концентрировали в вакууме и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 10:1 смесь дихлорметан/метанол), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 16 мг, 35 мкмоль, 29% за две стадии. ЖХМС  $m/z$  477,9  $[M+Na]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,81-7,74 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,91-3,82 (м, 1H), 3,80 (дд,  $J=5,0, 4,5$  Гц, 2H), 3,41-3,31 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,07-2,95 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 2H), 2,83 (с, 4H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,70-1,53 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 5

1-{[(4-бензил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил]окси}пирролидин-2,5-дион (5)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-4-бензил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата (C21).

К имеющей температуру 28°C суспензии P1 (80 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (1,5 мл) добавляли бензальдегид (66 мг, 0,62 ммоль), сульфат магния (113 мг, 0,939 ммоль), цианоборогидрид натрия (98,1 мг, 1,56 ммоль) и триэтиламин (253 мг, 2,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 14 часов, после чего ее обрабатывали дополнительным количеством цианоборогидрида натрия (100 мг, 1,59 ммоль), и перемешивание продолжали при 45°C в течение 16 часов. На данном этапе, поскольку результаты ЖХМС-анализа показывали постоянное присутствие промежуточного имина, добавляли борогидрид натрия (35,4 мг, 0,936 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 45°C в течение дополнительных 16 часов ее фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 10% метанола в дихлорметане), с получением нечистого продукта в виде белого твердого вещества. Этот материал переносили непосредственно в следующую стадию. ЖХМС  $m/z$  347,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. Синтез 4-бензил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли (C22).

Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C21 (из предыдущей стадии,  $\leq 0,31$  ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 2 часов, после чего ее концентрировали в вакууме, с получением продукта в виде желтой смолы. Этот материал переносили непосредственно

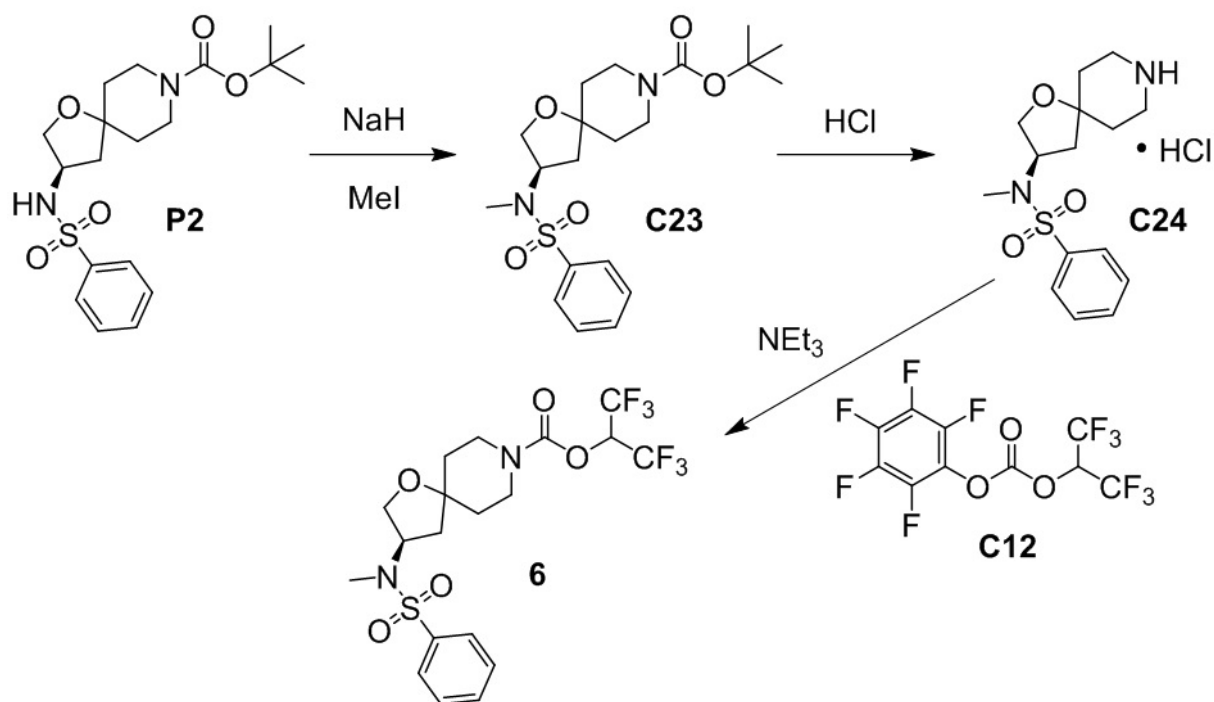
в следующую стадию. ЖХМС  $m/z$  278,9  $[M+Na^+]$ .

Стадия 3. Синтез 1- $\{[(4\text{-бензил-1-окса-4,9-дiazаспиро}[5,5]\text{ундек-9-ил})\text{карбонил}]\text{окси}\}$  пирролидин-2,5-диона (5).

4-метилморфолин (117 мг, 1,16 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C22 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,31$  ммоль) в дихлорметане (2 мл). Добавляли  $N,N'$ -дисуццинимидилкарбонат (119 мг, 0,464 ммоль), и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при 28°C на 16 часов, после чего ее разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 $\times$ 15 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксид аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 35% до 55% В) привела к получению продукта в виде бесцветной смолы. Выход: 4,2 мг, 11 мкмоль, 4% за 3 стадии. ЖХМС  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35-7,24 (м, 5H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,75 (дд,  $J=4,8, 4,8$  Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,32-3,22 (м, 1H), 2,81 (с, 4H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,24 (с, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,6-1,42 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 6

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (6)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C23).

Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 80,7 мг, 2,02 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору P2 (400 мг, 1,01 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Раствор иодметана (186 мг, 1,31 ммоль) в  $N,N$ -диметилформамиде (0,5 мл) медленно добавляли к охлажденной реакционной смеси, которую затем оставляли с перемешиванием при комнатной температуре на 16 часов. ЖХМС реакционной смеси:  $m/z$  433,1  $[M+Na^+]$ . После разбавления водой (70 мл) смесь экстрагировали этилацетатом (4 $\times$ 30 мл), и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 50% этилацетата в петролейном эфире) привела к получению продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 390 мг, 0,950 ммоль, 94%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79 (уш. д,  $J=8$  Гц, 2H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,54 (уш. дд, половина паттерна ABX,  $J=7,5$ , 7,5 Гц, 2H), 4,75-4,65 (м, 1H), 3,79 (дд,  $J=10,0$ , 7,5 Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,56 (дд,  $J=10,0$ , 5,0 Гц, 1H), 3,28-3,14 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 1,88 (дд,  $J=13,6$ , 9,0 Гц, 1H), 1,64-1,55 (м, 3H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,42-1,33 (м, 1H).

*Стадия 2. Синтез N-метил-N-[(3R)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]бензолсульфонамида, гидрохлоридной соли (C24).*

Раствор хлорида водорода в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли к раствору C23 (385 мг, 0,938 ммоль) в дихлорметане (8 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Затем ее концентрировали при пониженном давлении, с получением сырого продукта (350 мг) в виде белого твердого вещества. Части данного материала использовали непосредственно для синтеза в примерах 6 и 7, без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,86 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 4,76-4,68 (м, 1H), 3,82 (дд,  $J=10,3$ , 7,3 Гц, 1H), 3,59 (дд,  $J=10,5$ , 5,0 Гц, 1H), 3,23-3,12 (м, 4H), 2,77 (с, 3H), 2,01-1,85 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,60 (дд,  $J=13,6$ , 7,0 Гц, 1H).

Другую часть сырого продукта (110 мг) использовали для нейтрализации и очистки следующим образом. Данный материал растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали ионообменной смолой Amberlyst A-21 (400 мг; предварительно промытой 20 мл метанола); полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Waters XBridge C18 OBD, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, содержащая 0,05% гидроксида аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 5% до 95% В), с получением свободного основания C24 в виде коричневого масла. Скорректированный общий выход, на основании очищенного нейтрализованного продукта (свободного основания C24): 60,8 мг, 0,196 ммоль, 67%. ЖХМС свободного основания C24:  $m/z$  310,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР свободного основания C24: (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,86-7,81 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 4,73-4,64 (м, 1H), 3,79 (дд,  $J=10,3$ , 7,3 Гц, 1H), 3,54 (дд,  $J=10,0$ , 5,0 Гц, 1H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,90-2,81 (м, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,92 (дд,  $J=13,6$ , 9,0 Гц, 1H), 1,77-1,67 (м, 3H), 1,58-1,49 (м, 1H), 1,49 (дд,  $J=13,6$ , 7,0 Гц, 1H).

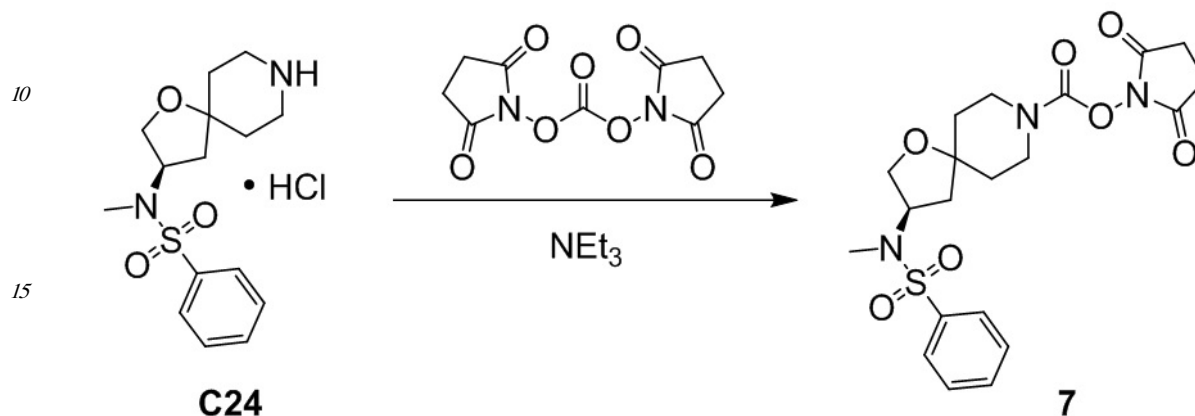
*Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (6).*

Раствор C24 (из предыдущей стадии; 130 мг,  $\leq 0,347$  ммоль) и триэтиламина (240 мг, 2,37 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли по каплям к имеющему температуру 0°C раствору C12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,68 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов ее обрабатывали дополнительным количеством C12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,68 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 20 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме, и осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Daiso C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 30% до 60% В), с получением продукта в виде бесцветного масла. Выход: 91,6 мг, 0,182 ммоль, 52% за 2 стадии. ЖХМС  $m/z$  527,1  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,85-

7,80 (м, 2H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 6,09 (септет,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,74-4,66 (м, 1H), 3,80 (дд,  $J=10,0$ , 7,3 Гц, 1H), 3,76-3,66 (м, 2H), 3,55 (дд,  $J=10,0$ , 5,0 Гц, 1H), 3,42-3,24 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 2,76 (с, 3H), 1,92 (дд,  $J=13,6$ , 9,0 Гц, 1H), 1,74-1,61 (м, 3H), 1,52 (дд,  $J=13,6$ , 6,8 Гц, 1H), 1,51-1,39 (м, 1H).

5 **Пример 7**

*N*-[(3*R*)-8-[[*(2,5*-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]-*N*-метилбензолсульфонамид (7)

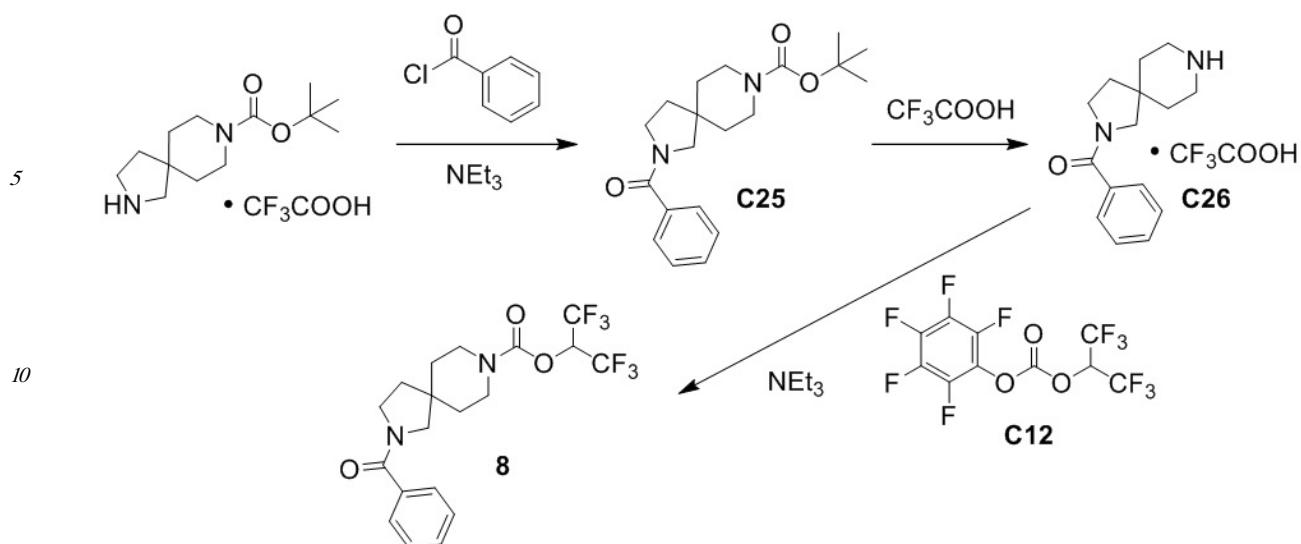


Триэтиламин (166 мг, 1,64 ммоль) добавляли к имеющей температуру 0°C смеси C24 (из стадии 2 примера 6; 90 мг,  $\leq 0,243$  ммоль) и *N,N'*-дисукцинимидилкарбоната (66,1 мг, 0,258 ммоль) в ацетонитриле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Daiso C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 32% до 62% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 56,3 мг, 0,125 ммоль, 51% за 2 стадии. ЖХМС  $m/z$  474,0  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,86-7,81 (м, 2H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 4,75-4,66 (м, 1H), 3,87-3,75 (уш. м, 1H), 3,82 (дд,  $J=10,0$ , 7,3 Гц, 1H), 3,74-3,65 (уш. м, 1H), 3,57 (дд,  $J=10,0$ , 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,3 (уш. м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 2,80 (с, 4H), 2,77 (с, 3H), 1,93 (дд,  $J=13,6$ , 9,0 Гц, 1H), 1,81-1,67 (уш. м, 3H), 1,64-1,47 (уш. м, 1H), 1,53 (дд,  $J=13,4$ , 6,6 Гц, 1H).

**Пример 8**

*1,1,1,3,3,3*-гексафторпропан-2-ил-2-бензоил-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (8)





**Стадия 1. Синтез трет-бутил-2-бензоил-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C25).**

Бензоилхлорид (155 мг, 1,10 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору трет-бутил-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата, трифторацетатной соли (300 мг, 0,847 ммоль), и триэтиламина (257 мг, 2,54 ммоль) в дихлорметане (8 мл), реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часов. После удаления летучих соединений при пониженном давлении осадок очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 17% до 33% этилацетата в петролейном эфире), с получением продукта в виде бесцветной смолы. На основании результатов анализа <sup>1</sup>H ЯМР было решено, что данный материал существует в виде смеси ротамеров. Выход: 250 мг, 0,726 ммоль, 86%. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,47 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 3H), 3,74 (дд, J=7,5, 7,0 Гц, 1H), 3,64-3,49 (м, 3H), 3,42-3,26 (м, 4H), [1,87 (дд, J=7,5, 7,0 Гц) и 1,78 (дд, J=7,0, 7,0 Гц), всего 2H], 1,68-1,5 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды), [1,48 (с) и 1,44 (с), всего 9H].

**Стадия 2. Синтез 2,8-дiazаспиро[4,5]дек-2-ил(фенил)метанона, трифторацетатной соли (C26).**

Трифторуксусную кислоту (1,0 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C25 (150 мг, 0,435 ммоль) в дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (29°C) в течение 5 часов, после чего ее концентрировали в вакууме. Продукт получали в виде бледно-желтой смолы, которую использовали непосредственно в следующей стадии.

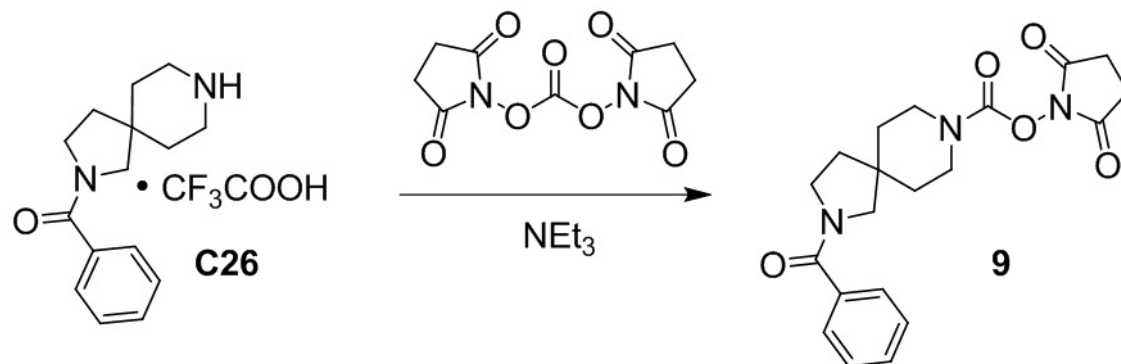
**Стадия 3. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-бензоил-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (8).**

Триэтиламин (176 мг, 1,74 ммоль) медленно добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C26 (из предыдущей стадии; ≤0,435 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). После перемешивания смеси в течение 30 минут при 0°C добавляли C12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 26°C в течение 18 часов. Затем ее концентрировали в вакууме, и осадок растворяли в этилацетате (20 мл), последовательно промывали водой (2×10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 40% до 60% В) привела к получению

продукта в виде бесцветной смолы. На основании результатов анализа  $^1\text{H}$  ЯМР было решено, что данный материал существует в виде смеси ротамеров. Выход: 129 мг, 0,294 ммоль, 68% за 2 стадии. ЖХМС  $m/z$  439,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55-7,38 (м, 5H), 5,82-5,67 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 2H), [3,60 (с) и 3,32 (с), всего 2H], 3,59-3,39 (м, 4H), [1,91 (дд,  $J=7,5$ , 7,5 Гц) и 1,82 (дд,  $J=7,5$ , 7,0 Гц), всего 2H], 1,77-1,49 (уш. м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 9

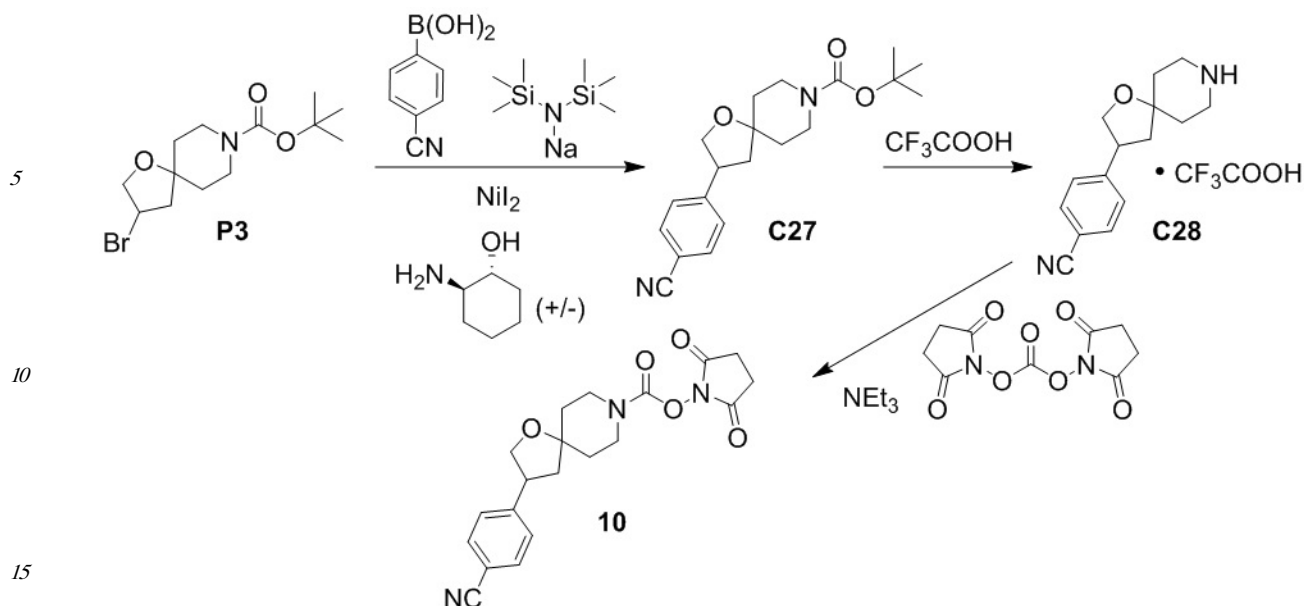
1-{[(2-бензоил-2,8-дiazаспиро[4,5]дек-8-ил)карбонил]окси}пирролидин-2,5-дион (9)



К имеющему температуру  $0^\circ\text{C}$  раствору C26 (104 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (88,1 мг, 0,871 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли  $N,N'$ -дисукцинимидилкарбонат (112 мг, 0,437 ммоль), реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры ( $26^\circ\text{C}$ ) и перемешивали в течение 18 часов. После удаления растворителя в вакууме осадок растворяли в этилацетате (20 мл) и последовательно промывали водой ( $2 \times 10$  мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 15% до 35% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. На основании результатов анализа  $^1\text{H}$  ЯМР было решено, что данный материал существует в виде смеси ротамеров. Выход: 77,8 мг, 0,202 ммоль, 72%. ЖХМС  $m/z$  386,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54-7,37 (м, 5H), 3,86-3,65 (м, 2H), 3,62-3,38 (м, 4H), [3,59 (с) и 3,32 (с), всего 2H], [2,83 (с) и 2,80 (с), всего 4H], [1,91 (дд,  $J=7,5$ , 7,0 Гц) и 1,82 (дд,  $J=7,0$ , 7,0 Гц), всего 2H], 1,8-1,53 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 10

4-(8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)бензонитрил (10)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-(4-цианофенил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C27).

Бис(триметилсилил)амид натрия (1 М раствор в тетрагидрофуране; 3,12 мл, 3,12 ммоль) добавляли к смеси P3 (500 мг, 1,56 ммоль), (4-цианофенил)бороновой кислоты (459 мг, 3,12 ммоль), *транс*-2-аминоциклогексанола (36,0 мг, 0,312 ммоль) и иодида никеля (97,6 мг, 0,312 ммоль) в 2-пропанол (ранее высушенном с использованием активированного 4 Å молекулярного сита; 10 мл), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Затем ее объединяли с аналогичной реакционной смесью, полученной из P3 (30 мг, 94 мкмоль), и концентрировали в вакууме. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 20% этилацетата в петролейном эфире), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Суммарный выход: 420 мг, 1,23 ммоль, 74%. ЖХМС  $m/z$  286,9 [(M-2-метилпроп-1-ен)+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,61 (уш. д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,36 (уш. д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 4,24 (дд,  $J=8,5$ , 7,5 Гц, 1H), 3,81 (дд,  $J=9,0$ , 8,5 Гц, 1H), 3,72-3,60 (уш. м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,41-3,29 (м, 2H), 2,30 (дд,  $J=12,6$ , 8,0 Гц, 1H), 1,79 (дд,  $J=12,6$ , 10,0 Гц, 1H), [1,78-1,67 (м) и 1,63-1,51 (м), всего 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды], 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Синтез 4-(1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)бензонитрила, трифторацетатной соли (C28).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору C27 (90 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 1 часа, после чего ее концентрировали в вакууме, с получением продукта в виде бесцветной смолы; данный материал использовали непосредственно в следующей стадии. ЖХМС  $m/z$  243,0 [M+H]<sup>+</sup>.

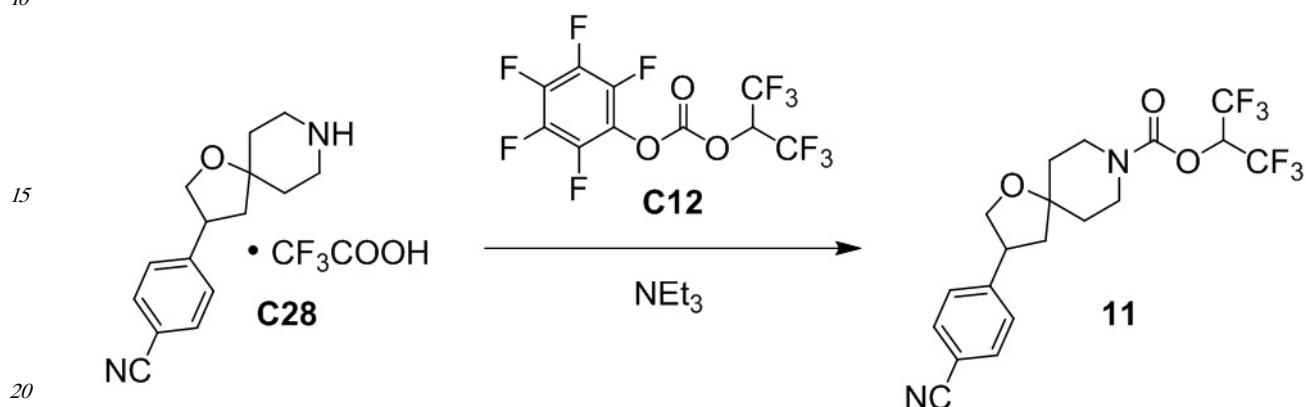
Стадия 3. Синтез 4-(8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)бензонитрила (10).

Имеющую температуру 0°C смесь C28 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,26$  ммоль) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали триэтиламино (187 мг, 1,85 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C. Добавляли *N,N'*-дисукцинимидилкарбонат (81,1 мг, 0,317 ммоль), и перемешивание продолжали при 28°C (комнатная температура) в течение 15 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А:

0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 25% до 45% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 48,6 мг, 0,127 ммоль, 49% за 2 стадии. ЖХМС  $m/z$  384,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,62 (уш. д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,35 (уш. д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,25 (дд,  $J=8,6, 7,7$  Гц, 1H), 4,01-3,91 (уш. м, 1H), 3,91-3,82 (уш. м, 1H), 3,82 (дд,  $J=8,8, 8,8$  Гц, 1H), 3,63-3,32 (м, 3H), 2,83 (с, 4H), 2,31 (дд,  $J=12,8, 8,4$  Гц, 1H), 1,93-1,65 (уш. м, 4H), 1,84 (дд,  $J=12,8, 9,7$  Гц, 1H).

#### Пример 11

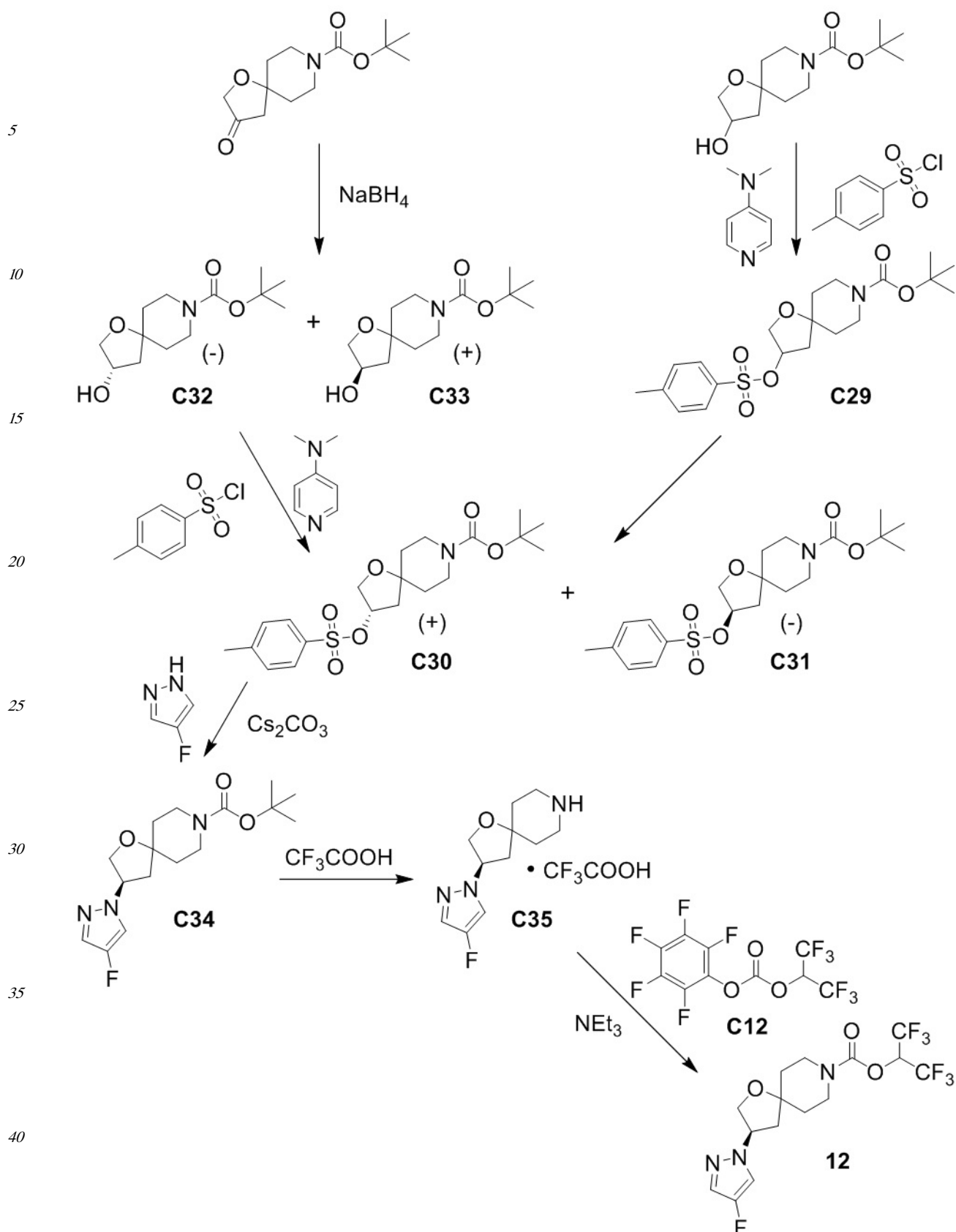
1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(4-цианофенил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (11)



Триэтиламин (187 мг, 1,85 ммоль) добавляли к раствору C28 (94 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем ее охлаждали до  $0^\circ C$  и обрабатывали по каплям C12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,60 ммоль), после чего реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры ( $28^\circ C - 30^\circ C$ ) и перемешивали в течение 16 часов. Затем ее концентрировали в вакууме, и осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 50% до 70% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 24,5 мг, 56,1 мкмоль, 22%. ЖХМС  $m/z$  437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,62 (уш. д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,35 (уш. д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,77 (септет,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,25 (уш. дд,  $J=8,4, 7,9$  Гц, 1H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,82 (дд,  $J=8,8, 8,8$  Гц, 1H), 3,65-3,52 (м, 1H), 3,50-3,33 (м, 2H), 2,31 (дд,  $J=12,8, 8,4$  Гц, 1H), 1,89-1,55 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды).

#### Пример 12

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат (12)



Стадия 1. Синтез трет-бутил-3-[(4-метилфенил)сульфонил]окси-1-окса-8-азаспиро [4,5]декан-8-карбоксилата (C29).

*p*-толуолсульфонилхлорид (359 мг, 1,88 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (558 мг, 4,57 ммоль) добавляли к имеющему температуру 27°C раствору трет-бутил-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (440 мг, 1,71 ммоль) в дихлорметане (10

мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов, после чего ее объединяли с аналогичной смесью для реакции, проводимой с *трет*-бутил-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилатом (30 мг, 0,12 ммоль), и концентрировали в вакууме. Осадок очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 0% до 30%

этилацетата в петролейном эфире), с получением продукта в виде бесцветной смолы. Суммарный выход: 640 мг, 1,56 ммоль, 85%. ЖХМС  $m/z$  434,0  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 5,13-5,06 (уш. м, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,67-3,53 (уш. м, 2H), 3,31-3,19 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,01 (уш. дд, половина паттерна ABX,  $J=14,3$ , 2,0 Гц, 1H), 1,93 (дд, половина паттерна ABX,  $J=14,5$ , 6,6 Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

*Стадия 2. Выделение трет-бутил-(3S)-3-[[4-метилфенил]сульфонил]окси]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C30) и трет-бутил-(3R)-3-[[4-метилфенил]сульфонил]окси]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C31).*

Хроматографию со сверхкритической подвижной фазой [колонок: Chiral Technologies Chiralpak AD, 5 мкм; подвижная фаза: 3:2 смесь диоксид углерода/этанол, содержащий 0,1% гидроксида аммония] использовали для разделения C29 (из предыдущей стадии; 640 мг, 1,56 ммоль) на составляющие его энантиомеры. Первый элюируемый продукт, полученный в виде бесцветной смолы, проявляющий положительное (+) вращение, был обозначен C30. Указанная абсолютная стереохимия C30 была установлена на основании определенной методом рентгеновской кристаллографии структуры его энантиомера C31 (смотри ниже). Выход: 259 мг, 0,629 ммоль, 40%. ЖХМС  $m/z$  434,0  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (уш. д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 5,14-5,06 (уш. м, 1H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,67-3,54 (уш. м, 2H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,01 (уш. дд, половина паттерна ABX,  $J=14,3$ , 1,8 Гц, 1H), 1,93 (дд, половина паттерна ABX,  $J=14,6$ , 6,5 Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

Второй элюируемый продукт, также полученный в виде бесцветной смолы, проявлял отрицательное (-) вращение и был обозначен C31. Выход: 263 мг, 0,639 ммоль, 41%.

ЖХМС  $m/z$  434,1  $[M+Na^+]$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,79 (уш. д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 7,36 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 5,13-5,06 (уш. м, 1H), 3,97-3,89 (м, 2H), 3,68-3,53 (уш. м, 2H), 3,31-3,20 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,01 (уш. дд, половина паттерна ABX,  $J=14,3$ , 1,8 Гц, 1H), 1,93 (дд, половина паттерна ABX,  $J=14,6$ , 6,5 Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,61-1,48 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

Образец C31 перекристаллизовывали из смеси *трет*-бутилметилового эфира/пентан и использовали для определения абсолютной конфигурации методом рентгеновской кристаллографии.

*Рентгеноструктурный анализ одиночного кристалла C31*

*Рентгеноструктурный анализ одиночного кристалла*

Сбор данных производили на дифрактометре Bruker D8 Quest при комнатной температуре. Сбор данных состоял из омега и фи-сканирования.

Структура была решена прямыми методами с использованием комплекта программного обеспечения SHELX в орторомбической пространственной группе  $P2_12_12_1$ . Впоследствии структура была уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном приближении. Все не водородные атомы были обнаружены и уточнены с использованием параметров анизотропного смещения.

Атомы водорода были помещены в рассчитанные положения, и было допущено их размещение на их атомах-носителях. Окончательное уточнение включало параметры

изотропного смещения для всех атомов водорода.

Анализ абсолютной структуры с применением методов правдоподобия (Hooft, 2008) проводили с использованием PLATON (Spek). Если предположить, что образец является энантимерно чистым, результаты указывают на то, что абсолютная структура была определена правильно. Расчеты данным методом показывают, что вероятность того, что структура определена правильно, составляет 100,0. Параметр Hooft соответствовал 0,04 с esd 0,002.

Конечный R-индекс составлял 6,0%. Конечная разностная карта Фурье показала отсутствие пропущенной или неправильно размещенной электронной плотности.

Информация, относящаяся к кристаллу, сбору и уточнению данных, приведена в Таблице 6. Атомные координаты, длины связей, углы связей и параметры смещения приведены в Таблицах 7-9.

#### Программное обеспечение и литература

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C. F. Macrae, P. R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453-457.

OLEX2, O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, and H. Puschmann, *J. Appl. Cryst.* 2009, 42, 339-341.

R. W. W. Hooft, L. H. Straver, and A. L. Spek, *J. Appl. Cryst.* 2008, 41, 96-103.

H. D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

Таблица 6. Данные кристалла и уточнение структуры для C31.

Эмпирическая формула	C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>6</sub> S	
Масса формулы	411,51	
Температура	296(2) K	
Длина волны	1,54178 Å	
Кристаллическая система	орторомбическая	
Пространственная группа	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	
Размеры элементарной ячейки	a=6,0597(12) Å	α=90°
	b=9,7363(17) Å	β=90°
	c=36,602(6) Å	γ=90°
Объем	2159,5(7) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Плотность (рассчитанная)	1,266 Мг/м <sup>3</sup>	
Коэффициент поглощения	1,627 мм <sup>-1</sup>	
F(000)	880	
Размер кристалла	0,16×0,06×0,02 мм <sup>3</sup>	
Тета-диапазон для сбора данных	2,414-70,149°	
Диапазоны индексов	-6<=h<=6, -11<=k<=11, -37<=l<=38	
Собрано отражений	19628	
Независимые отражения	3492 [R <sub>int</sub> =0,0878]	
Завершенность к тета=70,31°	88,4%	
Поправка на поглощение	эмпирическая	

Метод уточнения	Метод наименьших квадратов в полноматричном приближении по $F^2$	
Данные/ограничения/параметры	3492/0/257	
Критерий адекватности по $F^2$	1,089	
Конечные R-индексы [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R1=0,0596$ , $wR2=0,1092$	
R-индексы (все данные)	$R1=0,1215$ , $wR2=0,1263$	
Параметр абсолютной структуры	0,051(15)	
Наибольшие различ. пик и впадина	0,174 и -0,149 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$	

Таблица 7. Атомные координаты ( $\times 10^4$ ) и параметры эквивалентного изотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C31.  $U(\text{экв})$  определяют как одну треть следа

ортогонализированного тензора  $U^{ij}$ .

x y z  $U(\text{экв})$

S(1) 5947(3) 9247(2) 4251(1) 82(1)  
N(1) 7765(7) 7309(4) 2389(1) 65(1)  
O(1) 7264(8) 10289(4) 4410(1) 98(1)  
O(2) 3603(7) 9332(5) 4263(1) 106(1)  
O(3) 6491(6) 9126(4) 3835(1) 74(1)  
O(4) 9650(6) 7625(3) 3283(1) 80(1)  
O(5) 4826(7) 7516(4) 2018(1) 95(1)  
O(6) 8242(5) 8058(4) 1823(1) 67(1)  
C(1) 8816(11) 7478(7) 4584(1) 79(2)  
C(2) 9399(12) 6205(8) 4717(1) 88(2)  
C(3) 7981(15) 5107(7) 4702(2) 98(2)  
C(4) 8699(18) 3713(8) 4844(2) 159(4)  
C(5) 5973(15) 5321(9) 4549(2) 111(2)  
C(6) 5312(12) 6579(8) 4415(2) 92(2)  
C(7) 6761(9) 7668(6) 4427(1) 70(2)  
C(8) 8759(10) 9334(6) 3703(1) 72(2)  
C(9) 9928(13) 8002(7) 3642(2) 103(2)  
C(10) 8621(8) 8694(5) 3072(1) 56(1)  
C(11) 8632(10) 9931(5) 3328(2) 74(2)  
C(12) 10002(8) 8919(5) 2733(1) 61(1)  
C(13) 10002(9) 7693(6) 2482(1) 67(2)  
C(14) 6421(10) 6993(6) 2707(1) 76(2)  
C(15) 6345(9) 8214(5) 2959(1) 65(2)  
C(16) 6789(10) 7629(5) 2073(2) 61(1)  
C(17) 7526(9) 8625(6) 1472(2) 66(2)  
C(18) 6298(12) 7567(6) 1249(2) 95(2)  
C(19) 9684(11) 9020(7) 1295(2) 99(2)  
C(20) 6135(12) 9903(6) 1540(2) 93(2)

Таблица 8. Длины связей [ $\text{\AA}$ ] и углов [ $^\circ$ ] для C31.

S(1)-O(1) 1,416(4)  
S(1)-O(2) 1,424(4)  
S(1)-O(3) 1,562(4)



S(1)-C(7) 1,738(6)  
 N(1)-C(16) 1,336(6)  
 N(1)-C(13) 1,447(7)  
 N(1)-C(14) 1,453(6)  
 5 O(3)-C(8) 1,471(7)  
 O(4)-C(9) 1,372(6)  
 O(4)-C(10) 1,438(5)  
 O(5)-C(16) 1,212(6)  
 O(6)-C(16) 1,337(6)  
 10 O(6)-C(17) 1,463(6)  
 C(1)-C(2) 1,378(8)  
 C(1)-C(7) 1,384(8)  
 C(1)-H(1) 0,9300  
 C(2)-C(3) 1,372(9)  
 15 C(2)-H(2) 0,9300  
 C(3)-C(5) 1,356(10)  
 C(3)-C(4) 1,517(9)  
 C(4)-H(4A) 0,9600  
 C(4)-H(4B) 0,9600  
 20 C(4)-H(4C) 0,9600  
 C(5)-C(6) 1,379(9)  
 C(5)-H(5) 0,9300  
 C(6)-C(7) 1,378(8)  
 C(6)-H(6) 0,9300  
 25 C(8)-C(11) 1,493(7)  
 C(8)-C(9) 1,496(7)  
 C(8)-H(8) 0,9800  
 C(9)-H(9A) 0,9700  
 C(9)-H(9B) 0,9700  
 30 C(10)-C(12) 1,513(6)  
 C(10)-C(15) 1,514(7)  
 C(10)-C(11) 1,526(6)  
 C(11)-H(11A) 0,9700  
 C(11)-H(11B) 0,9700  
 35 C(12)-C(13) 1,506(7)  
 C(12)-H(12A) 0,9700  
 C(12)-H(12B) 0,9700  
 C(13)-H(13A) 0,9700  
 C(13)-H(13B) 0,9700  
 40 C(14)-C(15) 1,507(7)  
 C(14)-H(14A) 0,9700  
 C(14)-H(14B) 0,9700  
 C(15)-H(15A) 0,9700  
 C(15)-H(15B) 0,9700  
 45 C(17)-C(19) 1,510(7)  
 C(17)-C(18) 1,511(7)  
 C(17)-C(20) 1,523(7)  
 C(18)-H(18A) 0,9600

C(18)-H(18B) 0,9600  
 C(18)-H(18C) 0,9600  
 C(19)-H(19A) 0,9600  
 C(19)-H(19B) 0,9600  
 5 C(19)-H(19C) 0,9600  
 C(20)-H(20A) 0,9600  
 C(20)-H(20B) 0,9600  
 C(20)-H(20C) 0,9600  
 O(1)-S(1)-O(2) 120,5(3)  
 10 O(1)-S(1)-O(3) 109,6(2)  
 O(2)-S(1)-O(3) 104,1(2)  
 O(1)-S(1)-C(7) 108,8(3)  
 O(2)-S(1)-C(7) 108,9(3)  
 O(3)-S(1)-C(7) 103,5(2)  
 15 C(16)-N(1)-C(13) 123,9(5)  
 C(16)-N(1)-C(14) 119,6(5)  
 C(13)-N(1)-C(14) 113,1(4)  
 C(8)-O(3)-S(1) 120,5(3)  
 C(9)-O(4)-C(10) 111,9(4)  
 20 C(16)-O(6)-C(17) 121,6(4)  
 C(2)-C(1)-C(7) 119,8(6)  
 C(2)-C(1)-H(1) 120,1  
 C(7)-C(1)-H(1) 120,1  
 C(3)-C(2)-C(1) 121,7(6)  
 25 C(3)-C(2)-H(2) 119,1  
 C(1)-C(2)-H(2) 119,1  
 C(5)-C(3)-C(2) 117,3(7)  
 C(5)-C(3)-C(4) 122,4(7)  
 C(2)-C(3)-C(4) 120,2(7)  
 30 C(3)-C(4)-H(4A) 109,5  
 C(3)-C(4)-H(4B) 109,5  
 H(4A)-C(4)-H(4B) 109,5  
 C(3)-C(4)-H(4C) 109,5  
 H(4A)-C(4)-H(4C) 109,5  
 35 H(4B)-C(4)-H(4C) 109,5  
 C(3)-C(5)-C(6) 122,9(7)  
 C(3)-C(5)-H(5) 118,5  
 C(6)-C(5)-H(5) 118,5  
 C(7)-C(6)-C(5) 119,2(6)  
 40 C(7)-C(6)-H(6) 120,4  
 C(5)-C(6)-H(6) 120,4  
 C(6)-C(7)-C(1) 119,0(6)  
 C(6)-C(7)-S(1) 119,2(5)  
 C(1)-C(7)-S(1) 121,8(5)  
 45 O(3)-C(8)-C(11) 108,0(5)  
 O(3)-C(8)-C(9) 111,9(5)  
 C(11)-C(8)-C(9) 102,9(5)  
 O(3)-C(8)-H(8) 111,3

C(11)-C(8)-H(8) 111,3  
 C(9)-C(8)-H(8) 111,3  
 O(4)-C(9)-C(8) 108,5(5)  
 O(4)-C(9)-H(9A) 110,0  
 5 C(8)-C(9)-H(9A) 110,0  
 O(4)-C(9)-H(9B) 110,0  
 C(8)-C(9)-H(9B) 110,0  
 H(9A)-C(9)-H(9B) 108,4  
 O(4)-C(10)-C(12) 107,8(4)  
 10 O(4)-C(10)-C(15) 108,5(4)  
 C(12)-C(10)-C(15) 109,0(4)  
 O(4)-C(10)-C(11) 103,8(4)  
 C(12)-C(10)-C(11) 112,8(4)  
 C(15)-C(10)-C(11) 114,5(4)  
 15 C(8)-C(11)-C(10) 105,0(4)  
 C(8)-C(11)-H(11A) 110,8  
 C(10)-C(11)-H(11A) 110,8  
 C(8)-C(11)-H(11B) 110,8  
 C(10)-C(11)-H(11B) 110,8  
 20 H(11A)-C(11)-H(11B) 108,8  
 C(13)-C(12)-C(10) 112,7(4)  
 C(13)-C(12)-H(12A) 109,0  
 C(10)-C(12)-H(12A) 109,0  
 C(13)-C(12)-H(12B) 109,0  
 25 C(10)-C(12)-H(12B) 109,0  
 H(12A)-C(12)-H(12B) 107,8  
 N(1)-C(13)-C(12) 110,4(4)  
 N(1)-C(13)-H(13A) 109,6  
 C(12)-C(13)-H(13A) 109,6  
 30 N(1)-C(13)-H(13B) 109,6  
 C(12)-C(13)-H(13B) 109,6  
 H(13A)-C(13)-H(13B) 108,1  
 N(1)-C(14)-C(15) 110,0(4)  
 N(1)-C(14)-H(14A) 109,7  
 35 C(15)-C(14)-H(14A) 109,7  
 N(1)-C(14)-H(14B) 109,7  
 C(15)-C(14)-H(14B) 109,7  
 H(14A)-C(14)-H(14B) 108,2  
 C(14)-C(15)-C(10) 112,5(4)  
 40 C(14)-C(15)-H(15A) 109,1  
 C(10)-C(15)-H(15A) 109,1  
 C(14)-C(15)-H(15B) 109,1  
 C(10)-C(15)-H(15B) 109,1  
 H(15A)-C(15)-H(15B) 107,8  
 45 O(5)-C(16)-O(6) 124,1(5)  
 O(5)-C(16)-N(1) 123,9(5)  
 O(6)-C(16)-N(1) 112,0(5)  
 O(6)-C(17)-C(19) 102,6(4)

O(6)-C(17)-C(18) 111,3(4)  
 C(19)-C(17)-C(18) 111,5(5)  
 O(6)-C(17)-C(20) 109,3(4)  
 C(19)-C(17)-C(20) 110,0(5)  
 5 C(18)-C(17)-C(20) 111,8(5)  
 C(17)-C(18)-H(18A) 109,5  
 C(17)-C(18)-H(18B) 109,5  
 H(18A)-C(18)-H(18B) 109,5  
 C(17)-C(18)-H(18C) 109,5  
 10 H(18A)-C(18)-H(18C) 109,5  
 H(18B)-C(18)-H(18C) 109,5  
 C(17)-C(19)-H(19A) 109,5  
 C(17)-C(19)-H(19B) 109,5  
 H(19A)-C(19)-H(19B) 109,5  
 15 C(17)-C(19)-H(19C) 109,5  
 H(19A)-C(19)-H(19C) 109,5  
 H(19B)-C(19)-H(19C) 109,5  
 C(17)-C(20)-H(20A) 109,5  
 C(17)-C(20)-H(20B) 109,5  
 20 H(20A)-C(20)-H(20B) 109,5  
 C(17)-C(20)-H(20C) 109,5  
 H(20A)-C(20)-H(20C) 109,5  
 H(20B)-C(20)-H(20C) 109,5

Преобразования симметрии использовали для получения эквивалентных атомов.

Таблица 9. Параметры анизотропного смещения ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) для C31. Экспонента коэффициента анизотропного смещения принимает вид:  $-2\pi^2[h^2 a^{*2}U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$ .

$U^{11} \ U^{22} \ U^{33} \ U^{23} \ U^{13} \ U^{12}$

S(1) 86(1) 94(1) 66(1) -7(1) 4(1) 3(1)  
 35 N(1) 48(3) 88(3) 59(3) 3(3) -3(2) -14(2)  
 O(1) 117(4) 94(3) 84(3) -29(2) 3(2) -13(3)  
 O(2) 74(3) 141(4) 105(3) 13(3) 12(2) 20(3)  
 O(3) 78(3) 83(3) 63(3) 2(2) -3(2) -4(2)  
 O(4) 113(3) 60(2) 66(3) 2(2) -17(2) 26(2)  
 40 O(5) 52(3) 150(4) 83(3) -3(2) -5(2) -27(3)  
 O(6) 50(2) 87(2) 63(3) 7(2) 7(2) -2(2)  
 C(1) 81(4) 98(5) 56(4) -1(3) -8(3) -19(4)  
 C(2) 92(5) 112(6) 61(4) 6(4) -22(3) 1(5)  
 C(3) 139(8) 89(5) 66(5) 0(4) -19(4) -22(5)  
 45 C(4) 229(11) 99(6) 148(7) 36(5) -64(7) -15(6)  
 C(5) 122(7) 109(6) 102(5) -2(4) -29(5) -43(5)  
 C(6) 85(5) 103(5) 90(5) -6(4) -18(3) -18(4)  
 C(7) 68(4) 94(4) 48(3) -9(3) -4(3) -9(3)  
 C(8) 72(4) 75(4) 69(4) -9(3) -4(3) -7(4)

C(9) 125(6) 116(5) 69(5) -6(4) -17(4) 45(5)

C(10) 57(4) 53(3) 57(3) 8(3) 1(2) 7(3)

C(11) 94(5) 47(3) 80(5) -7(3) 14(3) 0(3)

C(12) 44(3) 65(3) 75(4) 4(3) 1(2) -3(3)

5 C(13) 47(3) 85(4) 68(4) -4(3) 1(2) 4(3)

C(14) 69(4) 94(4) 65(4) 1(3) 10(3) -27(3)

C(15) 52(4) 80(4) 64(4) 11(3) 12(3) 0(3)

C(16) 50(4) 66(4) 67(4) -6(3) 4(3) -9(3)

C(17) 67(4) 71(4) 59(4) 4(3) 3(3) 0(3)

10 C(18) 117(6) 88(4) 82(5) -13(3) -10(4) -3(4)

C(19) 89(5) 110(5) 98(5) 15(4) 33(4) -4(4)

C(20) 97(5) 76(4) 105(5) -1(3) -2(4) 22(4)

15 *Стадия 3. Синтез трет-бутил-(3S)-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C32) и трет-бутил-(3R)-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C33).*

Борогидрид натрия (445 мг, 11,8 ммоль) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору трет-бутил-3-оксо-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (1,50 г, 5,88 ммоль) в метаноле (59 мл), и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов. После удаления растворителя в вакууме осадок распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, и объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, с получением смеси C32 и C33 в виде бесцветного масла. Выход рацемического продукта: 1,45 г, 5,63 ммоль, 96%. ГХМС  $m/z$  257,1 [M<sup>+</sup>]. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,54-4,48 (уш. м, 1H), 3,93 (дд, половина паттерна ABX,  $J=10,2, 4,3$  Гц, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,67-3,53 (уш. м, 2H), 3,40-3,28 (м, 2H), 1,97 (дд, половина паттерна ABX,  $J=13,7, 6,2$  Гц, 1H), 1,89-1,48 (м, 6H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,46 (с, 9H).

Часть данного рацемического материала (1,30 г, 5,05 ммоль) разделяли на составляющие его энантиомеры хроматографией со сверхкритической подвижной фазой [колонка: Phenomenex Lux Amylose-1, 5 мкм; подвижная фаза: 85:15 смесь диоксид углерода/(метанол, содержащий 0,2% гидроксида аммония)]. Первый элюируемый продукт, полученный в виде смолы, проявляющий отрицательное (-) вращение, был обозначен C32. Выход: 650 мг, 2,53 ммоль, 50% при разделении.

35 Второй элюируемый продукт, полученный в виде твердого вещества, проявляющий положительное (+) вращение, был обозначен C33. Выход: 620 мг, 2,41 ммоль, 48% при разделении. Указанная абсолютная стереохимия C32 и C33 была определена на основании конверсии C32 в C30 (смотри стадию 4).

40 *Стадия 4. Альтернативный синтез трет-бутил-(3S)-3-{[(4-метилфенил)сульфонил]окси}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (C30).*

л-толуолсульфонилхлорид (244 мг, 1,28 ммоль) добавляли к раствору C32 (300 мг, 1,17 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Затем добавляли 4-(диметиламино)пиридин (285 мг, 2,33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После добавления воды смесь экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 10% до 55% этилацетата в гептане). Продукт получали в виде смолы, проявляющей положительное (+) вращение. Выход: 426 мг, 1,04 ммоль, 89%. ЖХМС  $m/z$  412,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,34 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 5,10-5,03 (м,

1Н), 3,94-3,86 (м, 2Н), 3,62-3,53 (м, 2Н), 3,27-3,17 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 1,98 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=14,4$ , 2,0 Гц, 1Н), 1,90 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=14,6$ , 6,4 Гц, 1Н), 1,79-1,71 (м, 1Н), 1,59-1,45 (м, 3Н), 1,42 (с, 9Н). Было установлено, что этот образец, полученный из С32, обладает указанной абсолютной стереохимией, путем сравнения его оптического вращения с таковым для образца С30, синтезированного на стадии 2, описанной выше.

*Стадия 5. Синтез трет-бутил-(3R)-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (С34).*

К раствору С30 (222 мг, 0,539 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли карбонат цезия (528 мг, 1,62 ммоль) и 4-фтор-1H-пиразол (69,6 мг, 0,809 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем при 50°C в течение 3 часов, после чего ее разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (градиент: от 10% до 65% этилацетата в гептане), с получением продукта в виде бесцветного масла. Выход: 148 мг, 0,455 ммоль, 84%. ЖХМС  $m/z$  326,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 (д,  $J=5,1$  Гц, 1Н), 7,32 (д,  $J=4,3$  Гц, 1Н), 4,88-4,80 (м, 1Н), 4,15 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,0$ , 6,0 Гц, 1Н), 4,10 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,2$ , 4,7 Гц, 1Н), 3,68-3,56 (уш. м, 2Н), 3,37-3,26 (м, 2Н), 2,28 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=13,7$ , 8,6 Гц, 1Н), 2,17 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=13,5$ , 5,3 Гц, 1Н), 1,80-1,59 (м, 3Н), 1,59-1,49 (м, 1Н), 1,44 (с, 9Н).

*Стадия 6. Синтез (3R)-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декана, трифторацетатной соли (С35).*

Трифторуксусную кислоту (0,71 мл) добавляли к имеющему температуру 0°C раствору С34 (200 мг, 0,615 ммоль) в дихлорметане (6,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 35 минут. Затем ее концентрировали в вакууме и несколько раз подвергали азеотропной перегонке с гептаном (3×10 мл), с получением продукта в виде масла. Данный материал переносили непосредственно в следующую стадию. Результаты  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ), полученные после реакции с использованием С34, которая была проведена в аналогичном масштабе:  $\delta$  8,2-7,9 (уш. с, 2Н), 7,48 (уш. д,  $J=3,9$  Гц, 1Н), 7,45 (уш. д,  $J=4,7$  Гц, 1Н), 5,06-4,98 (м, 1Н), 4,23 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,6$ , 3,9 Гц, 1Н), 4,19 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,6$ , 5,9 Гц, 1Н), 3,47-3,30 (уш. м, 4Н), 2,44 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=14,1$ , 8,2 Гц, 1Н), 2,27 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=14,1$ , 4,7 Гц, 1Н), 2,12-1,93 (м, 4Н).

*Стадия 7. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (12).*

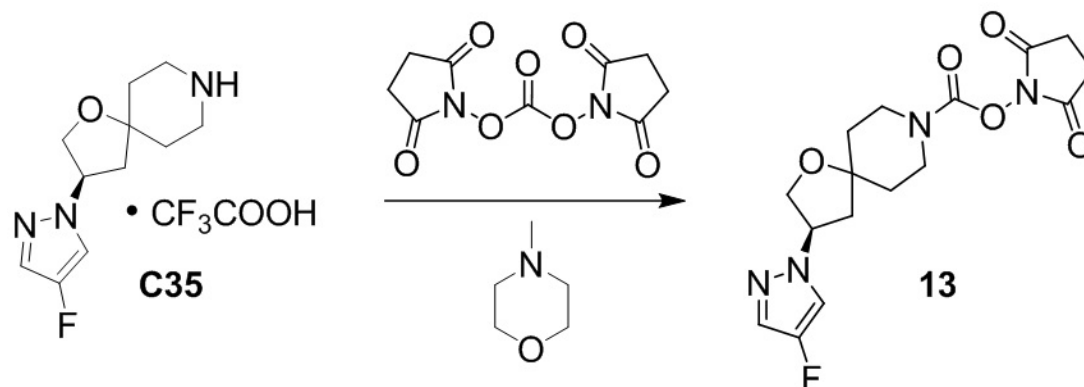
Раствор С35 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,615$  ммоль) и триэтиламина (0,62 г, 6,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Добавление С12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 0,80 ммоль) к холодному раствору производили медленно, в течение 20 минут, и перемешивание продолжали при 0°C в течение 30 минут. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли с перемешиванием на ночь. После удаления летучих соединений в вакууме осадок растворяли в дихлорметане и последовательно промывали 1 М хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 60% этилацетата в гептане), с последующей обращенно-

фазовой ВЭЖХ (Waters Sunfire C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде (об/об); подвижная фаза В: 0,05% трифторуксусная кислота в ацетонитриле (об/об); градиент: от 50% до 100% В), привела к получению продукта.

Выход: 47,4 мг, 0,113 ммоль, 18% за две стадии. ЖХМС  $m/z$  420,5  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,38 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 5,82-5,70 (м, 1H), 4,91-4,82 (м, 1H), 4,23-4,12 (м, 2H), 3,92-3,80 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 2,31 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=13,7$ , 8,2 Гц, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 1,93-1,84 (уш. м, 1H), 1,83-1,54 (м, 3H).

#### Пример 13

1-({[(3R)-3-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил]карбонил}окси) пирролидин-2,5-дион (13)

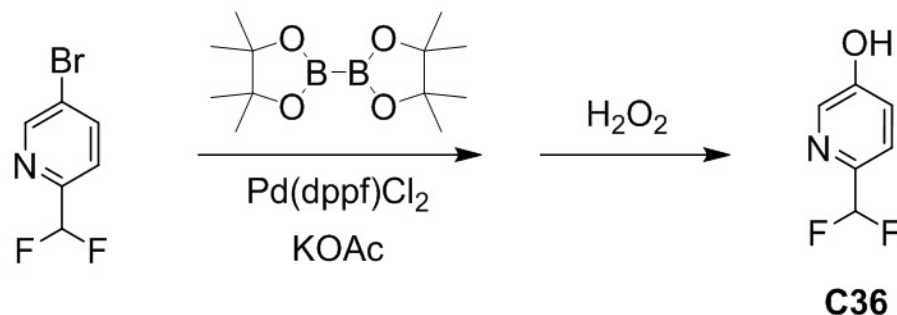


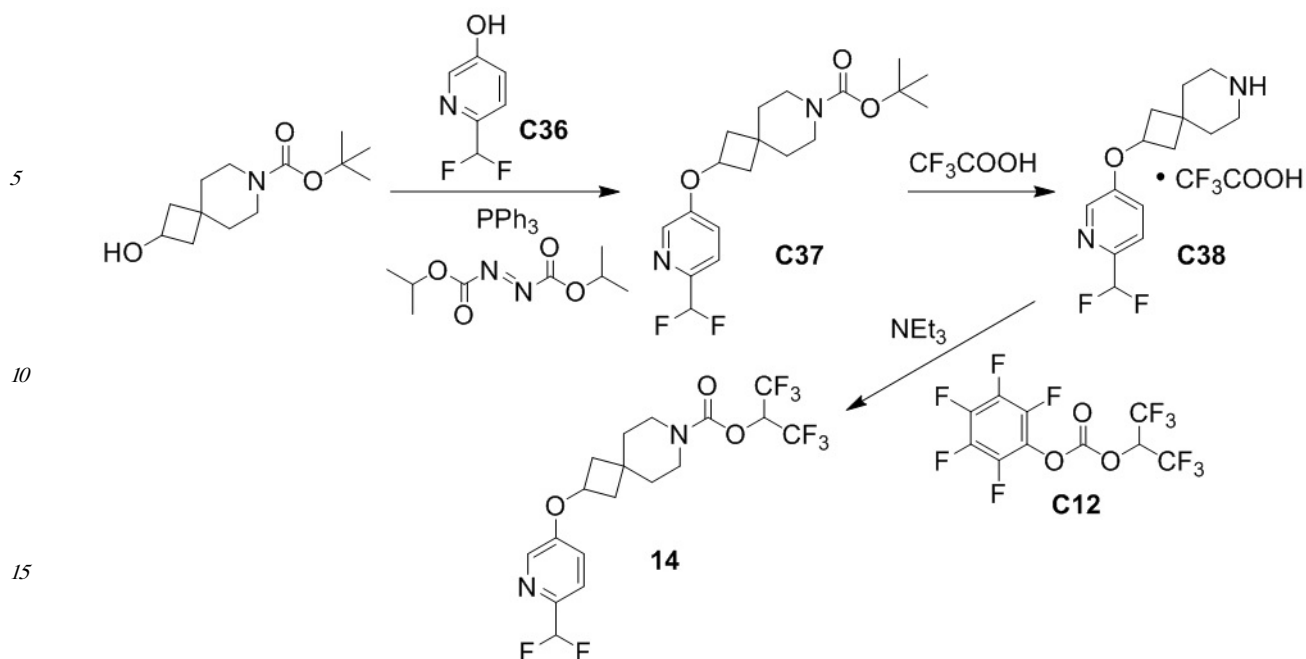
К перемешиваемому раствору C35 (71 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли *N,N'*-дисукуцинимидилкарбонат (84,8 мг, 0,331 ммоль) и 4-метилморфолин (0,395 мл, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляли воду, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали хлористоводородной кислотой (1 М; 20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 75% этилацетата в гептане) привела к получению продукта в виде твердого вещества. Выход: 53 мг, 0,145 ммоль, 69%.

ЖХМС  $m/z$  367,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,17 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,0$ , 6,0 Гц, 1H), 4,14 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=10,2$ , 5,1 Гц, 1H), 3,98-3,77 (м, 2H), 3,55-3,30 (м, 2H), 2,81 (с, 4H), 2,31 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=13,7$ , 8,2 Гц, 1H), 2,24 (дд, половина паттерна АВХ,  $J=13,7$ , 5,1 Гц, 1H), 1,93-1,62 (м, 4H).

#### Пример 14

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-{{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат (14)





*Стадия 1. Синтез 6-(дифторметил)пиридин-3-ола (C36).*

4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (537 мг, 2,11 ммоль), [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (141 мг, 0,193 ммоль) и ацетат калия (377 мг, 3,84 ммоль) добавляли к имеющему температуру 30°C раствору 5-бром-2-(дифторметил)пиридина (400 мг, 1,92 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). После дегазирования реакционной смеси азотом в течение 5 минут ее перемешивали в течение 18 часов при 115°C, после чего ее фильтровали. Концентрирование фильтрата привело к получению черного твердого вещества (1,17 г), которое разделяли на две части для добавления следующего реагента. Одну часть данного материала (870 мг,  $\leq 1,43$  ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (10 мл) и обрабатывали пероксидом водорода (30% водный раствор; 487 мг, 4,29 ммоль) при 28°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 часов при 28°C, после чего ее объединяли с реакционной смесью для второй части, и окислитель гасили добавлением насыщенного водного раствора сульфита натрия (5 мл) (до тех пор, когда полученная смесь показывала отрицательный результат при тестировании тест-полоской, смоченной раствором иодида калия и крахмала). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (градиент: от 0% до 25% этилацетата в петролейном эфире) привела к получению продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 148 мг, 1,02 ммоль, 53%. ЖХМС  $m/z$  145,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,30 (дд,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H), 6,62 (т,  $J_{HF}=55,7$  Гц, 1H).

*Стадия 2. Синтез трет-бутил-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата (C37).*

К имеющей температуру 0°C смеси трет-бутил-2-гидрокси-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата (50 мг, 0,21 ммоль), C36 (39,1 мг, 0,269 ммоль) и трифенилфосфина (109 мг, 0,416 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (83,8 мг, 0,414 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 28°C в течение 15 часов. Затем ее непосредственно очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: 3:1 смесь петролейный эфир/этилацетат), с получением продукта в виде желтой смолы (100 мг),



которая, согласно результатам анализа  $^1\text{H}$  ЯМР была загрязнена материалом, полученным из диизопропилазодикарбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ), только пик продукта:  $\delta$  8,22 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J=8,5$ , 3,0 Гц, 1H), 6,61 (т,  $J_{\text{HF}}=55,7$  Гц, 1H), 4,80-4,72 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 3,36-3,30 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,46 (с, 9H).

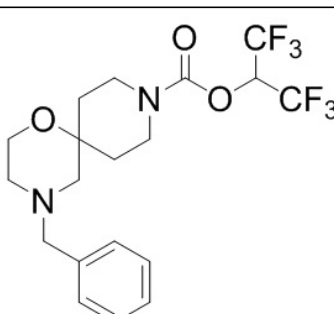
*Стадия 3. Синтез 2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонана, трифторацетатной соли (C38).*

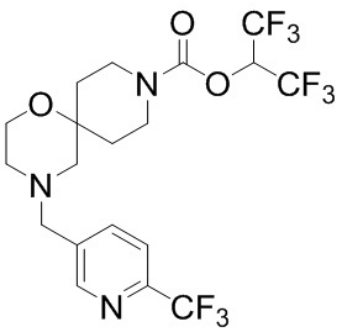
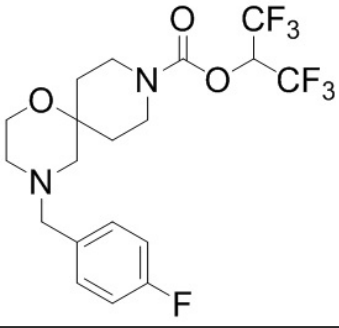
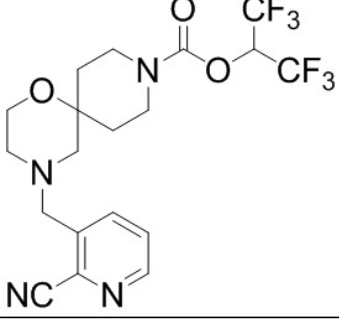
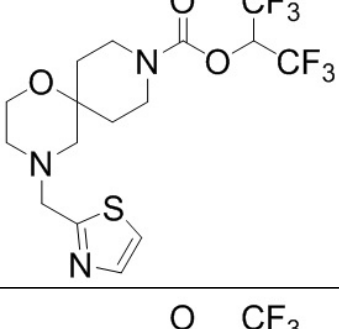
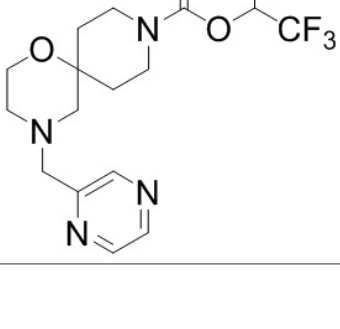
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к имеющему температуру  $0^\circ\text{C}$  раствору C37 (250 мг, 0,679 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $10^\circ\text{C}$  в течение 1 часа, после чего ее концентрировали при пониженном давлении, с получением продукта в виде желтого масла. Часть данного материала переносили непосредственно в следующую стадию. ЖХМС  $m/z$  268,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

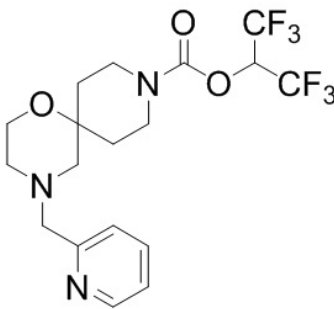
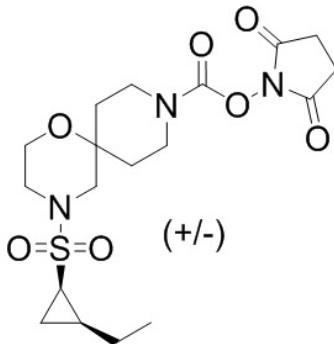
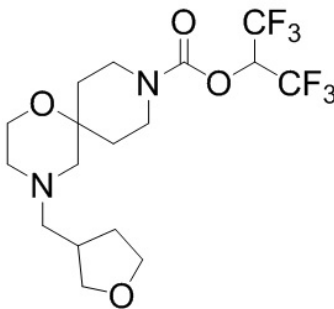
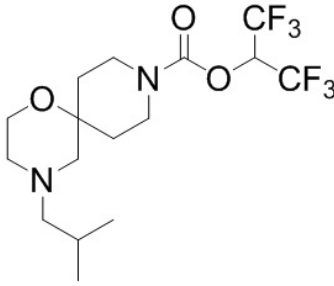
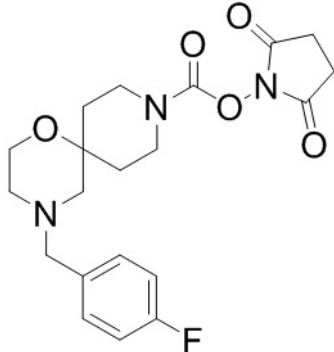
*Стадия 4. Синтез 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата (14).*

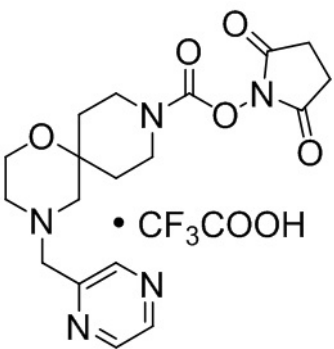
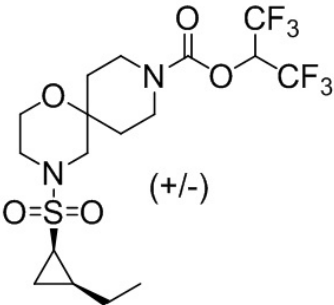
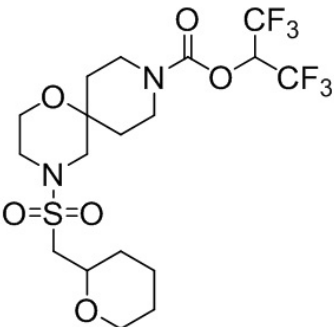
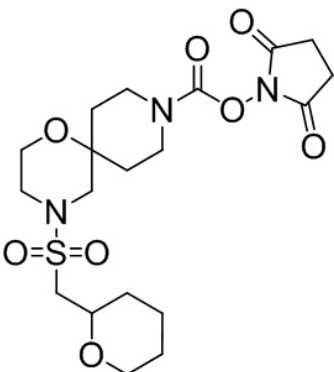
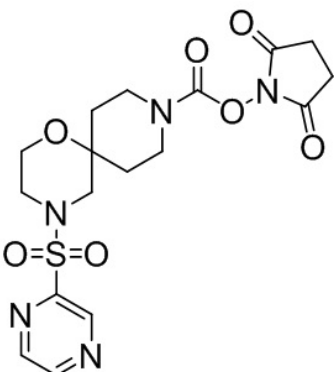
Триэтиламин (0,170 мл, 1,22 ммоль) медленно добавляли к имеющему температуру  $0^\circ\text{C}$  раствору C38 (из предыдущей стадии;  $\leq 0,408$  ммоль) в ацетонитриле (3 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор C12 (реакционный раствор в ацетонитриле, содержащий 1,07 ммоль) добавляли при охлаждении льдом, и реакционную смесь оставляли с перемешиванием при  $10^\circ\text{C}$  на 18 часов. После удаления растворителя в вакууме осадок очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: Agela Durashell C18, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,225% муравьиная кислота в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 55% до 75% В), с получением продукта в виде белого твердого вещества. Выход: 74,9 мг, 0,162 ммоль, 40% за две стадии. ЖХМС  $m/z$  463,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J=8,8$ , 2,8 Гц, 1H), 6,62 (т,  $J_{\text{HF}}=55,7$  Гц, 1H), 5,76 (септет,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,83-4,74 (м, 1H), 3,56-3,50 (м, 2H), 3,50-3,44 (м, 2H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,76-1,64 (м, 4H).

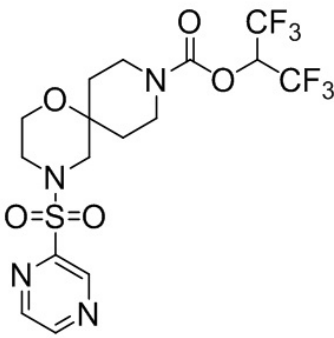
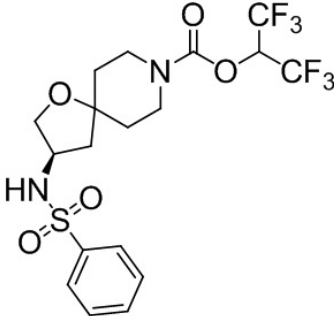
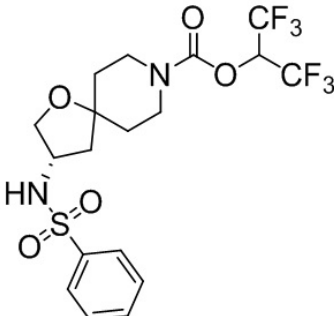
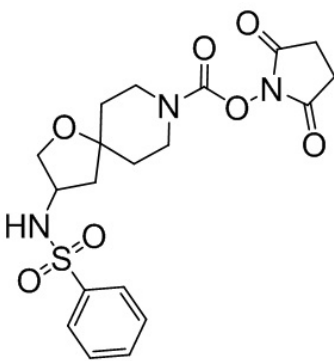
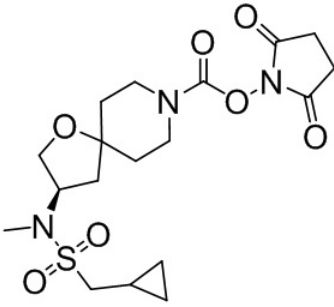
Таблица 10. Способ получения, структура и физико-химические свойства соединений примеров 15-53.

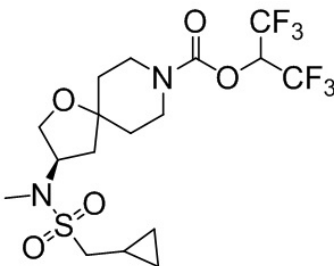
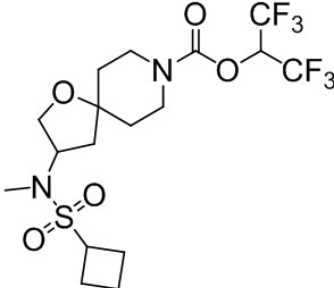
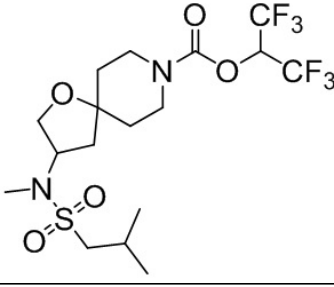
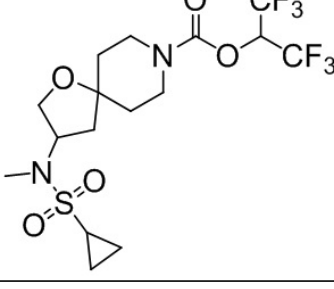
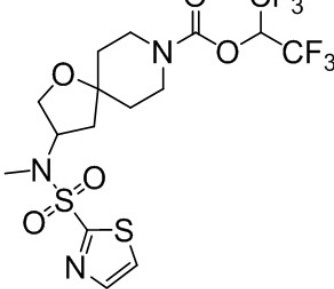
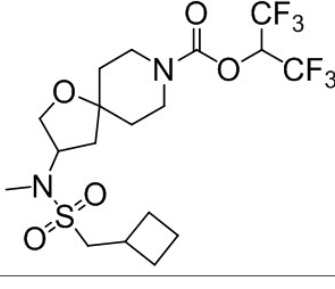
Номер примера	Способ получения; некоммерческий, исходные материалы	Структура	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ ; масс-спектр, наблюдаемый ион $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ или время удержания ВЭЖХ; Масс-спектр $m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ (если нет иных указаний)
15	Пример 2 <sup>1</sup> ; P1		7,36-7,23 (м, 5H), 5,75 (септет, $J=6,3$ Гц, 1H), 3,88-3,77 (м, 2H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,36-3,21 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 2H), 2,22 (с, 2H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,49-1,34 (м, 2H); 440,9

5	16	Пример 3; P1		3,18 минут <sup>2</sup> ; 510
10	17	Пример 3; P1		2,77 минут <sup>3</sup> ; 459
15	18	Пример 3; P1		3,20 минут <sup>3</sup> ; 467
20	19	Пример 3; P1		3,04 минут <sup>2</sup> ; 448
25	20	Пример 3; P1		3,00 минут <sup>4</sup> ; 443

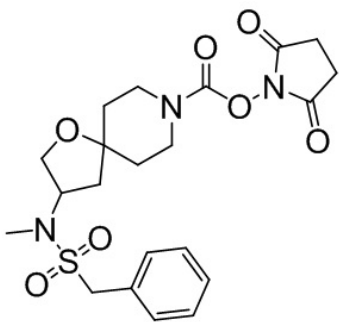
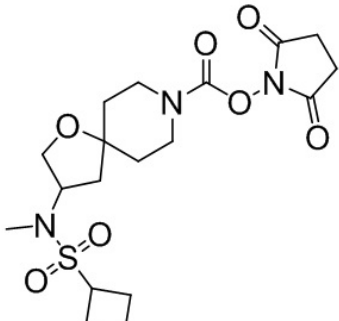
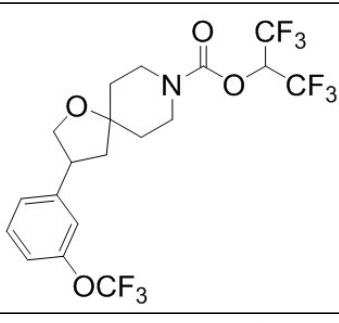
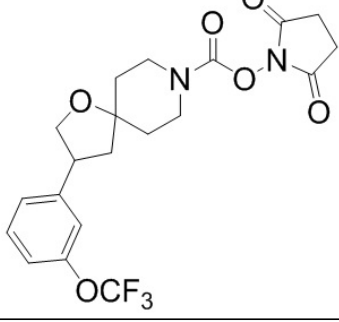
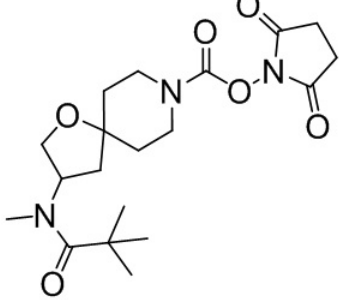
5	21	Пример 3; P1		2,80 минут <sup>2</sup> ; 442
10	22	Пример 4 <sup>5</sup> ; P1		2,74 минут <sup>2</sup> ; 430
20	23	Пример 3; P1		2,67 минут <sup>2</sup> ; 435
30	24	Пример 3; P1		2,75 минут <sup>2</sup> ; 407
35	25	Пример 15 <sup>6</sup> ; P1		7,31-7,23 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 7,01 (дд, J=8,3, 8,1 Гц, 2H), 3,96-3,87 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,77-3,70 (м, 2H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,31-3,21 (м, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,22 (с, 2H), 2,15-2,02 (м, 2H), 1,6-1,40 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 406,1

5	26	Пример 7 <sup>7</sup> ; P1		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 8,74 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 8,67 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,04-3,94 (м, 3H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,46-3,22 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком растворителя), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,81 (с, 4H), 2,21-2,00 (уш. м, 2H), 1,79-1,59 (м, 2H); 390,2
10	27	Пример 1 <sup>5</sup> ; P1		5,75 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 3,95-3,82 (м, 2H), 3,79 (дд, J=5,0, 4,5 Гц, 2H), 3,36-3,21 (м, 4H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,60-1,45 (м, 3H), 1,44-1,35 (м, 2H), 1,34-1,27 (м, 1H), 1,02 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,89-0,82 (м, 1H); 483,1
15	28	Пример 1 <sup>8</sup> ; P1		5,75 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,92-3,74 (м, 5H), 3,49-3,41 (м, 1H), 3,37-3,22 (м, 4H), 3,13 (дд, половина паттерна АВХ, J=15,0, 8,4 Гц, 1H), 3,13-3,04 (м, 2H), 2,97 (дд, половина паттерна АВХ, J=15,0, 2,6 Гц, 1H), 2,08-1,98 (уш. м, 2H), 1,92-1,84 (уш. м, 1H), 1,70-1,45 (м, 6H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,42-1,30 (м, 1H); 513,2
20	29	Пример 4 <sup>8</sup> ; P1		4,03-3,89 (м, 2H), 3,89-3,73 (м, 4H), 3,49-3,35 (м, 2H), 3,35-3,22 (м, 3H), 3,14-3,05 (м, 2H), 3,14 (дд, половина паттерна АВХ, J=14,5, 8,4 Гц, 1H), 2,97 (дд, половина паттерна АВХ, J=15,0, 2,6 Гц, 1H), 2,83 (с, 4H), 2,11-1,99 (уш. м, 2H), 1,92-1,84 (уш. м, 1H), 1,77-1,50 (м, 6H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,41-1,30 (м, 1H); 460,0
25	30	Пример 7 <sup>9</sup> ; P1		9,16 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 4,02-3,91 (уш. м, 1H), 3,91-3,78 (м, 3H), 3,46-3,14 (м, 6H), 2,83 (с, 4H), 2,10-1,98 (м, 2H), 1,74-1,5 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 440,1
30				
35				
40				
45				

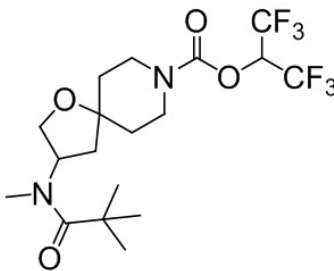
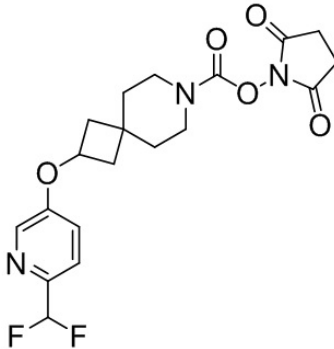
5	31	Пример 1 <sup>9</sup> ; P1		9,16 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,84 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 5,76 (септет, J=6,3 Гц, 1H), 3,95-3,84 (м, 2H), 3,83 (дд, J=5,0, 5,0 Гц, 2H), 3,42-3,15 (м, 6H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,65-1,48 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 493,2
10	32	Пример 1; P2		7,88 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,63 (дд, половина паттерна ABX, J=7,5, 7,0 Гц, 1H), 7,56 (дд, половина паттерна ABX, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 5,79-5,69 (м, 1H), 4,64 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,03-3,92 (уш. м, 1H), 3,89-3,71 (м, 3H), 3,54 (дд, J=9,8, 4,3 Гц, 1H), 3,40-3,24 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,77-1,41 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 490,9
20	33	Пример 1; C4		7,89 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,63 (дд, половина паттерна ABX, J=7,5, 7,0 Гц, 1H), 7,55 (дд, половина паттерна ABX, J=7,5, 7,0 Гц, 2H), 5,80-5,68 (м, 1H), 4,78 (уш. д, J=7,5 Гц, 1H), 4,02-3,91 (уш. м, 1H), 3,89-3,70 (м, 3H), 3,54 (дд, J=9,5, 4,5 Гц, 1H), 3,41-3,22 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,78-1,40 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 490,9
30	34	Пример 5; C3		7,91-7,86 (м, 2H), 7,63 (уш. дд, половина паттерна ABX, J=7,5, 7,0 Гц, 1H), 7,56 (уш. дд, половина паттерна ABX, J=8,0, 7,0 Гц, 2H), 4,63 (уш. д, J=8,0 Гц, 1H), 4,02-3,93 (уш. м, 1H), 3,91-3,81 (уш. м, 1H), 3,84 (дд, J=9,5, 5,5 Гц, 1H), 3,81-3,72 (уш. м, 1H), 3,54 (дд, J=9,8, 4,3 Гц, 1H), 3,48-3,35 (уш. м, 1H), 3,35-3,23 (уш. м, 1H), 2,82 (с, 4H), 1,99 (дд, половина паттерна ABX, J=13,3, 7,8 Гц, 1H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 3H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 437,9
40	35	Пример 7 <sup>10</sup> ; P4		4,75-4,65 (м, 1H), 4,00-3,75 (уш. м, 2H), 3,97 (дд, половина паттерна ABX, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 3,82 (дд, половина паттерна ABX, J=9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,54-3,22 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,87 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,83 (с, 4H), 2,09 (дд, половина паттерна ABX, J=13,2, 9,2 Гц, 1H), 1,94-1,71 (м, 4H), 1,7-1,5 (м, 1H, предположительно; скрыто пиком воды), 1,15-1,03 (м, 1H), 0,75-0,67 (м, 2H), 0,40-0,34 (м, 2H); ЖХМС m/z 452,3 [M+Na <sup>+</sup> ]

5	36	Пример 1 <sup>10</sup> ; P4		5,75 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,01-3,93 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 3H), 3,46-3,25 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,87 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,09 (дд, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,84-1,69 (м, 4H), 1,55-1,43 (м, 1H), 1,15-1,03 (м, 1H), 0,75-0,68 (м, 2H), 0,41-0,34 (м, 2H); ЖХМС m/z 505,2 [M+Na <sup>+</sup> ]
10	37	P5 <sup>11</sup>		5,75 (септет, J=6,1 Гц, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 3,97-3,69 (м, 5H), 3,45-3,24 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,60-2,47 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 3H), 1,80-1,69 (м, 4H), 1,55-1,42 (м, 1H); 483,2
15	38	P5 <sup>11</sup>		5,75 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 4,71-4,62 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 3H), 3,45-3,25 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,78 (дд, половина паттерна АВХ, J=14, 7 Гц, 1H), 2,74 (дд, половина паттерна АВХ, J=13,5, 6,5 Гц, 1H), 2,32-2,17 (м, 1H), 2,08 (дд, половина паттерна АВХ, J=13,3, 8,8 Гц, 1H), 1,82-1,70 (м, 4H), 1,57-1,43 (м, 1H), 1,11 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H); 485,2
20	39	P5 <sup>11</sup>		5,75 (септет, J=6,1 Гц, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 3H), 3,45-3,24 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,08 (дд, половина паттерна АВХ, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,86-1,69 (м, 4H), 1,57-1,42 (м, 1H), 1,21-1,14 (м, 2H), 1,03-0,96 (м, 2H); 469,2
25	40	P5 <sup>11</sup>		7,98 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,74 (септет, J=6,3 Гц, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 3,96-3,73 (м, 4H), 3,42-3,22 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,04 (дд, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,82-1,67 (м, 3H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,65 (дд, J=13,8, 6,8 Гц, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H); 512,2
30	41	P5 <sup>11</sup>		5,75 (септет, J=6,3 Гц, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 3H), 3,45-3,25 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,85-2,72 (м, 1H), 2,83 (с, 3H), 2,26-2,16 (м, 2H), 2,08 (дд, J=13,0, 9,0 Гц, 1H), 2,02-1,94 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 3H), 1,82-1,69 (м, 4H), 1,58-1,43 (м, 1H); 497,2

5	42	P5 <sup>11</sup>		7,43-7,36 (м, 5H), 5,74 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 4,41-4,30 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,84-3,67 (м, 2H), 3,61-3,50 (м, 2H), 3,40-3,19 (м, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,74-1,53 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,55 (дд, половина паттерна ABX, J=13,0, 7,5 Гц, 1H), 1,44-1,29 (м, 1H); ЖХМС m/z 541,2 [M+Na <sup>+</sup> ]
10	43	P6 <sup>12</sup>		4,74-4,63 (м, 1H), 4,01-3,76 (уш. м, 2H), 3,97 (дд, половина паттерна ABX, J=9,7, 7,5 Гц, 1H), 3,86 (дд, половина паттерна ABX, J=10,1, 5,3 Гц, 1H), 3,54-3,23 (м, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,83 (уш. с, 4H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,09 (дд, J=13,2, 8,8 Гц, 1H), 1,96-1,70 (м, 4H), 1,25-1,15 (м, 2H), 1,04-0,94 (м, 2H); ЖХМС m/z 438,1 [M+Na <sup>+</sup> ]
15	44	P6 <sup>12</sup>		4,71-4,62 (м, 1H), 4,00-3,77 (уш. м, 2H), 3,97 (дд, половина паттерна ABX, J=10,0, 7,5 Гц, 1H), 3,81 (дд, половина паттерна ABX, J=10,0, 5,5 Гц, 1H), 3,54-3,23 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,83 (уш. с, 4H), 2,78 (дд, половина паттерна ABX, J=14, 7 Гц, 1H), 2,74 (дд, половина паттерна ABX, J=14, 6 Гц, 1H), 2,31-2,19 (м, 1H), 2,08 (дд, J=13,3, 8,8 Гц, 1H), 1,95-1,73 (м, 4H), 1,7-1,52 (м, 1H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,5 Гц, 3H); 432,3
20	45	P6 <sup>12</sup>		7,99 (д, J=3,1 Гц, 1H), 7,65 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 3,97-3,72 (уш. м, 2H), 3,92 (дд, половина паттерна ABX, J=10,6, 7,5 Гц, 1H), 3,76 (дд, половина паттерна ABX, J=10,3, 5,1 Гц, 1H), 3,50-3,17 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,82 (уш. с, 4H), 2,02 (дд, J=13,6, 9,2 Гц, 1H), 1,91-1,69 (м, 3H), 1,69-1,47 (м, 2H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 459,1
25	46	P6 <sup>12</sup>		4,68-4,58 (м, 1H), 4,00-3,75 (уш. м, 2H), 3,96 (дд, половина паттерна ABX, J=10,1, 7,5 Гц, 1H), 3,80 (дд, половина паттерна ABX, J=9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,53-3,24 (м, 2H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,83 (уш. с, 7H), 2,27-2,17 (м, 2H), 2,09 (дд, J=13,2, 8,8 Гц, 1H), 2,04-1,72 (м, 8H), 1,69-1,52 (м, 1H, предположительно; в значительной степени скрыто пиком воды); ЖХМС m/z 466,3 [M+Na <sup>+</sup> ]

5	47	P6 <sup>12</sup>		7,44-7,36 (м, 5H), 4,40-4,30 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,93-3,66 (м, 2H), 3,59 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,8, 7,3 Гц, 1H), 3,53 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,8, 5,8 Гц, 1H), 3,48-3,16 (м, 2H), 2,82 (уш. с, 4H), 2,73 (с, 3H), 1,85-1,37 (м, 6H, предположительно; частично скрыто пиком воды); ЖХМС m/z 488,3 [M+Na <sup>+</sup> ]
10	48	P6 <sup>12</sup>		4,71-4,61 (м, 1H), 4,00-3,68 (м, 5H), 3,52-3,21 (м, 2H), 2,83 (с, 7H), 2,60-2,46 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,93-1,51 (м, 5H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 430,3
20	49	Пример 1 <sup>13</sup> ; P3		7,35 (дд, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 7,18 (уш. д, J=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 5,77 (септет, J=6,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 2H), 3,81 (дд, J=9,0, 9,0 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 1H), 3,50-3,35 (м, 2H), 2,29 (дд, J=12,8, 8,3 Гц, 1H), 1,89-1,59 (м, 5H); 496,2
30	50	Пример 7 <sup>13</sup> ; P3		7,35 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,18 (уш. д, J=7,5 Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 4,24 (дд, J=8,5, 7,5 Гц, 1H), 4,00-3,91 (уш. м, 1H), 3,90-3,82 (уш. м, 1H), 3,80 (дд, J=9,0, 9,0 Гц, 1H), 3,60-3,48 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 1H), 2,83 (с, 4H), 2,30 (дд, J=12,8, 8,3 Гц, 1H), 1,93-1,65 (м, 5H); 443,2
40	51	P6 <sup>12</sup>		5,24-5,13 (м, 1H), 3,99-3,74 (уш. м, 2H), 3,96 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,9, 7,7 Гц, 1H), 3,78 (дд, половина паттерна АВХ, J=9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,55-3,26 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,82 (с, 4H), 2,11 (дд, J=13,2, 8,8 Гц, 1H), 1,95-1,76 (м, 3H), 1,72 (дд, J=13,2, 7,5 Гц, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H, предположительно; в значительной степени скрыто пиком воды), 1,30 (с, 9H); 396,3



5	52	P5 <sup>11</sup>		5,75 (септет, J=6,3 Гц, 1H), 5,24-5,13 (м, 1H), 4,00-3,91 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 2H), 3,78 (дд, J=9,8, 5,3 Гц, 1H), 3,47-3,27 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,10 (дд, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,83-1,65 (м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды), 1,60-1,45 (м, 1H), 1,29 (с, 9H); 449,3
10	53	Пример 7; C38		8,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 6,61 (т, J <sub>HF</sub> =55,7 Гц, 1H), 4,82-4,73 (м, 1H), 3,66-3,39 (м, 4H), 2,82 (с, 4H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,08-1,99 (м, 2H), 1,81-1,65 (уш. м, 4H, предположительно; частично скрыто пиком воды); 410,2

1. Необходимый *трет*-бутил-4-бензил-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат синтезировали из P1 методом опосредованного карбонатом калия алкилирования бензилбромидом.

2. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 1% до 5% В за 0,6 минут; от 5% до 100% В за 3,4 минуты; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

3. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,0375% трифторуксусная кислота в воде; подвижная фаза В: 0,01875% трифторуксусная кислота в ацетонитриле; градиент: от 10% до 100% В за 4,0 минуты; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

4. Условия для аналитической ВЭЖХ. Колонка: Waters XBridge C18, 2,1×50 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 0,05% гидроксид аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 5% В в течение 0,5 минут; от 5% до 100% В за 2,9 минут; 100% В в течение 0,8 минут; скорость потока: 0,8 мл/минуту.

5. *Цис*-2-этилциклопропансульфонилхлорид может быть получен следующим образом: пропан-2-ил-*цис*-2-этилциклопропансульфонат может быть синтезирован из бутадиена методом, описанным в публикации R. Pellicciari *et al.*, *J. Med Chem.* 2007, 50, 4630-4641. Гидрогенизация приводит к получению пропан-2-ил-*цис*-2-этилциклопропансульфоната, который затем обрабатывают иодидом натрия в ацетоне при повышенной температуре, с получением *цис*-2-этилциклопропансульфоната натрия. Обработка данного материала тионилхлоридом приводит к получению необходимого *цис*-2-этилциклопропансульфонилхлорида.

6. В данном случае 1-гидроксипирролидин-2,5-дион использовали вместо 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола в конечной стадии, и 4-(диметиламино)пиридин добавляли к реакционной смеси.

7. Реакция P1 с 2-(бромметил)пиразином и *N,N*-диизопропилэтиламино приводит к получению *трет*-бутил-4-(пиразин-2-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата; последующее снятие защитных групп трифторуксусной кислотой приводит к получению 4-(пиразин-2-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли.

8. Реакция P1 с тетрагидро-2*H*-пиран-2-илметансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина и 4-(диметиламино)пиридина, с последующим снятием защитных групп при помощи трифторуксусной кислоты, приводит к получению необходимого 4-[ (тетрагидро-2*H*-пиран-2-илметил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли.

9. Проводили реакцию пиазин-2-сульфонилхлорида (полученного из пиазин-2(1*H*)-тиона методом, описанным в публикации S. W. Wright *et al.*, *J. Org. Chem.* 2006, 71, 1080-1084) с P1, с получением *трет*-бутил-4-(пиазин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата. Последующее снятие защитных групп трифторуксусной кислотой привело к получению 4-(пиазин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекана, трифторацетатной соли.

10. Проводили конверсию соединения P4 в 1-циклопропил-*N*-метил-*N*-[(3*R*)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]метансульфонамид, трифторацетатную соль, с использованием общего метода, описанного в разделе «Препарат P5» для синтеза C9.

11. Соединение данного примера синтезировали путем реакции P5 с соответствующим сульфонилхлоридом или ацилхлоридом в присутствии триэтиламина.

12. Соединение данного примера синтезировали путем реакции P6 с соответствующим сульфонилхлоридом или ацилхлоридом в присутствии триэтиламина.

13. Реакция P3 с 3-бромфенилтрифторметилловым эфиром в присутствии иодида никеля (II), цинка, 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина и пиридина привела к получению *трет*-бутил-3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата, с которого снимали защитные группы трифторуксусной кислотой, с получением необходимого 3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декана, трифторацетатной соли.

#### Пример AA: Ферментативный анализ MAGL

Для оценки ингибирования MAGL используют человеческую рекомбинантную моноацилглицерин-липазу и флуорогенный субстрат 7-гидроксикумариниларахидонат (7-НСА, Biomol ST-502). 400 нл тестируемого соединения в снижающихся концентрациях (в диапазоне от 150 мкМ и до 1,5 нМ) точно наносили в лунки 384-луночного черного планшета (PerkinElmer, 6007279), используя Labcyte Echo, с последующим добавлением 10 мкл фермента MAGL в аналитическом буфере (50 мМ HEPES, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% Triton X-100 и 25% глицерина). Равный объем 7-НСА в аналитическом буфере с 10% ДМСО добавляли либо немедленно (T=0 мин), либо после 30-минутной инкубации (T=30 мин), для запуска реакции. Конечная концентрация фермента MAGL составляла 88 пМ, и концентрация субстрата 7-НСА составляла 5 мкМ. После этих разведений конечная концентрация тестируемого соединения находилась в диапазоне от 3 мкМ до 0,03 нМ. Реакция протекала в течение 60 минут, после чего с планшета снимали показания при длинах волн возбуждения/эмиссии 340/465. Ингибирование, в процентах, рассчитывали на основании контрольных лунок, не содержащих соединения (ингибирование 0%) и содержащих контрольное соединение (например, ингибитор MAGL, активность которого известна или ранее была описана в литературе, например, соединение, приводящее к 100% ингибированию). Значения IC<sub>50</sub> получали на основании четырехпараметрической логистической модели с использованием программы ABASE от IDBS. Смотри, например, публикацию Wang, Y. *et al.*, «A Fluorescence-Based Assay for Monoacylglycerol Lipase Compatible with Inhibitor Screening», *Assay and Drug Development Technologies*, 2008, Vol. 6 (3) pp 387-393 (в которой описан анализ для измерения активности MAGL).

Для измерения инактивации MAGL выполняли тот же протокол для (T=0 мин)

определения  $IC_{50}$  в анализе ингибирования MAGL с данными, собираемыми каждую минуту для построения кривых процесса для фермента при понижающихся концентрациях соединения. Значения  $K_{obs}$  рассчитывали на основании этих данных, и соотношения  $k_{inact}/K_I$  определяли из графика зависимости значений  $K_{obs}$  от концентрации соединения.

Таблица 11. Биологические данные ( $IC_{50}$  для MAGL и  $k_{inact}/K_I$  для MAGL); и названия соединений из примеров 1-53.

Номер примера	MAGL (T=0 мин) $IC_{50}$ (нМ) <sup>a</sup>	MAGL (T=30 мин) $IC_{50}$ (нМ) <sup>a</sup>	MAGL $k_{inact}/K_I$ (1/с на М) <sup>a</sup>	Название соединения
1	3,09	0,259	543000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(фенилсульфонил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
2	7,94	1,00	85900	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
3	59,9	8,49	6240	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(тетрагидро-2Н-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
4	204	20,3	2140	1-([4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундек-9-ил]карбонил)оксипирролидин-2,5-дион
5	1480	136	н/о	1-[(4-бензил-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил]оксипирролидин-2,5-дион
6	4,39	0,470	188000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
7	214	15,6	8060	N-[(3R)-8-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил-N-метилбензолсульфонамид
8	35,0	3,29	15700	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-бензоил-2,8-диазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
9	760	57,4	н/о	1-[(2-бензоил-2,8-диазаспиро[4,5]дек-8-ил)карбонил]оксипирролидин-2,5-дион
10	637	80,6	н/о	4-(8-[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-илбензонитрил
11	17,6	2,46	9710	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(4-цианофенил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
12	57,0	4,90	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
13	1950	121	н/о	1-([[(3R)-3-(4-фтор-1Н-пиразол-1-ил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил]карбонил]оксипирролидин-2,5-дион
14	3,63 <sup>c</sup>	0,942 <sup>c</sup>	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-[(6-(диформетил)пиридин-3-ил)окси]-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилат
15	55,8	7,86	14400	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-бензил-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
16	78,5	10,4	9540	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(6-(триформетил)пиридин-3-ил)метил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
17	67,5	10,5	7720	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(4-фторбензил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
18	90,5	14,0	6280	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(2-цианопиридин-3-ил)метил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
19	221	28,5	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(1,3-тиазол-2-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
20	255	35,0	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(пиразин-2-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
21	307	40,5	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(пиридин-2-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
22	454	46,3	н/о	1-([4-[(цис-2-этилциклопропил)сульфонил]-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундек-9-ил]карбонил)оксипирролидин-2,5-дион
23	432	58,0	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(тетрагидрофуран-3-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
24	443	81,9	н/о	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(2-метилпропил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
25	1320	158	н/о	1-([4-(4-фторбензил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундек-9-ил]карбонил)оксипирролидин-2,5-дион
26	>3000	539	н/о	1-([4-(пиразин-2-илметил)-1-окса-4,9-диазаспиро[5,5]ундек-9-ил]карбонил)оксипирролидин-2,5-дион, трифторацетатная соль

5	27	6,25	0,679	148000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(цис-2-этилциклопропил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
	28	10,3	2,22	99000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
	29	264	73,6	н/о	1-[(4-[(тетрагидро-2Н-пиран-2-илметил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил]окси]пирролидин-2,5-дион
	30	1540	134	н/о	1-[(4-[(пиразин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил)карбонил]окси]пирролидин-2,5-дион
	31	20,8	2,26	19800	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(пиразин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилат
10	32	13,7	1,08	67700	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	33	15,0	1,21	54800	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3S)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	34	418	52,8	н/о	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)бензолсульфонамид
15	35	1380	105	н/о	1-циклопропил-N-[(3R)-8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метилметансульфонамид
	36	37,3	2,79	25200	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(3R)-3-[(циклопропилметил)сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	37	25,8	3,03	22000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[(циклобутилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	38	22,0	2,19	22600	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-{метил[(2-метилпропил)сульфонил]амино}-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
20	39	47,7	4,04	21400	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[(циклопропилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	40	22,9	1,43	47700	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[метил(1,3-тиазол-2-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	41	12,0	1,25	28000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[(циклобутилметил)сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	42	4,93	0,587	69300	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[(бензилсульфонил)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
25	43	2720	225	н/о	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метилциклопропансульфонамид
	44	794	79,8	н/о	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N,2-диметилпропан-1-сульфонамид
	45	655	73,0	н/о	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метил-1,3-тиазол-2-сульфонамид
30	46	514	50,7	н/о	1-циклобутил-N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метилметансульфонамид
	47	192	23,0	1870	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метил-1-фенилметансульфонамид
	48	797	67,8	н/о	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N-метилциклобутансульфонамид
	49	8,34	1,45	39700	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
35	50	19,0	2,46	26700	1-[(3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-8-ил)карбонил]окси]пирролидин-2,5-дион
	51	>692	>247	3290	N-(8-[[2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил)-N,2,2-триметилпропанамид
	52	8,04	0,666	109000	1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[(2,2-диметилпропанойл)(метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилат
	53	69,3	10,1	1630	1-[(2-[(6-(диформетил)пиридин-3-ил)окси]-7-азаспиро[3,5]нон-7-ил)карбонил]окси]пирролидин-2,5-дион

40 а. Приведенные значения  $IC_{50}$  или значения  $k_{inact}/K_I$  представляют собой геометрическое среднее из 2-4 определений, если нет иных указаний.

б. н/о=не определено

с. Приведенное значение  $IC_{50}$  или значение  $k_{inact}/K_I$  представляет собой результат одного определения.

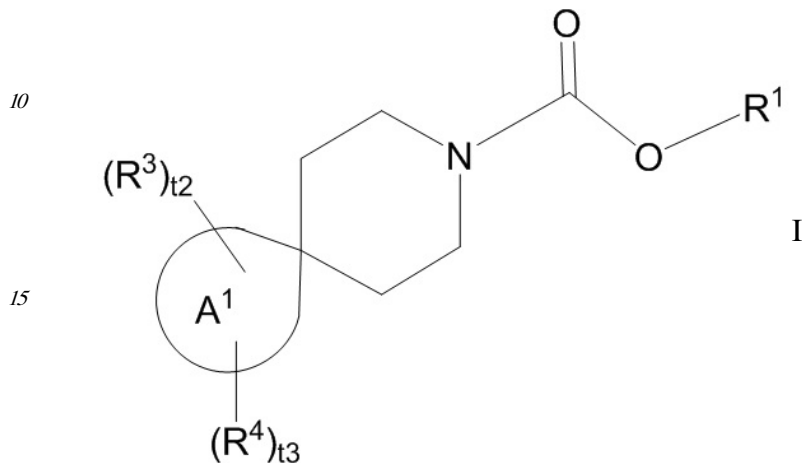
45 д. Приведенное значение  $IC_{50}$  или значение  $k_{inact}/K_I$  представляет собой геометрическое среднее из  $\geq 5$  определений.

Различные модификации изобретения, в дополнение к тем, которые описаны в настоящем документе, будут очевидны для специалистов в данной области из

приведенного выше описания. Такие модификации также должны входить в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждый литературный источник (включая все патенты, патентные заявки, статьи в журналах, книги и любые другие публикации), цитированный в настоящей заявке, включен посредством ссылки в полном объеме.

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A¹ представляет собой циклобутил или 5-6-членный гетероциклоалкил, который включает 1 или 2 гетероатома, образующих кольцо, выбранных из N и O;

R¹ представляет собой R<sup>1A</sup> или R<sup>1B</sup>;

R<sup>1A</sup> представляет собой 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-;

R<sup>1B</sup> представляет собой 2,5-диоксопирролидин-1-ил;

каждый R³ представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил;

R⁴ выбирают из группы, состоящей из R⁶, -N(R⁵)(C(=O)R⁶), -N(R⁵)(S(=O)<sub>2</sub>R⁶), -C(=O)R⁶, -S(=O)<sub>2</sub>R⁶, -NR⁵R⁶, -SO<sub>2</sub>NR⁵R⁶ и -OR⁶;

R⁵ выбирают из группы, состоящей из H или C<sub>1-4</sub> алкила;

R⁶ выбирают из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 5-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, (C<sub>3-4</sub> циклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, (5-6-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, фенил-C<sub>1-4</sub> алкил- и (5-6-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил-, при этом каждый из выбранных вариантов, необязательно, замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галоалкила, C<sub>1-4</sub> алкокси и C<sub>1-4</sub> галоалкокси; где каждый из 5-6-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарильного фрагмента включает 1 или 2 гетероатома, образующих кольцо, каждый из которых независимо выбран из N, S и O, и где каждый из 5-6-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкильного фрагмента включает 1 образующий кольцо O;

t<sub>2</sub> равно 0 или 1; и

t<sub>3</sub> равно 0 или 1.

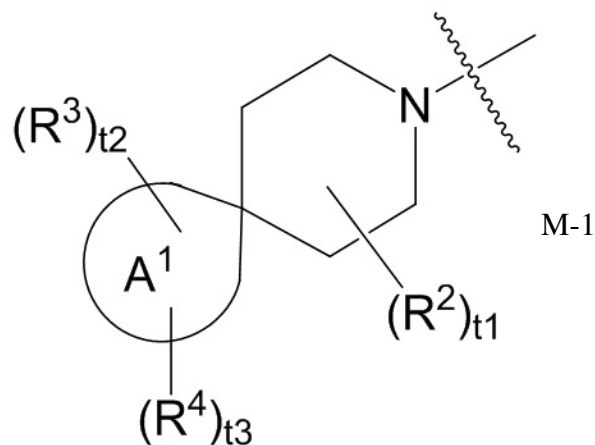
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет

с собой  $R^{1A}$ .

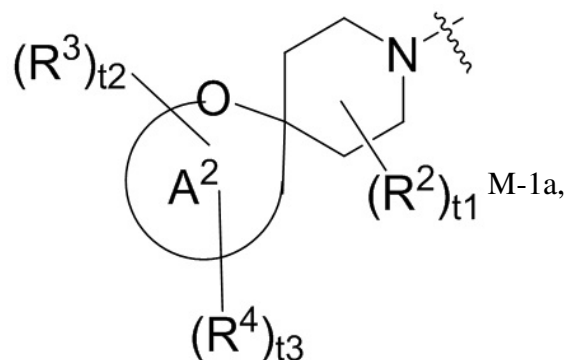
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $R^{1B}$ .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо  $A^1$  представляет собой циклобутил или 5-6-членный гетероциклоалкил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы M-1 формулы I

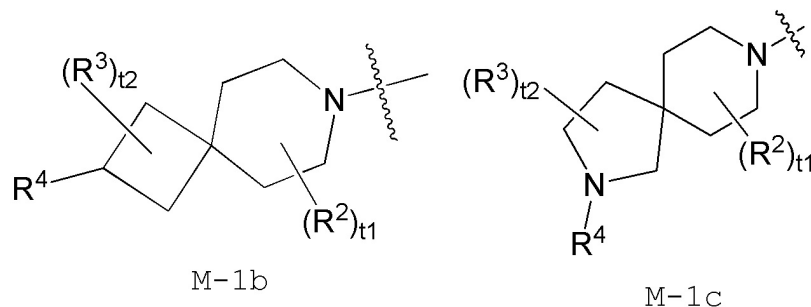


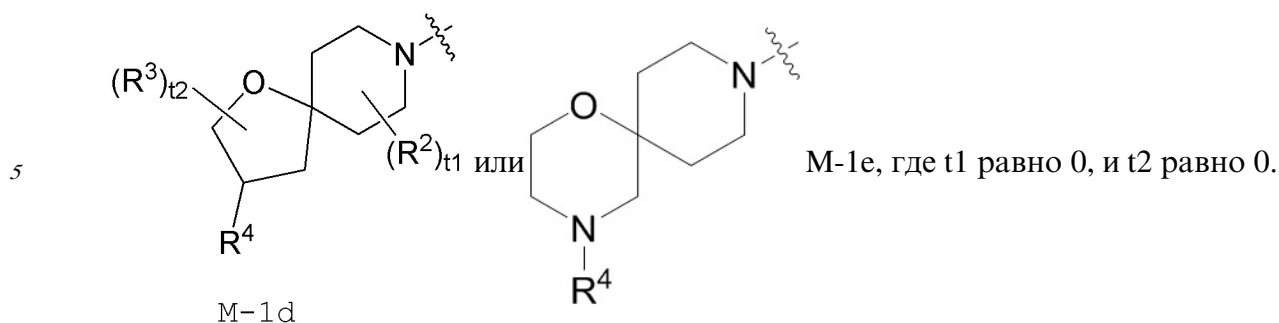
представляет собой фрагмент формулы M1-a:



при этом кольцо  $A^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы M-1 формулы I представляет собой фрагмент формул M-1b, M-1c, M-1d или M-1e:





7. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы М-1 формулы I представляет собой фрагмент формулы М-1b; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>), -N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>) и -OR<sup>6</sup>.

8. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы М-1 формулы I представляет собой фрагмент формулы М-1c; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы М-1 формулы I представляет собой фрагмент формулы М-1d; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -N(R<sup>5</sup>)(C(=O)R<sup>6</sup>), -N(R<sup>5</sup>)(S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>), -C(=O)-R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> и -OR<sup>6</sup>.

10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где фрагмент формулы М-1 формулы I представляет собой фрагмент формулы М-1е; и R<sup>4</sup> выбирают из группы, состоящей из R<sup>6</sup>, -C(=O)-R<sup>6</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>6</sup> и -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

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

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(тетрагидро-2H-пиран-3-илметил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1-[(4-[(4-фторфенил)сульфонил]-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундек-9-ил}карбонил)окси]пирролидин-2,5-диона;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[метил(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

N-[(3R)-8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]-N-метилбензолсульфонамида;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-(4-цианофенил)-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-2-{[6-(диформетил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нонан-7-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-4-(пиразин-2-илсульфонил)-1-окса-4,9-дiazаспиро[5,5]ундекан-9-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[(фенилсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1-циклопропил-N-[(3R)-8-{[(2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси]карбонил}-1-окса-8-азаспиро[4,5]дек-3-ил]-N-метилметансульфонамида;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-(3R)-3-[(циклопропилметил)сульфонил](метил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[метил(1,3-тиазол-2-илсульфонил)амино]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата;

1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил-3-[3-(трифторметокси)фенил]-1-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата; и

1-{[(2-{[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]окси}-7-азаспиро[3,5]нон-7-ил)карбонил]окси} пирролидин-2,5-диона,

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция для лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11 для применения в лечении опосредованного MAGL заболевания или нарушения.

14. Способ лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11.

15. Применение соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-11 в производстве лекарственного средства для лечения опосредованного MAGL заболевания или нарушения.

16. Способ ингибирования MAGL, включающий создание контакта MAGL с соединением или фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-11.